

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 167**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2013 PCT/US2013/037596**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13159094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2013 E 13720198 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2852577**

54 Título: **Procedimientos mejorados para la preparación de compuestos de 1-aril-5-alquil pirazol**

30 Prioridad:

20.04.2012 US 201261635969 P

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

24.07.2017

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**MENG, CHARLES, Q.;
LE HIR DE FALLOIS, LOIC, PATRICK;
LEE, HYOUNG, IK;
ZHAN, XINXI;
LABROSSE, JEAN-ROBERT y
MULHAUSER, MICHEL**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 626 167 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

Procedimientos mejorados para la preparación de compuestos de 1-aril-5-alquil pirazol

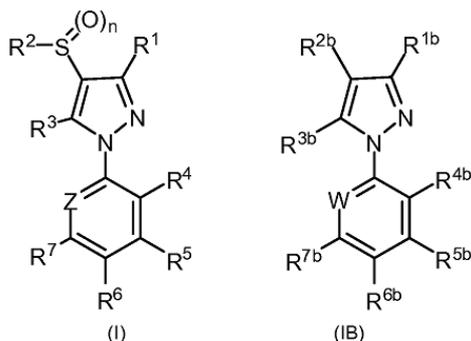
5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de 1-aril pirazol de las fórmulas generales (I) y (IB):

10

15

20



en las que:

25 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z, R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, y W y n son como se definen a continuación. Los compuestos de fórmula (I) y (IB) son útiles para tratar y proteger a los animales contra ectoparásitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30 [0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a la infestación por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como pulgas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* y similares), garrapatas (incluyendo *Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.* y similares), ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Linognathus sp.*, y similares), y moscas (*Hematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dermatobia sp.*, *Cochliomyia sp.*), mosquitos (familia *Culicidae*) y similares). Los animales también pueden ser susceptibles a la infección por endoparásitos, tales como la filaria y gusanos.

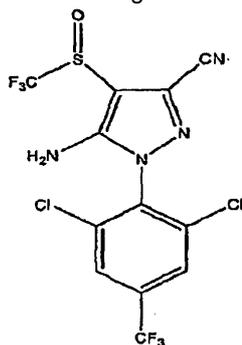
40 [0003] Los compuestos que exhiben un alto grado de actividad contra una amplia gama de ectoparásitos, incluyendo artrópodos e insectos, son conocidos en la técnica. Una de dichas clases de compuestos es los arilpirazoles a los que se hace referencia, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos No. 5.122.530; 5.246.255; 5.576.429; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0 234 119 y EP 0 295 117 (patentes de Estados Unidos No. 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0 352 944 (patente de Estados Unidos No. 4.963.575); EP 0 780 378 (patente de Estados Unidos No. 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 y 6.395.906); EP 0 846 686 (patente de Estados Unidos No. 6.069.157); y WO 98/28278.

50 [0004] Se sabe que los arilpirazoles poseen una excelente actividad contra ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas. Dentro de esta familia de compuestos, se ha encontrado que el fipronil 5-amino-3-ciano-l-(2,6-dicloro-4-trifluoro-metilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol es excepcionalmente potente contra insectos y ácaros. El fipronil es el principio activo en la familia de productos bien conocida Frontline® para el tratamiento y control de pulgas, garrapatas y piojos de mascas en gatos y perros. El fipronil se une a receptores de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las membranas celulares de neuronas de invertebrados, estabilizando funcionalmente la forma cerrada del canal que da lugar a la muerte. El fipronil tiene la siguiente estructura química:

55

60

65



[0005] El fipronil se ha comercializado durante varios años con su uso tanto en el sector agrícola como para la protección de los animales contra los ectoparásitos. Por consiguiente, son conocidos procedimientos eficientes para preparar fipronil a gran escala.

5 **[0006]** Recientemente, se han descrito derivados de 1-aril-5-alkil pirazol que presentan actividad excepcional contra ectoparásitos, incluyendo pulgas y garrapatas en los documentos WO 2008/005489 y US 2008/0031902 (ahora patente de Estados Unidos No. 7.759.381 B2) de Lee et. Los compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol difieren de fipronil, entre otras cosas, en que están sustituidos en la posición 5 del anillo de pirazol con un grupo alkilo o haloalkilo en lugar de un grupo amino. Además, ciertos compuestos de 1-aril-5-alkilpirazol descritos en las publicaciones incluyen la sustitución mixta de halógeno en el anillo de fenilo y en el grupo 4-sulfenilo. Los procedimientos conocidos para la preparación de fipronil no son apropiados para la síntesis de los nuevos compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol.

15 **[0007]** WO 02/058690 y US 2004/0876627 se refieren a la síntesis de pirazoles que llevan un sustituyente de (2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-(trifluorometil)etilo por reacción entre una 1,3-dicetona y fenilhidrazina que lleva el sustituyente 1-hidroxi-1-(trifluorometil) etilo (Esquema 4, página 11, US 2004/0876627). Se menciona la síntesis de un compuesto específico por este procedimiento, éster etílico del ácido 5-metil-1-[(1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (US 2004/0876627, páginas 23 a 24, Ejemplo 8). Sin embargo, no parecía haber ejemplos en los que se prepara un pirazol 3,4,5-disustituido, excepto en presencia de un grupo 5-amino o cuando las tres sustituciones son las mismas (metilo).

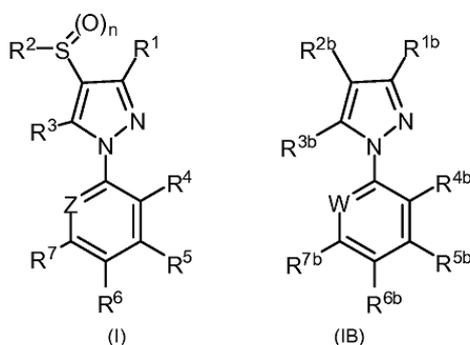
[0008] La síntesis de 3-éster pirazoles no sustituidos en 4 también se menciona en US 2005/00020564 (página 10, Esquema 3).

25 **[0009]** WO 2008/005489 y US 2008/0031902 A1 describen la síntesis de compuestos de 1-aril-5-alkilpirazol mediante un procedimiento en el que los derivados de 2-tio-1,3-dicetona se preparan haciendo reaccionar un reactivo de haluro de sulfenilo con compuestos de 1,3-dicetona, que se hacen reaccionar adicionalmente con un compuesto de arilhidrazina adecuadamente sustituido para producir un compuesto de 1-aril-5-alkilpirazol, que puede elaborarse adicionalmente para producir los compuestos de pirazol deseados. Sin embargo, el procedimiento descrito utiliza reactivos de haluro de haloalkil sulfenilo (por ejemplo, cloruro de trifluorometil sulfenilo y cloruro de diclorofluorometil sulfenilo), que son particularmente peligrosos y difíciles de encontrar. Por consiguiente, existe una necesidad de procedimientos mejorados para la preparación de compuestos de 1-aril pirazol que contienen un grupo unido a carbono en la posición 5 del anillo de pirazol, que incluyen compuestos de 1-aril-5-alkilpirazol, que son rentables y adaptables para escalar.

[0010] Los documentos EP0257479, WO 2005/023775 y WO1998/028278 contienen cada uno ejemplos de la preparación de arilpirazoles sustituidos en 5 por sustitución de un 5-bromoarilpirazol.

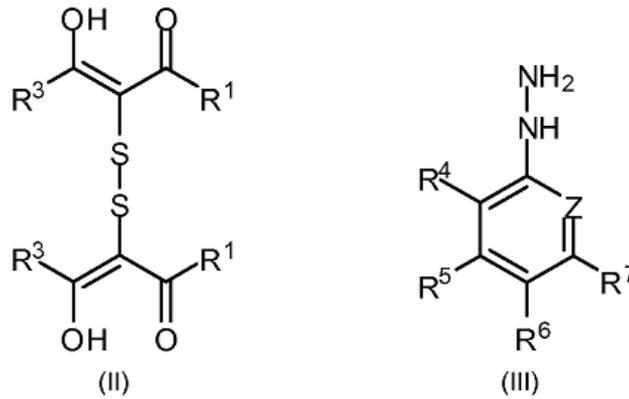
OBJETIVOS Y DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

40 **[0011]** La invención proporciona procedimientos mejorados para la preparación de compuestos de 1-arilpirazol de fórmulas (I) y (IB) mostradas a continuación en la que las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z, R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b}, y W y n se definen en el presente documento.

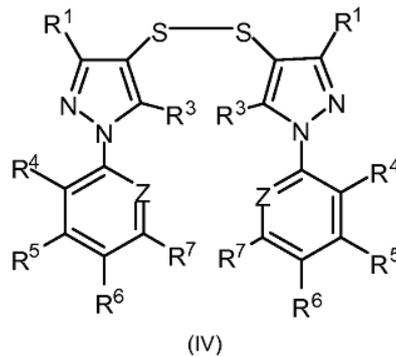


60 En esta descripción, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) que comprende
(i) hacer reaccionar un compuesto de disulfuro de fórmula (II) con una arilhidrazina de fórmula (III)

65



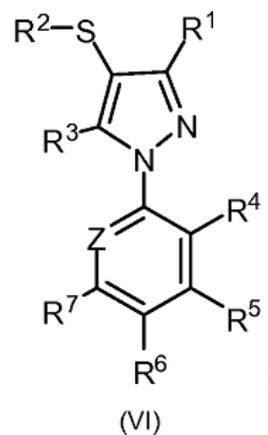
en la que R^1 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, formilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(S)NH_2$, en la que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil o haloalquil; alquil o haloalquil sulfonilo; alquil o haloalquil sulfonilo; nitro, ciano y $-C(S)NH_2$; y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z son como se definen para el compuesto de fórmula (I) siguiente, para formar un disulfuro de pirazol de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z son como se definen para el compuesto de fórmula (I);
 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)



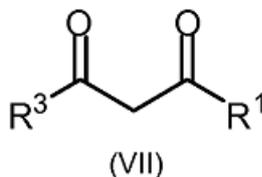
en la que R^2 es como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y LG es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula (VI):



(iii) en el que en el compuesto de fórmula (VI), si R^1 o R^3 son $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$, opcionalmente convertir los grupos $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$ a ciano, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, formilo, $-C(O)R^8$ o $-C(S)NH_2$; y

(iv) oxidar opcionalmente el grupo $-SR^2$ para formar el compuesto de fórmula (I);
 en el que la secuencia de las etapas iii) y iv) se puede intercambiar.

En una realización del procedimiento, el disulfuro de fórmula (II) se forma por reacción de la β -dicetona de fórmula (VII)



con un reactivo de dihaluro disulfuro.

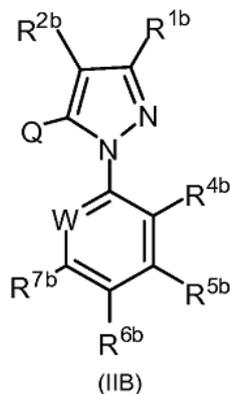
15 **[0012]** En otra realización, en la etapa ii) la reacción del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. En una realización, el reactivo reductor es tetrakis (dimetilamino)etileno, borohidruro de sodio, ditionito de sodio, hidroximetanosulfonato de sodio, hidroximetanosulfonato de cinc, ácido fórmico o formiato de sodio.

20 **[0013]** En otra realización del procedimiento, se prepara un compuesto de fórmula (I) en el que R^2 es alquilo o haloalquilo; R^1 es $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$; y R^3 es alquilo.

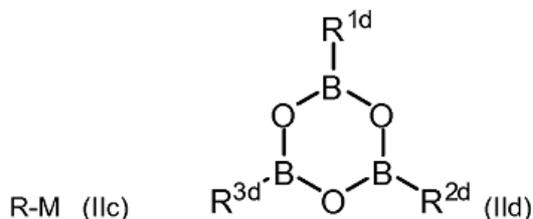
En aún otra realización del procedimiento, en la etapa ii) el grupo saliente LG del compuesto de fórmula (V) es yoduro.

25 **[0014]** En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IB), que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



45 en la que R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} y W son como se definen a continuación para el compuesto de fórmula (IB) y Q es yodo, bromo, cloro o un grupo haloalquilsulfonato; con un compuesto de fórmula (IIc) o (II d):



60 en la que R, R^{1d} , R^{2d} y R^{3d} son independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en la que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano y $-C(S)NH_2$; M es MgX ZnX , RZn , BY_2 o BF_3 ; X es yodo, bromo o cloro; e Y es OH o alcoxi, o cada Y puede ser un grupo alcoxi que es parte de un derivado de glicol $Y-(CR''')_a-Y$, en el que R'' y R''' son independientemente hidrógeno y alquilo C_1-C_3 y a es 2, 3 o 4;

65 o hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) con $R^{8b}OH$, $R^{8b}SH$ o un anión enolato $R^{8b}C(O)CH_2^-$, en el que R^{8b} es

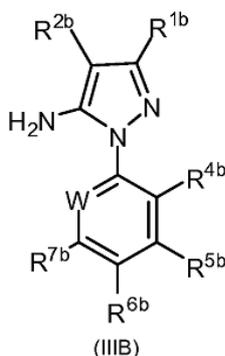
como se define a continuación para el compuesto de fórmula (IB);

en presencia de un catalizador de metal de transición para formar el compuesto de fórmula (IB);

(ii) en la que si R^{1b} en el compuesto de fórmula (IB) es $-C(O)OR^{8b}$ o $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$, opcionalmente convertir los grupos $-C(O)OR^{8b}$ o $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ a ciano, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, formilo, $-C(O)R^{8b}$ o $-C(S)NH_2$ a través de la conversión del grupo funcional, en el que R^{8b} , R^{9b} y R^{10b} son como se define a continuación para el compuesto de fórmula (IB); y

(iii) en la que si R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$, opcionalmente oxidar el grupo $-S(O)_mR^{11b}$, en el que R^{11b} es tal como se define a continuación para el compuesto de fórmula (IB) y m es 0 o 1, para formar el compuesto de fórmula (IB); en el que la secuencia de las etapas ii) y iii) se puede intercambiar.

En una realización, el compuesto de fórmula (IIB) en la que Q es I, Br o Cl se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (IIIB):



en la que R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} y W son como se definen a continuación para el compuesto de fórmula (IB), con una fuente de Br, Cl o I, en presencia de un compuesto de nitrito de T-ONO, en el que T es hidrógeno o alquilo, o una sal del mismo.

[0015] En otra realización, el catalizador de metal de transición de la etapa (i) es un catalizador de paladio.

[0016] En otra realización del procedimiento, el compuesto de fórmula T-ONO es nitrito de sodio, nitrito de isopentilo, o nitrito de terc-butilo.

[0017] En otra realización más, la variable Q en el compuesto de fórmula (IIB) es bromo.

[0018] En otra realización de la etapa (i) del procedimiento, M en el compuesto de fórmula (IIc) es ZnX o RZn. En otra realización, M es por BY₂. En otra realización, B es BY₂ en el que Y es hidroxilo.

En otra realización del procedimiento, en la etapa (i) el compuesto de fórmula (IIB) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IIe). En otra realización, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) con trimetilboroxina.

[0019] En otra realización del procedimiento, en la etapa (i) el compuesto de (IIB) se hace reaccionar con un compuesto de (IIc) en el que M es BY₂ o un compuesto de fórmula (IIe), en el que se añade además una base a la mezcla de reacción. En una realización, la base es un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino.

[0020] En una realización del procedimiento, el catalizador de paladio en la etapa (i) se selecciona entre (Ph₃P)₄Pd, (Ph₃P)₂PdCl₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd₂(dba)₃ o (dppf)PdCl₂.

En otra realización, en la etapa (i), el compuesto de fórmula (IIB) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IIe) en presencia de Pd₂(dba)₃ y carbonato de potasio.

[0021] En otra realización del procedimiento, el compuesto de fórmula (IIIB) es fipronil y el compuesto de fórmula (IIe) es trimetilboroxina.

En otra realización del procedimiento, en la formación del compuesto de fórmula (IIB) a partir del compuesto de fórmula (IIIB), T-ONO es nitrito de sodio y la fuente de Br es HBr.

[0022] Los procedimientos mejorados proporcionan, entre otras cosas, el acceso a compuestos de 1-aril-5-alquil-4-haloalquilsulfinil o 1-aril-5-haloalquil-4-haloalquilsulfinil pirazol sin el uso de reactivos de cloruro de haloalquilsulfenilo, que son conocidos por ser particularmente peligrosos y son muy difíciles de encontrar. Además, los procedimientos mejorados son adaptables a escala y proporcionan rendimientos óptimos y la calidad de los compuestos de 1-arilpirazol deseados.

[0023] Se observa que en esta descripción y en las reivindicaciones, términos tales como "comprende",

"comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de Patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados de manera explícita, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

[0024] Cabe indicar, además, que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la invención ningún compuesto, producto, procedimiento de elaboración del producto o procedimiento de utilización del producto descrito anteriormente, que cumpla con los requisitos de descripción escrita y capacidad de desarrollo de la Oficina de patentes y marcas de Estados Unidos (35 U.S.C. 112, párrafo primero) o de la Oficina europea de patentes (artículo 83 del CPE), de manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por la presente expresan la exclusión de cualquier producto, procedimiento de fabricación del producto o procedimiento de utilización del producto descrito anteriormente. Por tanto, un propósito de la invención es no cubrir explícitamente compuestos, productos, procedimientos de fabricación de productos o compuestos, o procedimientos de uso de productos o compuestos que se dan a conocer de forma explícita en la técnica anterior o cuya novedad es destruida por la técnica anterior, incluyendo, sin limitaciones, cualquier técnica anterior mencionada en este documento, incluyendo, sin limitación, las patentes de Estados Unidos nº 5.122.530; 5.246.255; 5.576.429; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0 234 119 y EP 0 295 117 (equivalentes a las patentes de Estados Unidos Nº 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0 352 944 (equivalente a la patente de Estados Unidos Nº 4.963.575); EP 0 780 378 (equivalente a las patentes de Estados Unidos Nº 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 y 6.395.906); EP 0 846 686 (equivalente a la patente de Estados Unidos Nº 6.069.157); y WO 98/28278.

[0025] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y están abarcadas por la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0026] Para los fines de esta solicitud, a menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen la terminología citada a continuación:

(1) El término "alquilo" se refiere a cadenas de carbono lineales, ramificadas y grupos de hidrocarburos cíclicos. En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1 a 20, en otras realizaciones de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-12, 1-10 o -18 átomos de carbono. En otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-6 o 1-4 átomos de carbono. También se contemplan otros intervalos de átomos de carbono dependiendo de la localización del grupo alquilo en la molécula. Ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 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, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por "alquilo", pueden referirse como "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en este documento puede estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea sin protección, o protegido según sea necesario, tal como se conoce para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999.

(2) El término "alqueno" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alqueno, el número de átomos de carbono es 2-20, en otras realizaciones de alqueno, el número de átomos de carbono es 2-12, 2-10, 2-8 o 2-6. En aún otra realización de alqueno, el número de átomos de carbono es 2-4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y un número de carbonos dependiendo de la localización del grupo alqueno en la molécula; los grupos "alqueno C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-

butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

(3) El término "alquinilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otras realizaciones de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-12, 2-10, 2-8 o 2-6. En una otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y un número de carbonos dependiendo de la localización del grupo alqueno en la molécula;

Por ejemplo, el término "alquinilo C₂-C₁₀" tal como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

(4) "Ariilo" se refiere a una estructura de anillo carbocíclico aromático C₆-C₁₄ que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, el anillo de ariilo puede estar fusionado a un anillo no aromático, siempre que el punto de unión a la estructura central sea a través del anillo aromático. Los grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas realizaciones, ariilo incluye tetrahidronaftilo e indanilo. Los grupos ariilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, halocicloalquilo, halocicloalqueno, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, haloalcoxi, haloalquenoilo, haloalquinoilo, cicloalcoxi, cicloalquenoilo, halocicloalcoxi, halocicloalquenoilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, haloalquinoilo, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenoilsulfonilo, haloalquinoilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenoilamino, alquinoilamino, di(alquilo)amino, di(alqueno)amino, di(alquino)amino, o SF₅. En una realización de ariilo, el resto es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo; en otra realización de ariilo, el resto es fenilo.

(5) Alcoxi se refiere a -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en (1);

(6) Alcoxycarbonilo se refiere a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxi es como se define en (5);

(7) Ciclo como un prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, el alcance de la cual pretende separarse y ser distinta de la definición de ariilo anterior. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es 3-4. También se contemplan otros intervalos de números de carbono dependiendo de la localización del resto ciclo- en la molécula;

(8) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo, tal como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂), triclorometilo (-CCl₃));

(9) heterociclo, heterocíclico, heterociclilo o heterociclo se refiere a grupos cíclicos insaturados o totalmente saturados, por ejemplo, monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o sistemas de anillos tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en el anillo. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

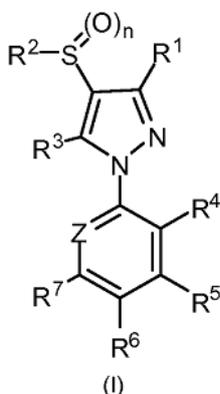
(10) "Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monovalente de 5 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilo preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tienilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, y benzotienilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más restos, tal como se describe para ariilo anteriormente.

[0027] Los ejemplos de grupos heterocíclicos o heteroarilo monocíclicos también incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, y similares.

[0028] Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetrahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizininilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo y similares.

[0029] Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0030] En esta descripción, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de 1-arilpirazol de fórmula (I), que evita el uso de reactivos de haluro de sulfenilo peligrosos:



en la que R¹ y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alqueno, alquinilo, formilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -CO₂H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ o -C(S)NH₂, en la que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil o haloalquilio; alquil o haloalquilsulfino; alquil o haloalquilsulfonilo; nitro, ciano y -C(S)NH₂;

R² es alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R⁴, R⁵, R⁷ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;

R⁶ es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, -C(O)R¹¹, -(O)_mR¹¹ o SF₅;

Z es nitrógeno o C-R¹²;

R⁸ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

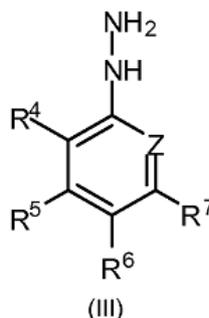
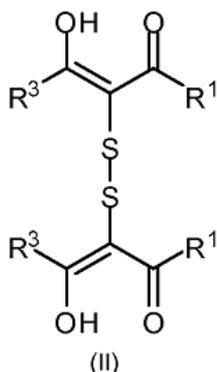
R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R¹¹ es alquilo o haloalquilo; y

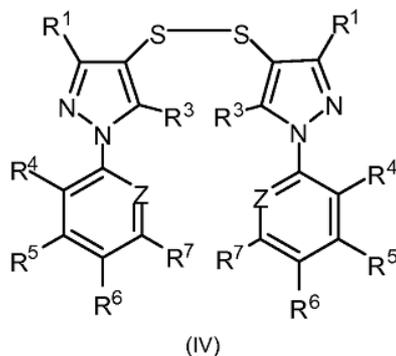
m y n son independientemente 0, 1 o 2;

que comprende:

i) hacer reaccionar un compuesto de disulfuro de fórmula (II) con una arilhidrazina de fórmula (III)



en la que R^1 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquenilo, alquinilo, formilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-C(S)NH_2$, en la que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquil o haloalquiltio; alquil o haloalquil sulfínico; alquil o haloalquilsulfonilo; nitro, ciano y $-C(S)NH_2$; y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z son como se definen para el compuesto de fórmula (I) para formar un disulfuro de pirazol de fórmula (IV)

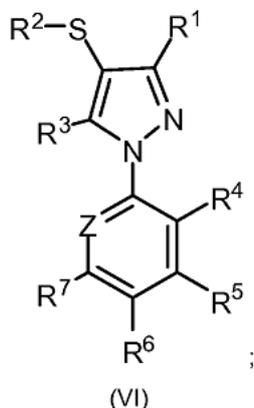


en la que R^1 y R^3 son como se describen para la fórmula (II) anterior; y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z son como se definen para el compuesto de fórmula (I);

ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)



en la que R^2 es como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y LG es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I)



iii) en el que si R^1 o R^3 en el compuesto de fórmula (VI) son $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$, opcionalmente convertir los grupos $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$ a ciano, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, formilo, $-C(O)R^8$ o $-C(S)NH_2$ a través de la conversión de grupos funcionales; y

iv) oxidar opcionalmente el grupo $-SR^2$ para formar el compuesto de fórmula (I); en el que la secuencia de las etapas iii) y iv) se puede intercambiar.

[0031] Se entenderá por los expertos en la técnica que el orden de las etapas sintéticas de los procedimientos descritos en este documento puede variar y dependerá, entre otras cosas, de factores, tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupos protectores (si los hay) a adoptar (véase, por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)", eds. Greene y Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Claramente, tales factores también influirán en la elección de los reactivos para su uso en las etapas de síntesis.

[0032] Además, se entenderá que ciertos compuestos preferidos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la selección apropiada de los grupos R^1 y R^3 en el compuesto de fórmula (VII) y los grupos R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Z en el compuesto de fórmula (III). Además, será evidente para los expertos en la técnica, que ciertos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la elaboración adicional de los grupos funcionales presentes en los compuestos, por ejemplo, mediante la conversión de un éster $-C(O)OR^8$ en la posición 3 ó 5 del anillo de pirazol a un ácido carboxílico, un grupo hidroximetilo, una amida y similares, usando transformaciones de grupos funcionales bien conocidas. Además, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 7.759.381, un grupo éster o un

grupo amida se pueden convertir en un grupo ciano. Por ejemplo, un grupo éster puede ser sometido por hidrólisis para dar el ácido carboxílico, seguido de la formación de una amida y el tratamiento de la amida con un agente deshidratante, tal como SOCl_2 para formar el grupo ciano. El grupo $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ puede formarse a partir del grupo ciano correspondiente por tratamiento con sulfuro de hidrógeno, tal como se describe en la patente de los Estados Unidos Nos. 6.265.430 y 6.518.296.

[0033] En una realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$.

[0034] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0035] En todavía otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno.

[0036] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es metilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, CF_3 , etilo, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $-\text{CHF}_2\text{CF}_3$.

[0037] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

[0038] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_2\text{F}$ o $-\text{CF}_2\text{Cl}$.

[0039] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$; R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno.

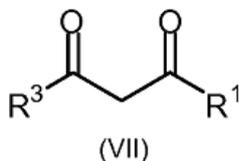
[0040] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; R^3 es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno; R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno; y R^4 es halógeno.

[0041] En otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; R^3 es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno; R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno; Z es CR^{12} ; y R^4 y R^{12} son cloro o fluro.

[0042] En todavía otra realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$; R^3 es metilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, CF_3 , etilo, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, o $-\text{CHF}_2\text{CF}_3$; y R^2 es metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_2\text{F}$ o $-\text{CF}_2\text{Cl}$.

[0043] En una realización preferida, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; R^3 es metilo; y R^2 es CF_3 , $-\text{CCl}_2\text{F}$ o $-\text{CF}_2\text{Cl}$; R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno; Z es C-R^{12} ; y R^4 y R^{12} son cloro o fluro.

[0044] Los compuestos de disulfuro de fórmula (II) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de 1,3-dicarbonilo de la fórmula (VII):

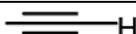
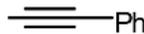


en la que R^1 y R^3 son como se definen para la compuesto de fórmula (II), con un reactivo disulfuro que tiene un grupo saliente en cada átomo de azufre, como en la fórmula LG-SS-LG , en la que LG es un grupo saliente. En una realización, el reactivo de disulfuro es un reactivo disulfuro de dihaluro. En una realización preferida, el reactivo de disulfuro de dihaluro es dicloruro de disulfuro (Cl-SS-Cl) o dibromuro de disulfuro (Br-SS-Br).

[0045] Los compuestos de 1,3-dicarbonilo de la fórmula (VII) son bien conocidos en la técnica para una variedad de grupos R^1 y R^3 diferentes, incluyendo compuestos en los que R^1 y/o R^3 son alquilo, haloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, alqueno, alquino, arilo, heterociclico y heteroarilo. Además, los compuestos de 1,3-dicarbonilo sustituidos en la posición 2 también se conocen en la técnica y han sido descritos, por ejemplo, en Chem. Ber. 1973, 106, 1418-14-22; J. Org. Chem, 1973, 38, 2809-2813.; J. Org. Chem. 1981, 46, 153-157; J. Org. Chem. 1984, 49, 3494 hasta 3498; y la patente de Estados Unidos N° 3.742.046. La Tabla 1 a continuación proporciona una visión muy limitada de la gran cantidad de compuestos de 1,3-dicetona de fórmula (VII) que son conocidos en la técnica, a

los que se hace referencia por su número de registro CAS.

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (VII) no limitantes

R ¹	R ³	No. CAS
CF ₃	metilo	367-57-7
CF ₂ CF ₃	metilo	356-40-1
CO ₂ H	etilo	4383-93 -1
CO ₂ H	metilo	5699-58-1
CO ₂ H	n-propilo	60415-20-5
CO ₂ Me	metilo	20577-61-1
CO ₂ Et	etilo	13246-52-1
CONH ₂	metilo	725240-73-3
CONH ₂	Ph	66287-48-4
CONH ₂	t-butilo	362685-25-4
CONHPh	metilo	503300-35-4
metilo	-C=CH ₂	52204-69-0
metilo	-C(CH ₃)=CH ₂	20583-46-4
metilo	-CH ₂ -CH=CH ₂	53754-66-8
metilo		92836-61-8
metilo		1259209-00-1
metilo		115546-08-2
metilo	bencimidazol-2-ilo	106-971-56-6
CF ₃	N-metilimidazol-2-ilo	942223-89-4
Ph	bencimidazol-2-ilo	840523-77-5
ciclopropilo	bencimidazol-2-ilo	1284702-45-9
metilo	3-piridinilo	3594-37-4
metilo	ciclohexilo	15972-15-3

5 **[0046]** Además, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos descritos en la bibliografía química. Los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (VII) son bien conocidos en la técnica, y se puede obtener un gran número de compuestos con diferente patrón de sustitución (ver por ejemplo, Levine, R. et al., JACS, 1945, 67, pág. 1510-1512 y Fargeas, V. et al., Tetrahedron, 2004, 60, 10.359-10.364).

15 **[0047]** En algunas realizaciones, la reacción entre el compuesto de 1,3-dicarbonilo de la fórmula (VII) y el reactivo de disulfuro de LG-S-S-LG, incluyendo un reactivo de dihaluro de disulfuro, puede llevarse a cabo en presencia de una base. En otras realizaciones, la reacción entre los compuestos de 1,3-dicarbonilo de la fórmula (VII) y el reactivo de disulfuro de LG-S-S-LG puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis. Las bases adecuadas incluyen carbonatos bicarbonatos, hidróxidos y alcóxidos de metal alcalino o alcalinotérreo; y bases de aminas orgánicas, incluyendo, pero sin limitarse a, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-3-eno (DBN); 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO); 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), y similares; y bases amida de metal alcalino, incluyendo, pero sin limitarse a, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazano de sodio o litio, y similares.

25 **[0048]** Los ácidos de Lewis que pueden utilizarse en la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un grupo LG-S-S-LG, incluyendo un reactivo de dihaluro de disulfuro, incluyen sales de cobre, incluyendo, pero sin limitarse a, Cu(OAc)₂, TiCl₄, BF₃-eterato, triflato de escandio III, ZnCl₂, trifluorometanosulfonato de lantano III, y similares. Un ácido de Lewis particularmente preferido es Cu(OAc)₂. Se pueden utilizar también otros ácidos de Lewis adecuados para realizar la reacción.

30 **[0049]** La reacción se puede realizar a cualquier intervalo de temperatura en el que se alcanza una conversión de reacción adecuada sin excesiva formación de subproductos. Las temperaturas de reacción incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, incluyendo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 110°C; de aproximadamente -78 a aproximadamente 80°C; de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C; de aproximadamente -78°C a aproximadamente 30°C; de aproximadamente -78°C a aproximadamente 20°C; o de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C. En otras realizaciones, la reacción se realiza de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C; o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C.

[0050] En ciertas realizaciones preferidas cuando se utiliza una base, la reacción se inicia a una temperatura más fría y después se calienta para asegurar una reacción completa. En otras realizaciones, la temperatura de reacción

se puede mantener constante durante un período de tiempo hasta que se alcanza la conversión de reacción adecuada. Un experto en la técnica sería capaz de determinar la temperatura de reacción óptima para alcanzar una velocidad de reacción adecuada, manteniendo la formación de impurezas en el mínimo mediante el control de la pureza y la conversión de la reacción.

[0051] Las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un disolvente que no interfiere o reacciona con el compuesto de fórmula (VII) o el reactivo de disulfuro, tal como un disolvente orgánico no reactivo. Los disolventes orgánicos no reactivos incluyen, pero sin limitarse a, disolventes orgánicos apróticos que incluyen disolventes aromáticos, tales como tolueno, xileno, etilbenceno, anisol, y similares; disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo; éteres, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, éter metil terc-butílico, y similares; disolventes de éster que incluyen ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo, n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, y similares. En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse sin disolvente o utilizando la base como un disolvente y como base.

[0052] Los compuestos de fórmula (II) obtenidos de la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un reactivo disulfuro LG-S-S-LG pueden aislarse y purificarse por procedimientos conocidos en la técnica, o se pueden utilizar directamente sin aislamiento y/o purificación. En una realización, el compuesto de fórmula (II) se purifica por trituración o cristalización en un disolvente adecuado o por cromatografía.

[0053] De manera similar, los compuestos de fórmula (III) se han descrito previamente en la técnica. Por ejemplo, la preparación de compuestos de arilhidrazina de fórmula (III) se ha descrito en las patentes de Estados Unidos N° 4.909.832; 4.810.720; 4.127.575; 3.609.158; 5.256.364; en las patentes del Reino Unido Publicación N° GB1469610 y GB2136427; y en J. Chem. Soc. C, 1971, 167-174, entre otros lugares. Los compuestos de arilhidrazina de fórmula (III) también se pueden preparar mediante adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, tal como se describe en Advanced Organic Chemistry, tercera edición por Jerry March, Wiley-Interscience, Nueva York).

[0054] La reacción del compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, con el compuesto de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (IV) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 100°C. Habitualmente, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C. Más habitualmente, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C, de aproximadamente -5°C a aproximadamente 10°C, o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0055] La reacción puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes orgánicos incluyendo, pero sin limitarse a, disolventes de alcohol C₁-C₄, tales como etanol, metanol o isopropanol; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, y similares; disolventes aromáticos, tales como tolueno, xileno, etilbenceno, y similares; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter etílico y similares; disolventes de amida, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) y similares.

[0056] En ciertas realizaciones, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador ácido o un catalizador ácido de Lewis. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido benzoico, ácido fumárico y similares; ácidos minerales que incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos sulfónicos que incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Los catalizadores ácidos de Lewis adecuados incluyen, pero no se limitan a TiCl₄, BF₃-eterato, Cu(OAc)₂, triflato de escandio III, ZnCl₂, trifluorometanosulfonato de lantano III, y similares.

[0057] Los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse y purificarse por técnicas estándar conocidas en el sector, tales como la cristalización en un disolvente adecuado o por cromatografía. En algunas realizaciones, dependiendo del patrón de sustitución de los compuestos de fórmula (II), la reacción puede producir compuestos regioisómeros (por ejemplo, si R¹ es diferente de R³). En estas circunstancias, normalmente será útil purificar el producto antes de llevar a cabo reacciones adicionales. Sin embargo, en ciertas otras realizaciones en las que la cantidad del isómero no deseado es aceptable, puede ser preferible procesar los compuestos de fórmula (IV) posteriormente a la siguiente etapa directamente para evitar etapas de aislamiento y/o purificación costosas. Además, se puede encontrar que ciertos patrones y condiciones de sustitución que proporcionan un regioisómero del compuesto de fórmula (IV) como producto principal.

[0058] Compuestos de disulfuro de pirazol se han descrito en, por ejemplo, Alabaster et al, Journal of the Chemical Society, 1965, pág. 4974-4978; Journal of the Chemical Society, 1970, pág. 78-81; y Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1, 1976, pág. 428-433. Los compuestos de fórmula (IV) donde R³ es -NH₂ se han descrito en el estado de la técnica, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 4.810.720; 4.804.675; 5.283.337; 5.232.940; 6.881.848, y Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pág. 3371-3375. Como se describe en estas publicaciones, los compuestos de fórmula (IV) donde R³ es NH₂ pueden

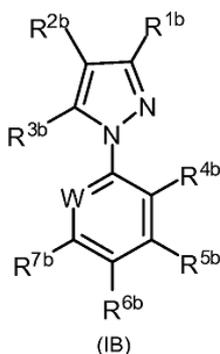
prepararse a partir de los correspondientes compuestos 4-tiocianato-5-aminopirazol mediante reacción con ácido clorhídrico acuoso en un disolvente, tal como etanol. Los compuestos 4-tiocianato-5-aminopirazol son conocidos (véase, por ejemplo Farmaco Ed. Sci. 1983, 38, 274-282) u obtenerse por reacción de los compuestos de 5-aminopirazol sustituido en 4 con tiocianato de amonio en presencia de bromo y ácido acético a temperaturas de entre -20°C y 20°C.

[0059] Sin embargo, los solicitantes han encontrado que los compuestos de disulfuro de fórmula (IV) donde R³ en la posición 5 del anillo de pirazol es un grupo unido a carbono (por ejemplo, donde el grupo R³ está unido al pirazol por un átomo de carbono) no son fácilmente obtenibles por procedimientos conocidos, en particular cuando la posición 3 contiene un sustituyente carbonilo o ciano. Además, los compuestos 4-tiocianato pirazol que están sustituidos con un grupo unido a carbono en la posición 5, particularmente los que tienen un grupo carbonilo o un grupo ciano en la posición 3, a partir de los que se preparan los compuestos de disulfuro de pirazol correspondientes, tampoco se preparan fácilmente mediante las condiciones de reacción descritas en la técnica. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (IV) de la invención no es sencilla y el acceso a estos compuestos por procedimientos conocidos es problemático.

[0060] Los compuestos de fórmula (IV) donde R³ es NH₂ se pueden convertir en el compuesto de fórmula (I) donde R³ es NH₂, R² es perfluoroalquilo y n es 0, haciendo reaccionar los compuestos con un haluro de perfluoroalquilo, en presencia de un agente reductor. Este procedimiento se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 4.810.720; 4.804.675; 5.283.337; 5.232.940; 6.881.848, y Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pág. 3371-3375. Sin embargo, los solicitantes han encontrado que la reacción de un compuesto de fórmula (IV) donde R³ no es un grupo amino, en particular compuestos en los que R¹ es un grupo carbonilo o ciano, no procede usando las condiciones de reacción descritas en la técnica anterior para producir los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, el intermedio de los compuestos de disulfuro de fórmula (IV) no proporciona un fácil acceso a los compuestos de fórmula (I) cuando R³ no es un grupo amino. Por consiguiente, el aspecto 1 de la presente descripción proporciona procedimientos mejorados para la síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R³ es un grupo funcional unido a carbono. Estos compuestos no son fácilmente accesibles usando los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica para compuestos de fenilpirazol.

[0061] Sin embargo, los solicitantes han encontrado sorprendentemente que los compuestos de disulfuro de fórmula (IV) donde R³ es un grupo funcional unido al anillo de pirazol por un átomo de carbono proporcionan compuestos de fórmula (I) cuando se lleva a cabo la reacción usando un compuesto de fórmula (V) R²-LG, preferiblemente cuando LG es un átomo de halógeno, en presencia de tetrakis(dimetilamino)etileno (TDAE) como agente reductor.

[0062] Un primer aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IB) que evita el uso de reactivos de haluro de sulfenilo peligrosos:



en la que:

R^{1b} es hidrógeno, ciano, halógeno, R^{8b}, formilo, -CO₂H, -C(O)R^{8b}, -C(O)OR^{8b}, -C(O)NR^{9b}R^{10b} o -C(S)NH₂;

R^{2b} es R^{8b} o -S(O)_mR^{11b};

R^{3b} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, R^{8b}O, R^{8b}S o R^{8b}C(O)CH₂-, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o -C(S)NH₂;

R^{4b}, R^{5b}, R^{7b} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;

R^{6b} es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, -C(O)R^{12b}, -S(O)_nR^{12b} o SF₅;

W es nitrógeno o CR^{13b};

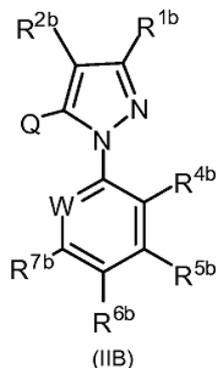
R^{8b} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

R^{9b} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

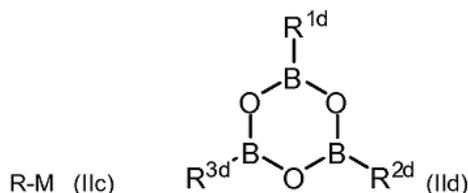
R^{11b} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{12b} es alquilo o haloalquilo;
 m es 0, 1 o 2; y
 n es 0, 1 o 2;
 que comprende:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



20 en la que R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} y W son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (IB) y Q es yodo, bromo, cloro o un grupo haloalquilsulfonato (-OS(O)₂haloalquilo) incluyendo, pero sin limitarse a, triflato (trifluorometanosulfonato);
 con un compuesto de fórmula (IIc) o (IId):



35 en la que R, R^{1d}, R^{2d} y R^{3d} son independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo, en la que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o -C(S)NH₂; M es MgX, ZnX, RZn, BY₂ o BF₃; X es yodo, bromo o cloro; e Y es OH o alcoxi, o cada Y puede ser un grupo alcoxi que es parte de un derivado de glicol Y-(CR''R''')_a-Y, en la que R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y a es 2, 3 o 4;

40 o reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) con R^{8b}OH, R^{8b}SH o un anión enolato R^{8b}C(O)CH₂⁻, en la que R^{8b} es como se define para el compuesto de fórmula (IB);

en presencia de un catalizador de metal de transición para formar el compuesto de fórmula (IB);

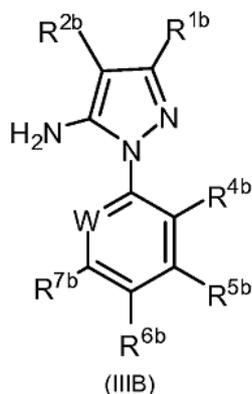
45 (ii) en el que si R^{1b} en el compuesto de fórmula (IB) es -C(O)OR^{8b} o -C(O)NR^{9b}R^{10b}, opcionalmente convertir los grupos -C(O)OR^{8b} o -C(O)NR^{9b}R^{10b} a ciano, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, formilo, -C(O)R^{8b} o -C(S)NH₂, en la que R^{8b}, R^{9b} y R^{10b} son como se definen anteriormente para la fórmula (IB), a través de la conversión de grupos funcionales; y

(iii) en el que si R^{2b} es -S(O)_mR^{11b}, opcionalmente oxidar el grupo -S(O)_mR^{11b} donde R^{11b} es como se define anteriormente para el compuesto de fórmula (IB) y m es 0 o 1, para formar el compuesto de fórmula (IB);

50 en el que puede intercambiarse la secuencia de las etapas ii) y iii).

[0063] Los compuestos de fórmula (IIB), donde Q es Br, Cl o I son conocidos en la técnica, por ejemplo, en los documentos EP 0 295 117 y US 5.232.940. Además, estos compuestos pueden prepararse a partir de un compuesto de arilpirazol sustituido con 5-amino de fórmula (IIIB) que se muestra a continuación.

55 [0064] En una realización del procedimiento, el compuesto de fórmula (IIB) en la que Q es I, Br o Cl se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (IIIB):



20 en la que R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} y W son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (IB), con una fuente de Br, Cl o I, en presencia de un compuesto nitrito T-ONO donde T es hidrógeno o alquilo, o una sal del mismo. Ejemplos de compuestos de nitrito de T-ONO incluyen, pero no se limitan a, sales de nitrito, tales como NaNO₂ y nitritos de alquilo, tales como isopentilo nitrito, nitrito de terc-butilo, y similares.

25 **[0065]** Una variedad de compuestos de 5-amino pirazol son conocidos en la técnica, y la síntesis de estos compuestos se ha descrito ampliamente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IIIB) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química): en general, la formación del anillo de pirazol seguida, cuando sea necesario, por el cambio de sustituyentes; o procedimientos descritos en una o más de las patentes de Estados Unidos No. 5.232.940; 5.618.945; 5.306.694; 4.772.312; 4.804.675; 4.614.533; 3.402.308; 6.620.943; EP 0295117 y WO 2009/077853.

30 **[0066]** La conversión de un compuesto de arilo sustituido con amino en un compuesto de arilo sustituido con halógeno a través de una sal de diazonio intermedia es bien conocida en la técnica. Un procedimiento bien conocido para esta transformación se llama la reacción de Sandmeyer (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Tercera Edición, de Jerry March, Wiley-Interscience, Nueva York; Butler, R.N., para la diazotación de aminas véase *Chemical Reviews*, 1975, vol. 75 (2), 241-257). La reacción de Sandmeyer implica el tratamiento de una sal de arildiazonio con cloruro cuproso para obtener el correspondiente cloruro de arilo. La conversión de un grupo diazonio en un haluro también se puede llevar a cabo sin cobre usando HBr o HCl y se llama la reacción de Gatterman. Los bromuros de arilo y cloruros de arilo también se pueden preparar en un solo paso a partir de la amina correspondiente por diversos procedimientos, incluyendo el tratamiento de la amina con un reactivo de nitrito y CuCl₂ o CuBr₂. Esto corresponde a la formación de diazonio a partir de la amina, seguida de la conversión de la sal intermedia en el haluro de arilo deseado. Los yoduros de arilo también se pueden preparar a partir de sal de arildiazonio correspondiente por reacción con una fuente de yoduro adecuada incluyendo, pero sin limitarse a, KI, NaI, Lil y similares.

35 **[0067]** Ciertas reacciones con compuestos de pirazol también se han descrito en la bibliografía. Por ejemplo, Colomer et al. describen la síntesis de pirazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-onas mediante la diazotación de 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilos (Colomer y Moyano, *Tett. Lett.*, 2011, 52 (14), 1561-1565). Yamamoto et al., describen la síntesis de compuestos de 5-cloropirazol a partir de los correspondientes compuestos 5-aminopirazol (*J. Heterocyclic Chemistry*, 1991, 28 (6), 1545-1547). Gorja et al., describen la preparación de compuestos de ácido 5-yodo-pirazol-4-carboxílico a partir del compuesto de 5-amino pirazol correspondiente seguido de la alquilación catalizada por paladio (Gorja et al., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2009, 5 (64)). Sin embargo, los compuestos de pirazol descritos en estas publicaciones tienen patrones de sustitución distintos de los compuestos fenilpirazol de fórmula (IIb).

45 **[0068]** La cantidad del compuesto de nitrito de T-ONO utilizado en el procedimiento se puede variar para lograr la mejor conversión del compuesto de fórmula (IIIB) al compuesto de fórmula (IIB). En una realización, se puede utilizar de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 equivalentes del compuesto de nitrito por mol del compuesto de fórmula (IIIB). En otra realización, se pueden utilizar de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4 equivalentes. En todavía otras realizaciones, se pueden utilizar de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes del compuesto de nitrito. En aún otra realización, se pueden utilizar aproximadamente 2,0 equivalentes del compuesto de nitrito.

50 **[0069]** En una realización, la fuente de Br, Cl o I será HBr, HCl o HI. Cuando se utiliza un ácido hidrohhaluro como fuente de haluro, la cantidad del ácido puede ajustarse para obtener la mejor conversión del compuesto de fórmula (IIIB) en el compuesto de fórmula (IIB). En una realización, el ácido hidrohhaluro utilizado será una solución acuosa del ácido. En otra realización, la cantidad de ácido usada será de aproximadamente 1 equivalente a

aproximadamente 20 equivalentes por mol del compuesto de fórmula (IIB). En otra realización, se utiliza de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 10 equivalentes del ácido. En todavía otras realizaciones, se utilizarán de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 8 equivalentes del ácido. En aún otra realización, se utilizarán de aproximadamente 3 equivalentes a aproximadamente 7 equivalentes del ácido. En una realización particular de la invención, se utilizarán aproximadamente 5 equivalentes del ácido.

[0070] En otra realización, la fuente de Br, Cl o I será bromo, cloro o yodo.

[0071] En otra realización, la fuente de Br, Cl o I será una sal de metal alcalino del ácido, tal como sal de sodio, litio, cesio o potasio. En una realización, se pueden utilizar bromuro de sodio, litio, potasio o cesio. En otra realización, se pueden utilizar cloruro de sodio, litio, potasio o cesio. En todavía otra realización se pueden utilizar yoduro de sodio, litio, potasio o cesio. La cantidad de la sal de metal alcalino usada puede variarse. En una realización, se puede utilizar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes de la sal por mol del compuesto de fórmula (IIB). En otra realización, se pueden utilizar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes de la sal. En todavía otra realización, se pueden utilizar de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3 equivalentes de una sal de metal alcalino. Por ejemplo, en una realización de la invención, se encontró que la adición de 1,2 equivalentes de KBr como la fuente de bromuro a la reacción de un compuesto de fórmula (IIB) (1 eq.) con 3 equivalentes de NaNO_2 y 5 eq. de HBr dio lugar a un 85,5% de formación de producto 86,5% después de 30 min. a 0°C y 5 horas a 50°C .

[0072] En todavía otra realización, la fuente de Br, Cl o I será cloruro, bromuro o yoduro de cobre (I) o cobre (II). El haluro de cobre (I) o (II) se pueden utilizar en cantidades catalíticas o en cantidades estequiométricas por mol del compuesto de fórmula (IIB). En una realización, se pueden utilizar de aproximadamente 0,2 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes de un haluro de cobre. En otra realización, se pueden utilizar en el procedimiento de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 equivalentes o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 equivalentes de haluro de cobre (I) o cobre (II). Por ejemplo, se encontró que 0,3 eq. de CuBr proporcionaba de manera efectiva el producto deseado con 2 eq. de NaNO_2 y 5 eq. de HBr. Del mismo modo, se encontró que 1 eq. de CuBr proporcionaba el producto deseado. En otras realizaciones, se encontró que el uso de 0,5 eq. de CuBr o CuBr_2 proporcionaba una conversión eficiente en el producto deseado.

[0073] En todavía otra realización, la fuente de Br, Cl o I será bromoformo, cloroformo o yodoformo.

[0074] En otra realización, la reacción se lleva a cabo con una combinación de diferentes fuentes de Br, Cl o I. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo con haluro de cobre (I) o haluro de cobre (II) y la sal de haluro de metal alcalino. En una realización, la reacción del compuesto de fórmula (IIB) para proporcionar el compuesto de fórmula (IIB) se lleva a cabo con CuBr_2 y/o CuBr y KBr. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuBr_2 y/o CuBr y NaBr. En aún otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuBr_2 y/o CuBr y LiBr. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuBr_2 y/o CuBr y CsBr.

[0075] En una realización, la reacción del compuesto de fórmula (IIB) para proporcionar el compuesto de fórmula (IIB) se lleva a cabo con CuCl_2 y/o CuCl y KCl. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuCl_2 y/o CuCl y NaCl. En aún otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuCl_2 y/o CuCl y LiCl. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuCl_2 y/o CuCl y CsCl. En aún una realización, la reacción del compuesto de fórmula (IIB) para proporcionar el compuesto de fórmula (IIB) se lleva a cabo con CuI_2 y/o CuI y KI. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuI_2 y/o CuI y NaI. En aún otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuI_2 y/o CuI y LiI. En otra realización, la reacción se lleva a cabo con CuI_2 y/o CuI y CsI.

[0076] En una realización de la invención, la conversión del compuesto de fórmula (IIB) en el compuesto de fórmula (IIB) utilizará una combinación de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes de T-ONO junto con de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 equivalentes de un ácido HX hidroháluro (donde X es Br, Cl o I) por mol del compuesto de fórmula (IIB). En otra realización, el procedimiento utilizará de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes de T-ONO y de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes de HX. En todavía otra realización, el procedimiento utilizará aproximadamente 3 equivalentes de T-ONO y aproximadamente 3 equivalentes de HX. En otra realización, el procedimiento utilizará aproximadamente 3 equivalentes de T-ONO y aproximadamente 5 equivalentes de HX.

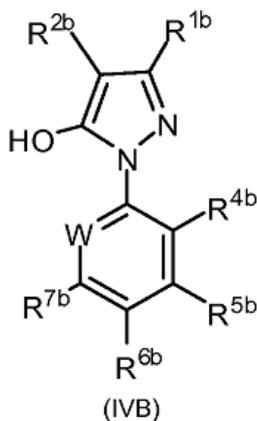
[0077] La reacción de formación-halogenación de sal de diazonio se puede realizar en cualquier intervalo de temperatura en el que se alcanza una conversión de reacción adecuada sin excesiva formación de subproductos. Las temperaturas de reacción incluyen, pero no se limitan a, de -78°C al punto del disolvente utilizado, incluyendo de aproximadamente -78°C a 80°C , de aproximadamente -20°C a aproximadamente 80°C , de aproximadamente -10°C a aproximadamente 60°C o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C . En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C , de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C , o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C . En otras realizaciones, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C , de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C o de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C . En una realización, la reacción se realiza a aproximadamente 50°C .

[0078] Se entenderá que puede ser preferible en ciertas realizaciones iniciar la reacción a temperaturas más bajas y a continuación calentar la mezcla para lograr una tasa de conversión razonable. Por ejemplo, puede ser deseable añadir los reactivos a bajas temperaturas, tales como menos de aproximadamente la temperatura ambiente, incluyendo aproximadamente 0°C, y a continuación, calentar la mezcla de reacción hasta un intervalo de temperatura adecuado (tal como uno de los intervalos de temperatura anteriores, incluyendo aproximadamente 50°C) para mejorar la tasa de conversión y para conseguir una conversión de reacción adecuada.

[0079] Un experto en la técnica sería capaz de determinar la temperatura de reacción óptima para alcanzar una velocidad de reacción adecuada, manteniendo la formación de impurezas en el mínimo mediante el control de la composición de la mezcla de reacción y la conversión de la reacción a medida que avanza la reacción. Esto puede realizarse usando técnicas cromatográficas estándar, tales como cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y similares.

[0080] En algunas realizaciones, las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un disolvente que no interfiera con la reacción o reaccione con los materiales de partida, producto o reactivos. Los disolventes útiles incluyen disolventes orgánicos no reactivos y/o no nucleófilos conocidos en la técnica. Los disolventes no nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, disolventes de hidrocarburos, disolventes aromáticos, éteres, disolventes halogenados, disolventes de éster, disolventes de cetona, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, y similares. Los disolventes de hidrocarburos incluyen heptano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, y similares. Los disolventes aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno, etilbenceno, anisol, y similares. Los éteres incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter etílico, metil terc-butil éter, éter butílico y similares. Los disolventes de éster incluyen ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, y similares. Los disolventes de nitrilo incluyen acetonitrilo y similares. Los disolventes de cetona incluyen acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, y otros. Los disolventes de amida incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y similares.

[0081] En otra realización, los compuestos de fórmula (IIb) en la que Q es haloalquilsulfonato pueden formarse por reacción de un compuesto de fórmula (IVB) que se muestra a continuación, que tiene un grupo hidroxilo en la posición 5, en la que las variables R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} y W son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (IB), con un compuesto de fórmula R^TS(O)₂-L, donde R^T es un grupo haloalquilo y L es un grupo saliente.



[0082] Los compuestos de fenilpirazol que tienen un grupo 5-hidroxi en el anillo de pirazol son conocidos en la técnica, por ejemplo, en los documentos WO 01/40195, US 6.569.886, EP 0 385 809 y US 5.047.550. Además, los compuestos de fenilpirazol que tienen un grupo 5-hidroxilo en la posición 5 del anillo de pirazol se pueden preparar por tratamiento de una sal de diazonio intermedia con agua en un medio ácido (véase *Advanced Organic Chemistry*, tercera edición, por Jerry March, Wiley-Interscience, Nueva York, pág. 601). Por supuesto, se pueden utilizar otros procedimientos de preparación del compuesto sustituido con 5-hidroxilo.

[0083] En algunas realizaciones, L puede ser un grupo triflato -OS(O)₂CF₃. Los reactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, N-fenil-bis(trifluorometano)sulfonimida, N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometano)sulfonimida, triflato de 2-cloropiridinio (incluyendo en un soporte de resina) y N-(4-terc-butilfenil)bis(trifluorometanosulfonimida), y similares.

[0084] La reacción del compuesto de fórmula (IVB) con R^TS(O)₂-L puede llevarse a cabo en un disolvente no reactivo adecuado, incluyendo los disolventes de hidrocarburo no reactivos, disolventes aromáticos, éteres, disolventes halogenados, disolventes de éster, disolventes de cetona, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, y similares, proporcionados anteriormente.

[0085] La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada para lograr la conversión deseada en el producto, incluyendo, pero sin limitarse a, de -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Los intervalos de temperatura adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, de aproximadamente -78°C a 100°C, de aproximadamente -78°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente -78°C a aproximadamente 30°C, de aproximadamente -78°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente -78°C a 0°C, de aproximadamente -78°C a aproximadamente -20°C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C o de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C. Como se discutió anteriormente, se entenderá que puede ser preferible en ciertas realizaciones iniciar la reacción a temperaturas más bajas y a continuación calentar la mezcla para lograr una tasa de conversión razonable.

[0086] Después de completar la reacción para que el compuesto de fórmula (IIIB) forme el compuesto de fórmula (IIB), la mezcla de reacción se puede tratar para desactivar los reactivos y purificar el producto deseado de la mezcla de reacción. Puede utilizarse cualquier procedimiento de tratamiento adecuado conocido en la técnica para eliminar los reactivos desactivados y el exceso de reactivos y para aislar el producto. Los procedimientos de tratamiento adecuados para reacciones de una aril o heteroaril amina para producir el correspondiente haluro son conocidos en la técnica y un experto en la técnica será capaz de determinar un procedimiento adecuado.

[0087] En una realización, la mezcla de reacción se concentra para eliminar el exceso de disolvente de reacción y/o sustituir el disolvente de reacción por otro disolvente para la purificación y el aislamiento del producto. Por ejemplo, puede ser deseable sustituir un disolvente que es miscible con agua por un disolvente no miscible, de manera que la mezcla se puede extraer con agua para eliminar los componentes solubles en agua. De este modo, en una realización, la mezcla de reacción se destila para eliminar una porción del disolvente de reacción y se añade un segundo disolvente no miscible en agua. Los disolventes no miscibles con el agua son bien conocidos en la técnica e incluyen disolventes de hidrocarburos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes aromáticos, disolventes clorados, y similares. En una realización, el disolvente de reacción se separa por destilación y se reemplaza por un disolvente de éter, tal como metil terc-butil éter.

[0088] La mezcla resultante puede lavarse a continuación con lavados acuosos para desactivar y eliminar componentes oxidativos y ácidos de la mezcla. En una realización, la mezcla se puede lavar con tiosulfato de sodio acuoso ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) para eliminar los subproductos de oxidación, tal como bromo. En otra realización, la mezcla se puede lavar con una solución acuosa básica diluida para eliminar los componentes ácidos. Las bases adecuadas incluyen carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, hidróxidos y otros. En todavía otra realización, la mezcla se puede lavar adicionalmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico.

[0089] En otra realización, la mezcla de reacción se puede tratar mediante filtración de la mezcla a través de un filtro adecuado para eliminar el material sólido y el producto se puede purificar por técnicas conocidas en el sector.

[0090] Dependiendo de la escala, la solución orgánica resultante se puede concentrar para proporcionar el sólido, que puede purificarse adicionalmente por cromatografía o recristalización, o la mezcla puede procesarse para cristalizar el sólido directamente de la solución.

[0091] En otra realización, la mezcla de reacción se enfría y a continuación se concentra por destilación de una parte del disolvente de reacción. El disolvente puede sustituirse por otro disolvente a partir del cual el producto cristalizará al enfriar. Una vez que se cambia el disolvente, la mezcla se puede calentar para disolver todo el sólido y a continuación se enfría para cristalizar el producto. En una realización, el disolvente de reacción se extrae y se reemplaza con isopropanol. En una realización, el producto deseado cristaliza a partir de isopropanol a una concentración adecuada cuando la mezcla se enfría a temperatura ambiente o inferior. Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición de compuestos de arilo o heteroarilo sustituidos con halógeno con diversos nucleófilos para producir compuestos de arilo o heteroarilo sustituidos son también bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo: "Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions", editores Wiley-VCH, 1998, F. Diedrich y PJ Stang, capítulo 4 por T.N. Mitchell; "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", Eds L. Kurti, B. Czako, Elsevier Academic Press, 2005; Suzuki et al, Tetrahedron Letters 20 (36): 3437 a 3440; Corriu, R.J.P. y Masse, J.P., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1972, (3): 144a; Suzuki, A. et al Chem Rev., 1995, 95, 2457; Kumada, Makoto et al, J. Am Chem Soc 94 (12): 4374 a 4.376; Stille, J.K. et al, J. Am Chem Soc 1978, 100, 3636; E-I. Negishi et al, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1977, (19): 683; Heck, R.F. et al, J. Org Chem, 1972, 37 (14): 2320 a 2322; Heck, RF, Acc Chem Res. 1979, 12, 146; Heck, R.F. Chem Rev. 200. 0, 100, 3009; Sonogashira, K., J. Organomet. Chem, 2002, 653: 46-49; Hartwig, JF, Appl Pure. Chem 1999, 71 (8): 1416-1423; Muci, A.R.; Buchwald, SL Topics in Curr. Chem. 2002, 219: 131-209; Buchwald et al., Acc. Chem. Res, 1998, 31, 805-818.; Hartwig, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 852-860). WO 2008/005489 y US 2008/0031902 describen la reacción de un compuesto de pirazol sustituido con 5-bromo con tributilvinil estannano en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio para producir el compuesto sustituido con 5-vinilo, que se reduce posteriormente para formar el compuesto sustituido con 5-etilo. Sin embargo, esta reacción catalizada por metal no se ha aplicado directamente en una etapa para introducir sustituyentes alquilo en la posición 5 del anillo de pirazol.

[0092] En una realización, el catalizador de metal de transición en la etapa (i) del procedimiento es un catalizador de paladio. En otra realización, el catalizador de metal es un catalizador de cobre. En todavía otra realización, el catalizador metálico es un catalizador de níquel o rodio. En aún otra realización, el catalizador es un catalizador de manganeso, incluyendo, pero sin limitarse a, $MnCl_2$.

[0093] Los catalizadores de paladio son bien conocidos en la técnica e incluyen fuentes de Pd (0) y P (II). En una realización, puede utilizarse paladio sobre carbono como catalizador. En otra realización, se puede utilizar una especie de catalizador de paladio que incluirá habitualmente uno o más ligandos unidos al paladio metal.

[0094] Una amplia variedad de ligandos son conocidos en la técnica, incluyendo ligandos de fosfina, que habitualmente son preferidos (véase, por ejemplo, C. Amatore y A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* 1998, 178-180 y 511-528). Los ligandos de fosfina útiles en el procedimiento incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina (CAS # 6163-58-2), tri(2-furil)fosfina (CAS # 5518-52-5), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe, CAS # 1663-45-2), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), 2,3-bis(difenilfosfino)butano (Chiraphos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)benceno (Me-DuPhos), difenilfosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina (Josiphos), bis(difenilfosfino)metano (dppm, CAS # 2071-20-7), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (CAS # 7688-25-7), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp, CAS # 6737-42-4), 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (DCPE, CAS # 23743-26-2), triciclohexilfosfina (CAS # 2622-14-2), tributilfosfina (CAS # 998-40-3), tri-tertbutilfosfina (CAS # 13716-12-6), tris(pentafluorofenilfosfina) (CAS # 1259-35-4), tris(2,4,6-trimetilfenil)fosfina (CAS # 23897-15-6), 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftil (binap), (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (CAS # 224311-51-7), (2-bifenil)diciclohexilfosfina (CAS # 247940-06-3), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo ("terc-butyl Xphos", CAS # 564483-19-8), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo ("Sphos", CAS # 657408-07-6), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo ("DavePhos", CAS # 213697-53-1), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo ("Xphos", CAS # 564483-18-7), y similares.

[0095] Además, la reacción de acoplamiento de paladio se puede realizar con ligandos de carbeno N-heterocíclicos (véase, por ejemplo, Hillier, A.C. et al., *J. Organomet. Chem.* 2002, 69-82), incluyendo, pero sin limitarse a, 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolío (CAS # 141556-45-8), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolío (CAS # 250285-32-6), tetrafluoroborato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidinio (CAS # 282109-83-5), tetrafluoroborato de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidinio (CAS # 141556-45-8), y similares.

[0096] El catalizador se puede derivar de un complejo preformado, tal como $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $(dppf)PdCl_2$ (*dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II)*) y similares, o el catalizador puede formarse in situ a partir de combinaciones de fuentes de paladio incluyendo, pero sin limitarse a, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$, y similares, y un ligando adecuado. En una realización, el catalizador es $Pd_2(dba)_3$. En otra realización, una base de amina tal como diisopropiletilamina, trietilamina o similar se añade a la mezcla de reacción para estabilizar el catalizador.

[0097] En otra realización, el catalizador de paladio puede ser paladio sobre carbón. Varios tipos de catalizadores de paladio sobre carbón están comercialmente disponibles en Johnson-Matthey y otras fuentes.

[0098] En otra realización, el catalizador será un catalizador de paladio soportado. Estos catalizadores incluyen el metal, tal como paladio, soportado sobre un soporte polímero que incluye restos de unión a metales. En una realización, el polímero soportado es paladio sobre fibras de base de polímero, incluyendo, pero sin limitarse a, fibras de base de poliolefina, tales como fibras de base de poliolefina Smopex® de Johnson-Matthey.

[0099] En otra realización, el catalizador soportado es un catalizador homogéneo anclado en el polímero en el que el metal paladio se une covalentemente a una cadena de polímero que puede estar unido además a una fibra de poliolefina inerte, que es insoluble en disolventes orgánicos habituales. Los catalizadores soportados adecuados incluyen los comercializados por el nombre comercial FibreCat® de Johnson-Matthey, en particular polímeros soportados por la serie 1000 de FibreCat® comercializados por Johnson-Matthey. Por supuesto, se pueden utilizar otros tipos de catalizadores de paladio soportados sobre soportes poliméricos, incluyendo, pero sin limitarse a, catalizadores soportados basados en poliestireno y similares.

[0100] En algunas realizaciones, es deseable eliminar el oxígeno del disolvente y/o solución en los que el catalizador está presente para evitar la oxidación de los ligandos y la desestabilización del catalizador. Esto se puede realizar de cualquier manera conocida en la técnica, tal como la desgasificación de la mezcla mediante la aplicación alternada de vacío a la mezcla seguida de la introducción de nitrógeno u otro gas inerte adecuado. Alternativamente, puede burbujearse nitrógeno u otro gas inerte a través del disolvente o la solución que contienen el catalizador.

[0101] En algunas realizaciones del procedimiento, cuando la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo con el compuesto de fórmula (IIc) donde M es BY_2 o con la fórmula (II d), puede ser necesario añadir una base adecuada a la mezcla de reacción, además de un catalizador. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como NaOH, LiOH y KOH; hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, incluyendo carbonato de sodio, potasio y cesio, carbonatos de alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, acetatos de metales alcalinos, acetatos de alcalinotérreos, y bases

de amina, tales como trialkilaminas, incluyendo, pero sin limitarse a, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU); 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-3-eno (DBN); 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO), y similares.

5 **[0102]** En una realización, la etapa (i) del procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIB), en la que Q es bromo o yodo. En otra realización, la etapa (i) del procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIB), en la que Q es triflato.

10 **[0103]** En otra realización, la etapa (i) del procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIB), en la que Q es bromo, yodo o triflato, con un compuesto de fórmula (IIc), en la que M es ZnX RZn o BY₂; X es bromo o cloro; R es metilo o etilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; e Y es OH o alcoxi.

15 **[0104]** En otra realización, la etapa (i) del procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIB), en la que Q es bromo, yodo o triflato, con un compuesto de fórmula (IIId), en la que R^{1d}, R^{2d} y R^{3d} son independientemente alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃.

20 **[0105]** Será evidente para un experto en la técnica que el procedimiento de la invención puede adaptarse para preparar ciertos compuestos de arilpirazol de fórmula (IB) que tienen ciertos patrones de sustitución preferidos seleccionando grupos apropiados para las variables R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} y W en los compuestos de fórmulas (IIB), (IIIB) o (IVB).

25 **[0106]** También se entenderá por las personas expertas en la técnica que, dentro del alcance de los procedimientos descritos en el presente documento, puede variarse el orden de las etapas sintéticas empleadas y dependerá, entre otras cosas, de factores, tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave, y la estrategia de grupos protectores (si los hay) a adoptar (ver por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)", eds. Greene y Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Claramente, tales factores también influirán en la elección de los reactivos para su uso en dichas etapas sintéticas.

30 **[0107]** La reacción de acoplamiento de paladio en la etapa (i) se realiza habitualmente en un disolvente que no interfiera con la reacción. Los disolventes útiles incluyen, pero no se limitan a, disolventes de hidrocarburos, disolventes aromáticos, éteres, disolventes halogenados, disolventes de éster, disolventes de cetona, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, y similares. Los disolventes de hidrocarburos incluyen heptano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano y similares. Los disolventes aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno, etilbenceno, anisol, y similares. Los éteres incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter etílico, metil terc-butil éter, butil éter, dioxano, y similares. Los disolventes de éster incluyen ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo, n-propilo, acetato de isopropilo, n-butilo, acetato de isobutilo, y similares. Los disolventes de nitrilo incluyen acetonitrilo y similares. Los disolventes de cetona incluyen acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, y otros. Los disolventes de amida incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y similares.

45 **[0108]** En algunas realizaciones, en la etapa (i) del procedimiento el compuesto de fórmula (IIc) estará presente en de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 equivalentes molares basado en la cantidad de compuesto de fórmula (IIB). En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (IIc) que se utiliza en la etapa (i) del procedimiento estará en un exceso molar comparado con el compuesto de fórmula (IIB), de modo que se pueden obtener la mejor conversión de la reacción y rendimiento. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IIc) estará presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5 equivalentes molares, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2 equivalentes o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares. En aún otra realización, la cantidad de compuesto de fórmula (IIc) será de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares.

55 **[0109]** En otras realizaciones, en la etapa (i) del procedimiento el compuesto de fórmula (IIId) estará presente en de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 equivalentes molares basado en la cantidad de compuesto de fórmula (IIB). En otra realización, el compuesto de fórmula (IIId) estará presente en de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 equivalentes. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (IIId) usado en la etapa (i) del procedimiento estará ligeramente en un exceso molar comparado con el compuesto de fórmula (IIB), de modo que se pueden obtener la mejor conversión de la reacción y rendimiento. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IIId) estará presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2 equivalentes molares, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

65 **[0110]** En aún otra realización, la cantidad del compuesto de fórmula (IIId) en la etapa (i) estará presente en menos de 1 equivalente molar basado en el compuesto de fórmula (IIB), puesto que el compuesto de fórmula (IIId) contiene tres grupos metilo que posiblemente pueden participar en la reacción. En una realización, el compuesto de fórmula (IIId) estará presente en de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares del compuesto de

fórmula (IIB). En otra realización, el compuesto de fórmula (IId) estará presente en de 0,3 a 0,9 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,9 equivalentes o de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9 equivalentes molares del compuesto de fórmula (IIB).

5 **[0111]** En algunas realizaciones, la cantidad del catalizador utilizado para la etapa (i) del procedimiento es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares del compuesto de pirazol de fórmula (IIB), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 equivalentes, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 equivalentes, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,15 equivalentes o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 equivalentes. En otras realizaciones, la cantidad de catalizador utilizada es de
10 aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,025 equivalentes o de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,075 equivalentes. En una realización, se usan aproximadamente 0,05 equivalentes molares del catalizador de paladio.

15 **[0112]** En algunas realizaciones donde se utiliza una base en la mezcla de reacción, puede ser deseable utilizar un exceso de la base. En algunas realizaciones, la cantidad de la base utilizada es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 equivalentes molares del compuesto de pirazol de fórmula (IIB). En otras realizaciones, la cantidad de la base es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes. En otras realizaciones, la cantidad de la base utilizada es de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 equivalentes, de
20 aproximadamente 3 a aproximadamente 7 equivalentes o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes.

25 **[0113]** En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (IB) puede prepararse a partir de un compuesto 5-amino de fórmula (IIIB) en una etapa sin aislar o purificar cualquier intermedio. En una realización, el compuesto de fórmula (IIIB) se convierte en una sal de diazonio que puede participar en una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula (IIc) o (IId) en presencia de un catalizador de paladio. En otra realización, se puede formar un compuesto de fórmula (IIB) a partir del compuesto de fórmula (IIIB) y se hace reaccionar directamente con un compuesto de fórmula (IIc) o (IId) sin aislamiento.

30 **[0114]** Después de completar la reacción para formar el compuesto de fórmula (IB), la mezcla de reacción se puede tratar para eliminar el exceso de reactivos y para purificar el producto deseado de la mezcla de reacción. Se puede utilizar cualquier procedimiento de tratamiento adecuado conocido en la técnica para desactivar y eliminar el exceso de reactivos y para purificar y aislar el producto.

35 **[0115]** En una realización, la mezcla se puede añadir al agua o una solución acuosa y se mezcla para extraer componentes no deseados en la capa acuosa. Las capas se pueden separar y la capa acuosa se retroextrae con un disolvente orgánico. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar adicionalmente con solución saturada de cloruro sódico.

40 **[0116]** Dependiendo de la escala, la solución orgánica resultante se puede concentrar para proporcionar el sólido, que puede purificarse adicionalmente por cromatografía o recristalización. En otra realización, la mezcla tratada puede procesarse adicionalmente para cristalizar el sólido directamente de la solución.

45 **[0117]** En una realización, la mezcla de reacción puede tratarse con carbono activado para eliminar las impurezas y el catalizador de paladio. Después de un periodo de tiempo adecuado la mezcla puede filtrarse para eliminar el carbón activado y las impurezas. En algunas realizaciones, la filtración puede llevarse a cabo a través de una torta de un medio de filtro adecuado, tal como tierra de diatomeas (Celite®) para ayudar con la eliminación del carbón activado e impurezas.

50 **[0118]** En otra realización, el filtrado se concentra mediante la destilación de una parte del disolvente. La mezcla se puede calentar para disolver el sólido y a continuación se enfría lentamente para cristalizar el producto a partir de la solución. En otra realización, el disolvente puede sustituirse por otro disolvente a partir del cual el producto cristalizará al enfriar. Una vez que el producto se mezcla con el disolvente apropiado a una concentración adecuada, la mezcla se puede calentar para disolver todo el sólido y a continuación se enfría lentamente para cristalizar el
55 producto. En una realización, el producto deseado cristaliza a partir de isopropanol a una concentración adecuada cuando la mezcla se enfría a temperatura ambiente o inferior.

60 **[0119]** En una realización, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB), en la que R^{1b} es hidrógeno, ciano, halógeno, R^{8b} , formilo, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ o $-C(S)NH_2$;

R^{2b} es R^{8b} o $-S(O)_mR^{11b}$;

65 R^{3b} es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo C_6-C_{14} , heteroarilo C_5-C_{14} , heterociclo C_5-C_{14} , $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ o $R^{8b}C(O)CH_2-$, en donde cada grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo C_6-C_{14} , heterociclo C_5-C_{14} o heteroarilo C_5-C_{14} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 , amino, alquil C_1-C_6 amino, dialquil C_1-C_6 amino, nitro, ciano o $-C(S)NH_2$;

- R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano o nitro;
 R^{6b} es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ o SF_5 ;
- 5 W es nitrógeno o CR^{13b} ;
 R^{8b} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₄, heterociclilo C₅-C₁₄ o heteroarilo C₅-C₁₄;
 R^{9b} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;
 R^{11b} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆,
10 cicloalquilo C₃-C₈ o halocicloalquilo C₃-C₈;
 R^{12b} es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 m es 0, 1 o 2; y
 n es 0, 1 o 2.
- 15 **[0120]** En otra realización, el procedimiento puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ o $-C(S)NH_2$;
 R^{2b} es $S(O)_mR^{11b}$;
 R^{3b} es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;
 R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno;
- 20 R^{6b} es haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o SF_5 ;
 W es CR^{13b} ;
 R^{8b} es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 R^{9b} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 R^{11b} es haloalquilo C₁-C₃;
- 25 R^{12b} es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 m es 0, 1 o 2; y
 n es 0, 1 o 2.
- 30 **[0121]** En aún otra realización de la invención, el procedimiento puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano o $-C(S)NH_2$;
 R^{2b} es $S(O)_mR^{11b}$;
 R^{3b} es metilo o etilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno;
 R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno;
 R^{6b} es haloalquilo C₁-C₆;
- 35 W es CR^{13b} ;
 R^{11b} es CF_3 , $CCIF_2$ o CCl_2F ;
 m es 0, 1 o 2; y
 n es 0, 1 o 2.
- 40 **[0122]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ o $-C(S)NH_2$.
- 45 **[0123]** En otra realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{3b} es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos átomos.
- 50 **[0124]** En todavía otra realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{3b} es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno.
- 55 **[0125]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$ donde R^{11b} es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃.
- 60 **[0126]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{3b} es metilo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etilo, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, o $-CHFCH_3$; W es CR^{13b} ; R^{4b} y R^{13b} son halógeno; R^{5b} y R^{7b} son hidrógeno; y R^{6b} es CF_3 .
- 65 **[0127]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$ donde R^{11b} es metilo, etilo, $-CF_3$, $-CCl_2F$ o $-CF_2Cl$.
- [0128]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ o $-C(S)NH_2$; y R^{3b} es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0129] En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano, $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$; y R^3 es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno.

5 **[0130]** En otra realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano; R^3 es metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno; y R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$ donde R^{11b} es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 .

10 **[0131]** En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano; R^{3b} es metilo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etilo, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, o $-CHF_2CF_3$; y R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$ donde R^{11b} es metilo, etilo, $-CF_3$, $-CCl_2F$ o $-CF_2Cl$.

15 **[0132]** En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de la invención puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula (IB) en la que R^{1b} es ciano; R^{3b} es metilo o etilo; y R^{2b} es $-S(O)_mR^{11b}$ donde R^{11b} es CF_3 , $-CCl_2F$ o $-CF_2Cl$.

20 **[0133]** Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de fórmulas (I) y (Ib) se pueden preparar mediante la elaboración adicional de los grupos funcionales presentes en los compuestos, por ejemplo, mediante la conversión de un éster $-C(O)OR^{8b}$ en la posición 3 ó 5 del anillo de pirazol en un ácido carboxílico, un grupo hidroximetilo, una amida y similares, usando transformaciones de grupos funcionales bien conocidos. Además, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N° 7.759.381, un grupo éster se puede convertir en un grupo ciano mediante hidrólisis al ácido carboxílico, la formación de una amida y el tratamiento de la amida con un agente deshidratante tal como $SOCl_2$. El grupo $-C(S)NH_2$ puede formarse a partir del grupo ciano correspondiente por tratamiento con sulfuro de hidrógeno, tal como se describe en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.265.430 y 6.518.296.

30 **[0134]** En otra realización de la invención, los compuestos de fórmulas (I) y (IB), en las que R^3 y R^{3b} son halometilo, se forman por reacción de los correspondientes compuestos de fórmulas (I) y (Ib), en las que R^3 y R^{3b} , respectivamente, son hidroximetilo, con reactivos halogenantes, incluyendo reactivos de bromación, tales como una mezcla de bromo o N-bromosuccinimida y trifenilfosfina, ácido bromhídrico; o reactivos de fluoración, tales como trifluoruro de dimetilaminoazufre, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST® o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor®). La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo y generalmente a temperaturas entre $-100^\circ C$ y $40^\circ C$. Un resumen de tales procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pág. 353-360.

35 **[0135]** Las etapas de modificación de grupos funcionales para modificar los grupos funcionales en los compuestos de fórmulas (I) y (IB) incluyen, pero no se limitan a:

- (a) hidrólisis de un éster o amida a un ácido carboxílico $-CO_2H$;
- (b) una etapa de descarboxilación;
- 40 (c) acoplamiento del ácido carboxílico con una amina para formar una amida;
- (d) conversión de un ácido carboxílico en un haluro de acilo;
- (e)
- (i) reducción del resto $-CO_2H$ a $-CH_2OH$;
- (ii) una etapa de oxidación para formar $-CHO$;
- 45 (iii) reacción de un grupo formilo, un grupo éster o un grupo amida con un nucleófilo de alquil o aril metal, tal como un reactivo de Grignard (por ejemplo, R^8-Mg -halógeno o $R^{8b}-Mg$ -halógeno) o un reactivo de organolitio (por ejemplo, R^8-Li o $R^{8b}-Mg$ -halógeno, donde R^8 y R^{8b} son como se definen anteriormente para las fórmulas (I) o (IB));
- (iv) una etapa de oxidación adicional; o
- 50 (la) hacer reaccionar el resto $-CO_2H$ con un agente para formar la correspondiente N-metoxi-N-metil amida (amida de Weinreb); y
- (iia) reacción con un nucleófilo de alquil o aril metal, tal como un reactivo de Grignard (por ejemplo, R^8-Mg -halógeno o $R^{8b}-Mg$ -halógeno, donde R^8 y R^{8b} son como se definen anteriormente para las fórmulas (I) o (IB)) o un reactivo de organolitio (por ejemplo, R^8-Li o $R^{8b}-Li$, donde R^8 y R^{8b} son como se definen anteriormente para las fórmulas (I) o (IB)).

60 **[0136]** La formación general de cetonas a partir de amidas de Weinreb se describe en March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, mechanisms and structure (sexta edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1448, (2007).

[0137] En una realización, una descarboxilación de un compuesto de fórmulas (I) o (Ib) que tiene un grupo carboxilo $-CO_2H$ en la posición 3 y/o 5 del anillo de pirazol proporciona un compuesto en el que la posición correspondiente es hidrógeno.

65 **[0138]** En otra realización de la invención, una etapa de descarboxilación seguida de una etapa de halogenación proporciona un compuesto de fórmulas (I) o (Ib), en las que la posición correspondiente en el anillo de pirazol es un

átomo de halógeno. Un ejemplo de un procedimiento general para la descarboxilación, seguido de halogenaciones es Morimoto et al, "Synthesis of Halosulfuron-methyl via selective chlorination at 3-and/or 5-position of pyrazole-4-carboxylates", J. Het. Chem., 34: 537-540 (1997).

5 **[0139]** En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) o (IB) que tiene un sustituyente de ácido carboxílico, se hace reaccionar con una amina $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ o $\text{HNR}^{9b}\text{R}^{10b}$, donde R^9 , R^{10} , R^{9b} y R^{10b} son como se definieron anteriormente para las fórmulas (I) y (IB), en presencia de agentes de acoplamiento, tales como dicitohexilcarbodiimida y similares, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 y/o R^3 es $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$; o un compuesto de fórmula (IB), en la que R^{1b} y/o R^{3b} es $\text{CONR}^{9b}\text{R}^{10b}$. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, mechanisms and structure (sexta edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1430-1434 (16-74 – Acylation of Amines by Carboxylic Acids – Amino-de-hydroxylation), (2007).

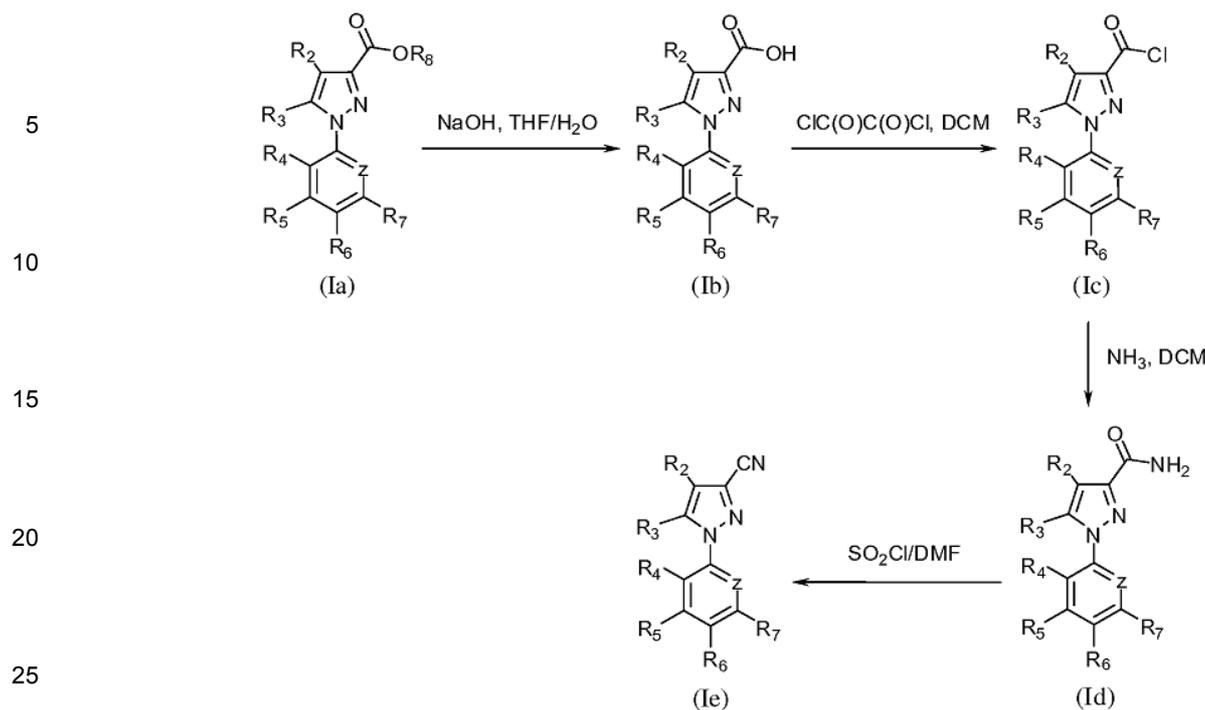
15 **[0140]** En otra realización de la invención, la modificación del grupo funcional comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y/o R^3 es $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ o un compuesto de fórmula (IB), en la que R^{1b} es $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ con un agente deshidratante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares, para formar el compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y/o R^3 es ciano o un compuesto de fórmula (IB), en la que R^{1b} es ciano. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, mechanisms and structure (sexta edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), páginas 1549-1550 (17-30 – Dehydration of Unsubstituted Amides – N,N-dihydro-C-oxo-bielimination), (2007).

25 **[0141]** En otra realización de la invención, el procedimiento comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R_1 y/o R_3 es una amida $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ o un compuesto de fórmula (IB), en la que R^{1b} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (conocido como reactivo de Lawesson) y reactivos relacionados para formar la tioamida de fórmula (I), en la que R_1 y/o R_3 es $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ o un compuesto de fórmula (IB), en la que R^{1b} es $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, mechanisms and structure (sexta edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), páginas 1277-1278 (16-11 – The addition of H_2S and thiols to carbonyl compounds - O-Hydro-C-mercapto-addition), (2007).

35 **[0142]** En otra realización de la invención, el procedimiento comprende: (i) reducción de un resto $-\text{CO}_2\text{H}$ en el anillo de pirazol a $-\text{CH}_2\text{OH}$; (ii) oxidación del resto $-\text{CH}_2\text{OH}$ para formar un resto $-\text{CHO}$; (iii) reacción del resto $-\text{CHO}$ con un reactivo de Grignard (por ejemplo, $\text{R}^8\text{-Mg-halógeno}$ o $\text{R}^{8b}\text{-Mg-halógeno}$) o un reactivo de organolitio ($\text{R}^8\text{-Li}$ o $\text{R}^{8b}\text{-Li}$); y (iv) una etapa de oxidación adicional.

40 **[0143]** En otra realización de la invención, el procedimiento comprende además: (i) reducción de un resto $-\text{CO}_2\text{H}$ en el anillo de pirazol a $-\text{CH}_2\text{OH}$; (ii) oxidación del resto $-\text{CH}_2\text{OH}$ para formar un resto $-\text{CHO}$ en el compuesto de fórmula (IIa); (iii) reacción con un reactivo de Grignard (por ejemplo, $\text{R}^8\text{-Mg-halógeno}$ o $\text{R}^{8b}\text{-Mg-halógeno}$) o un reactivo de organolitio (por ejemplo, $\text{R}^8\text{-Li}$ o $\text{R}^{8b}\text{-Li}$); y (iv) etapas adicionales de reducción del resto de hidroxilo resultante para producir el compuesto de fórmula (I), en la que R^1 y/o R^3 es R^8 o un compuesto de fórmula (IB) en la que R^{1b} es R^{8b} .

45 **[0144]** En una realización preferida de la invención, donde R^1 en el compuesto de fórmula (I) es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ o R^{1b} en el compuesto de fórmula (IB) es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, el compuesto se transforma adicionalmente para convertir el grupo éster en un grupo CN a través de un procedimiento de cuatro etapas, en la que la etapa uno comprende hidrolizar el grupo éster para formar un ácido carboxílico, la etapa dos comprende hacer reaccionar el ácido carboxílico con un agente halogenante para formar un haluro de acilo, la etapa tres comprende hacer reaccionar el haluro de acilo con amoníaco para formar un grupo amida no sustituido $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y la etapa cuatro comprende hacer reaccionar el compuesto que lleva el grupo amida no sustituida con un agente deshidratante, tal como SOCl_2 , para formar el compuesto de fórmula (I) o (IB) sustituido con un grupo ciano en la posición 3 del anillo de pirazol. Este procedimiento se describe en la patente de Estados Unidos N° 7.759.381 B2 a Lee et al, y se ilustra para el compuesto de fórmula (I) en el esquema siguiente:



30 **[0145]** Los ácidos, bases y disolventes y las etapas individuales del procedimiento, tales como alquilación, reacción/reactivos de Grignard, halogenación y oxidación usados en la invención serán evidentes para los expertos en la materia (por ejemplo Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry (quinta edición), Furniss et al, Longman Scientific & Technical (1989); Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición), Greene & Wuts, Wiley Interscience (1999); March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición), March y Smith, Wiley, (2007); Advanced Organic Chemistry (Parte A - Estructura y Mecanismos - 4ª edición), Carey y Sundberg, Springer Science (2000); Advanced Organic Chemistry (Parte B - Reacción y Síntesis - 4ª edición), Carey y Sundberg, Springer Science (2001); Strategic applications of named reactions in Organic Synthesis, Kurti y Czako, Academic Press (2005).

40 **[0146]** La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la invención, y no pretenden, ni deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

45 **[0147]** Todas las temperaturas se dan grados centígrados; la temperatura ambiente significa de 20 a 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía.

50 **[0148]** A menos que se indique lo contrario, la purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo disolviendo el residuo en bruto en un pequeño volumen de un disolvente apropiado, preferiblemente un disolvente utilizado en la purificación, y eluyendo la mezcla a través de una columna rellena con gel de sílice. En algunos casos, los compuestos se purificaron mediante un sistema de purificación de HPLC dirigido por el software Chromeleon® usando una columna C8 Varian Dynamax HPLC 21,4 mm Microsorb Guard-8. Se analizaron las fracciones resultantes, se combinaron según sea apropiado, y a continuación se evaporaron para proporcionar material purificado.

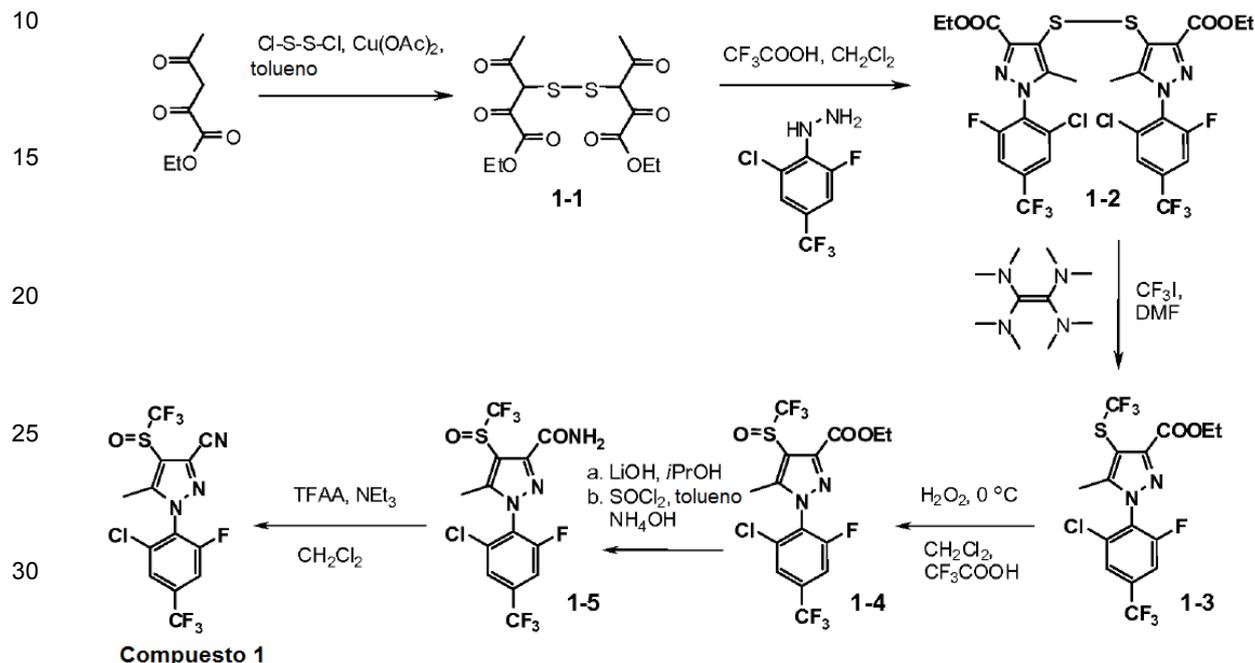
55 **[0149]** La resonancia magnética de protones y de flúor (respectivamente 1H RMN y 19F RMN) se registraron en un espectrómetro Varian INOVA RMN [400 MHz (1H) y 377 MHz (19F)]. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se informan en ppm en campo abajo de tetrametilsilano (TMS), referenciado al pico de protones residual del respectivo pico de disolvente para 1H RMN. Las constantes de acoplamiento interprotónicas se presentan en Hertz (Hz). Los espectros LC-MS se obtuvieron utilizando un instrumento Thermofinnigan AQA MS ESI, usando una columna Phenomenex Aqua 5 micras C18 125A 50 x 4,60 mm y un gradiente lineal del 55% MeOH:1% CH₃CN en H₂O a 100% de MeOH durante 3 minutos. El 100% de MeOH se mantuvo durante 2 minutos. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover y están sin corregir.

65 **[0150]** Los ejemplos indicados con * no están dentro del alcance de la invención.

* **Ejemplo 1: Preparación de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 1)**

[0151] El compuesto 1 se preparó usando un procedimiento tal como se representa en el Esquema 1 y se describe a continuación.

Esquema 1



[0152] A una solución bien agitada de dioxovalerato de etilo (20 g, 126 mmol) en tolueno (300 ml) se añadió acetato de sobre (II) (27,5 g, 151 mmol) a $7\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó a $7\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h, a continuación se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente monocloruro de azufre (9,4 g, 70 mmol) a la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 h adicionales. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 350 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se separaron las capas del filtrado y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con etanol (110 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración por succión y se lavó con etanol para proporcionar éster etílico del ácido 3-(1-etoxioxalilo-2-oxo-propildisulfanil)-2,4-dioxo-pentanoico como un sólido verde (13,5 g, 36 mmol, 56 %) $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (t, 7,1 Hz, 6H), 2,46 (s, 6H), 3,74 (m, 2H), 4,33 (q, 7,1 Hz, 4H).

Disulfuro de fenilpirazol (1-2)

[0153] A una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenilhidrazina (7,3 g, 42 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (18,6 g, 160 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y se añadió éster etílico del ácido 3-(1-etoxioxalilo-2-oxo-propildisulfanil)-2,4-dioxo-pentanoico (7,2 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente lentamente. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, elución con heptanos/ EtOAc , para dar el producto deseado (2) en forma de sólido amarillo pálido (7,5 g, 11 mmol, 62%). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 -1,43 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,37 - 4,50 (m, 4H), 7,47 (dd, 8,2, 1,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -113,8 (d, 7,9 Hz, 1 F), -113,5 (d, 8,6 Hz, 1 F), -63,7 (s, 3F), -63,7 (s, 3F).

Éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfanil-1H-pirazol-3-carboxílico (1-3)

[0154] A una solución bien agitada de disulfuro 2 (3,9 g, 5,9 mmol) en DMF (20 ml) se añadió tetradimetilaminoetileno (2,1 g, 10,5 mmol) a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de yodotrifluorometano (5,0 g, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. El matraz de reacción se transfirió a un baño de hielo y se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h adicional. La reacción se inactivó con éter y agua. La mezcla de reacción se diluyó con éter y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, elución con heptanos/ EtOAc , para proporcionar éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-

4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfanil-1H-pirazol-3-carboxílico como sólido blanquecino (3,6 g, 8,0 mmol, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (t, 7,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,47 (q, 7,1 Hz, 2H), 7,52 (dd, 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,3 (d, 7,9 Hz, 1 F), -63,8 (s, 3F), -44,4 (s, 3F)

5 **Éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (1-4)**

10 [0155] A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfanil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,2 g, 2,7 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,4 ml) a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30% en peso, 0,9 g, 8,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bisulfito de sodio (0,8 g) en agua (12 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, elución con heptanos/EtOAc, para dar el éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco (1,2 g, 2,6 mmol, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (t, 7,1 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36 - 4,55 (m, 2H), 7,54 (dd, 8,3, 1,6 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,2 (d, 7,9 Hz, 0,5F), -112,8 (d, 9,2 Hz, 0,5F), -74,0 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,8 (s, 3F).

20 **Amida del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (1-5)**

a. **Ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico**

25 [0156] A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,2 g, 2,6 mmol) en isopropanol (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,2 g, 8,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 0,9 ml) y agua (7 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (1,1 g). Este material se usó sin purificación para la etapa siguiente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,52 (s, 3H), 7,56 (dd, 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,4 (d, 8,6 Hz, 0,5F), -112,9 (d, 7,9 Hz, 0,5F), -73,9 (s, 1,5F), -73,7 (s, 1,5F), -63,8 (s, 3F).

35 **b. Amida del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (1-5)**

40 [0157] A una solución de ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,07 g) en tolueno (5,4 ml) se añadió DMF (0,03 ml) y a continuación cloruro de tionilo (0,49 g, 4,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió gota a gota a hidróxido de amonio acuoso (20%, 3,5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc después de diluir con agua. La capa orgánica se secó sobre (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la amida del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (1,17 g). Este material se usó sin purificación para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3H), 5,89 (br. s., 1 H), 6,72 (br. s., 1 H), 7,57 (dd, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,4 (d, 7,9 Hz, 0,5F), -113,1 (d, 8,6 Hz, 0,5F), -74,0 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,8 (d, 1,3 Hz, 3F)

50 **1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 1)**

55 [0158] A una solución de amida del ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,98 g) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,89 g, 4,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y se inactivó por adición de agua (2,0 ml) a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano después de calentarse hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, elución con heptanos/EtOAc, para proporcionar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (0,85 g, 2,0 mmol, 99% en tres etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,45 (s, 3H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,76 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,3 (d, 7,9 Hz, 0,5F), -113,0 (d, 7,9 Hz, 0,5F), -73,9 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,9 (s, 3F).

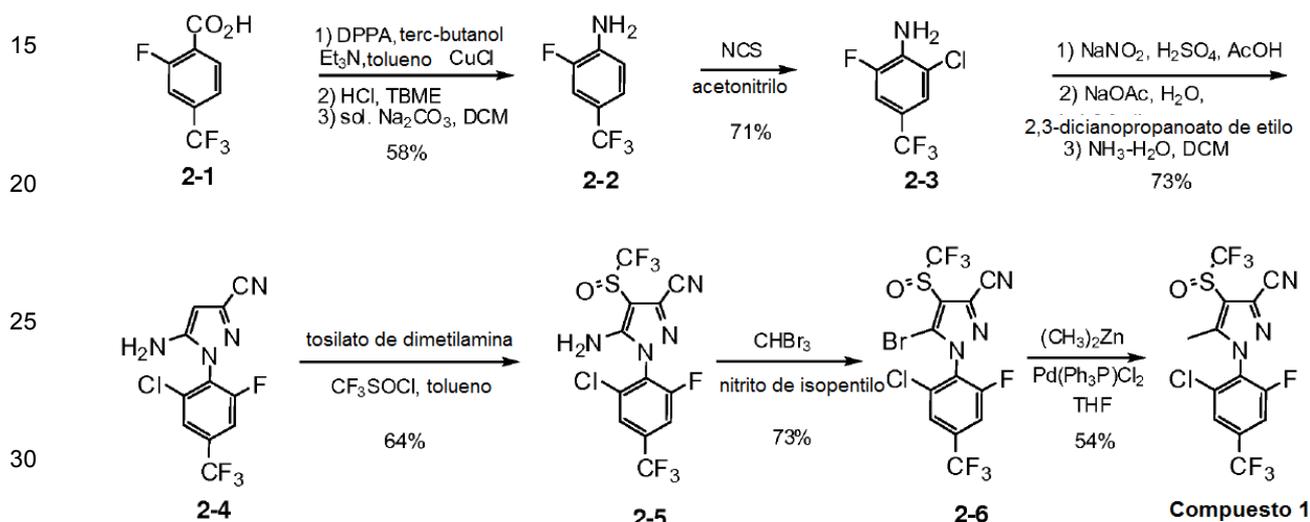
Ejemplo 2: Preparación de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometanosulfonil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 1)

65 [0159] El compuesto 1 se preparó usando un procedimiento como se representa en el Esquema 2 y se describe a

continuación. Tal como se muestra en el Esquema 2, el compuesto 1, que tiene una sustitución mixta de cloro-fluoro en el anillo de fenilo, se sintetizó en seis pasos a partir del ácido carboxílico 2-1. Sin embargo, se entenderá por un experto en la técnica que el procedimiento puede comenzar con cualquier compuesto 5-aminofenilpirazol fácilmente disponible de fórmula (IIB), tales como fipronil, un 5-halo-1-arilpirazol o un compuesto 5-haloalquilsulfonato de fórmula (IIB) u otros compuestos de fenilpirazol adecuados.

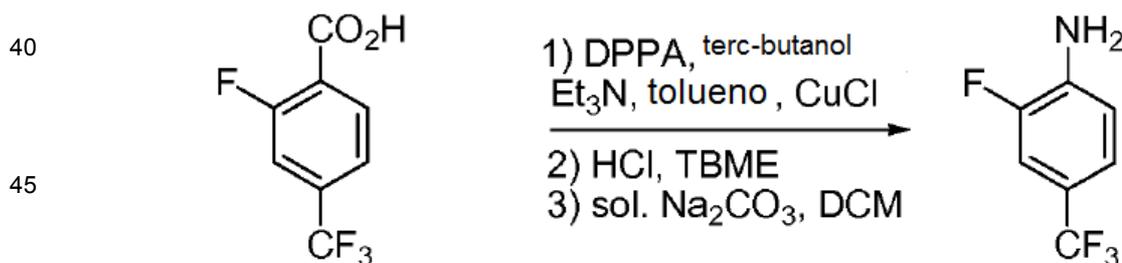
[0160] El ácido carboxílico 2-1 se convirtió en anilina 2-2 a través de la transposición de Curtius. A continuación, la cloración de 2-2 con NCS dio anilina 2-3. La ciclocondensación de anilina 2-3 con 2,3-dicianopropanoato de etilo, a continuación descarboxilación, proporcionó el pirazol 2-4. La sulfinilación de pirazol 2-4 con CF_3SOCl dio 2-5. LA conversión del grupo amino de 2-5 en bromo proporcionó 2-6. El acoplamiento cruzado acoplado con paladio de 2-6 con Me_2Zn proporcionó el producto metilado deseado Compuesto 1.

Esquema 2



Etapa 1 Síntesis de 2-fluoro-4-(trifluorometil) anilina

[0161]

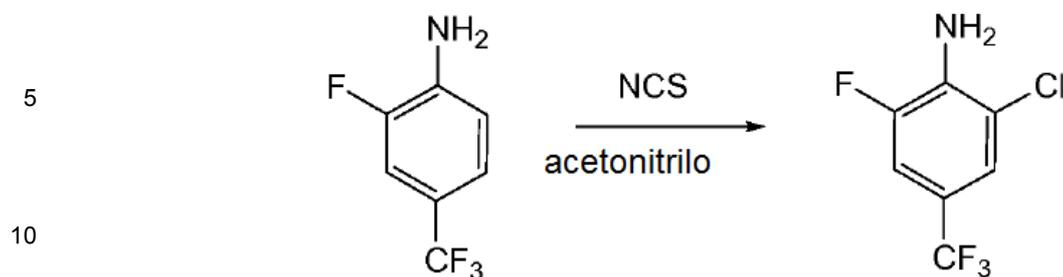


[0162] A la disolución de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (1 kg, 4,805 mol, 1,00 equivalentes "eq.") y CuCl (14,26 g, 0,144 mol, 0,03 eq.) en t-BuOH (11,7 litros) se añadió trietilamina (TEA, 533,8 g, 5,286 mol, 1,10 eq.) gota a gota a temperatura ambiente (t.a.). A continuación, la solución se calentó a 50°C y se añadió gota a gota difenilfosforil azida (DPPA, 1,393 g, 5,045 mol, 1,05 eq.) a la solución a $50\text{--}60^\circ\text{C}$. Después de calentar a $80\text{--}85^\circ\text{C}$ durante la noche, la solución se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en H_2O y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en tert -butil metil éter (TBME) y se burbujeó HCl (gas) durante 2 horas. El filtrado se recogió y se disolvió en agua y se basificó con NaOH 2 M. La solución se extrajo con TBME. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron a vacío para dar 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (498 g, 58%) como un aceite rojo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H)
MS: $m/z = 180$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Etapa 2 Síntesis de 2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil) anilina

[0163]



15 **[0164]** A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil) anilina (498 g, 2,783 mmol, 1,00 eq.) en acetonitrilo (5 litros) se añadió N-clorosuccinimida (NCS, 408 g, 3,06 mmol, 1,1 eq.). A continuación, la solución se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se concentró a vacío, se diluyó con éter de petróleo (PE 1 litro) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite rojo. El producto oleoso se purificó por destilación a vacío para dar 2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil) anilina como un líquido amarillo (420 g, 71%).

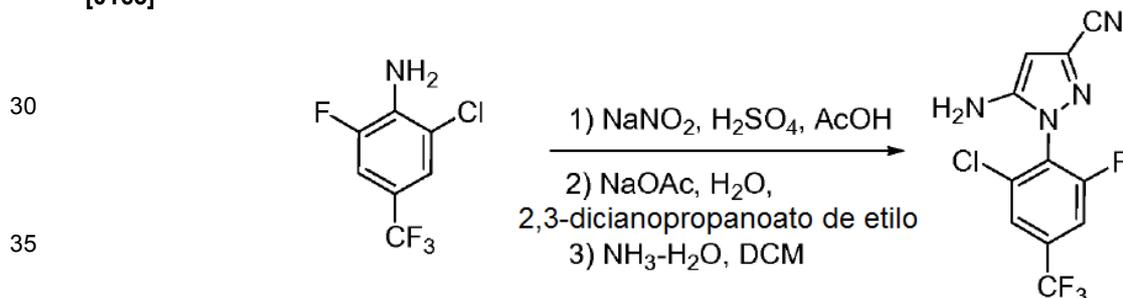
20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (s, 1 H), 7,20 (dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 4,43 (bs, 2H)

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63,24 (s, 3F), -111,04 (s, 1 F)

MS: $m/z = 214$ [$m + \text{H}$] $^+$

25 **Etapa 3 Síntesis de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**

[0165]



40 **[0166]** A H_2SO_4 concentrado agitado (473 ml) se añadió NaNO_2 (81,63 g, 1,18 mol, 1,20 eq.) a $0 \sim 5^\circ\text{C}$ en varias porciones. A continuación, la mezcla se calentó a $45 \sim 50^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Esta mezcla de ácido se enfrió hasta 0°C y se reservó para utilizar en la siguiente etapa.

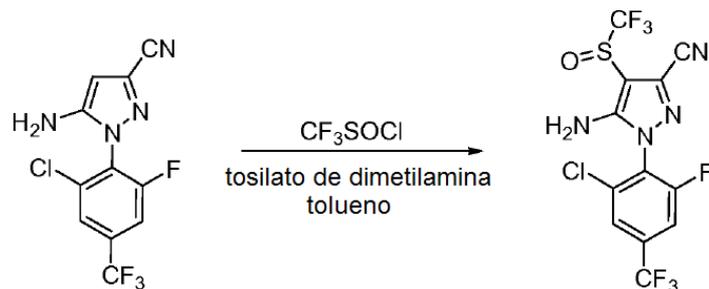
45 A una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-anilina (210 g, 985,9 mmol) en ácido acético (1,05 litros) se añadió H_2SO_4 concentrado (44,45 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió la solución gota a gota a la mezcla anterior de $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-NaNO}_2$ a 0°C . A continuación, la mezcla se calentó a 50°C . Después de agitar durante 1 hora, se añadió esta mezcla de reacción a una suspensión de 1,2-diciano-3-hidroxi-prop-2-eno (224 g, 1,48 mol, 1,5 eq.) y acetato de sodio anhidro (1,68 kg, 20,4 mol, 13,78 eq.) en H_2O (1,05 litros) a $5 \sim 10^\circ\text{C}$. Después de agitar durante 1 hora, esta mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (DCM). Las capas orgánicas se agitaron vigorosamente con una solución de hidróxido de amonio al 30% durante la noche. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se recristalizó en acetato de etilo (EA) para proporcionar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo (220 g, 73%).

50 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1 H), 7,53 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,83 (s, 2H)

MS: $m/z = 305$ [$m + \text{H}$] $^+$

55 **Etapa 4 Síntesis de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**

[0167]



15 **[0168]** A una solución de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (140 g, 459,6 mmol, 1,00 eq.) y dimetilamina tosionato (151,8 g, 698,6 mmol, 1,52 eq.) en tolueno (840 ml) se añadió CF_3SOCl (89,7 g, 588,3 mmol, 1,28 eq.). Después de agitar la mezcla a 40°C durante 16 h, se burbujó nitrógeno a través de la solución y la solución se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en 2 litros de agua/hielo y se agitó a 0°C durante 1 h. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó bajo vacío. El sólido se recristalizó con tolueno para dar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (125 g, 64%) como un sólido amarillo.

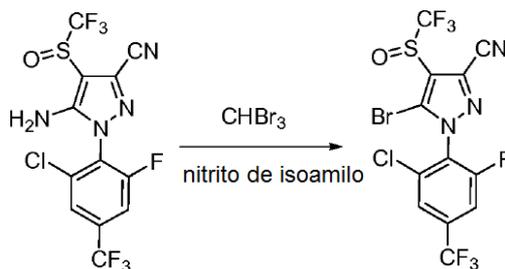
20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 5,26 (s, 2H)

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -63,40 (s, 3F), -74,71 (d, J = 42,86 Hz, 3F), -110,96 (s, 1 F)

MS: m/z = 421 [m + H]⁺

25 **Etapa 5 Síntesis de 5-bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**

30 **[0169]**



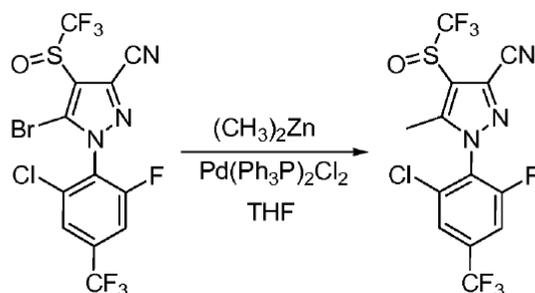
40 **[0170]** A una solución de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (130 g, 310,3 mmol, 1,00 eq.) en CHBr_3 (520 ml) se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (109 g, 930,8 mmol, 3,00 eq.) a $55 \sim 60^\circ\text{C}$. Después de añadir todo el nitrito de isoamilo, la solución se agitó a 60°C durante 30 min. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para dar un sólido rojo. El sólido se recristalizó en alcohol isopropílico para dar 5-bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (110 g, 73%) como sólido amarillo.

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H).

MS: m/z = 484 [M + H]⁺

50 **Etapa 6: 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 1)**

55 **[0171]**



[0172] A una solución de 5-bromo-1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (210 g, 432 mol, 1,00 eq.) en THF desgasificado (600 ml) se añadió Pd (PPh₃)₂Cl₂ (15,18 g, 21,63 mmol, 0,05 eq.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno. A continuación, se añadió Me₂Zn (1,2 M en tolueno) (300 ml, 360 mmol, 0,83 eq.) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 40 ~ 45°C durante 5 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo/H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó por gel de sílice (PE:EA = 20:1 ~ 10:1) para dar 115 g de sólido amarillo. Este sólido se recrystalizó con EtOH para proporcionar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (99 g, 54%) como un sólido blanco.

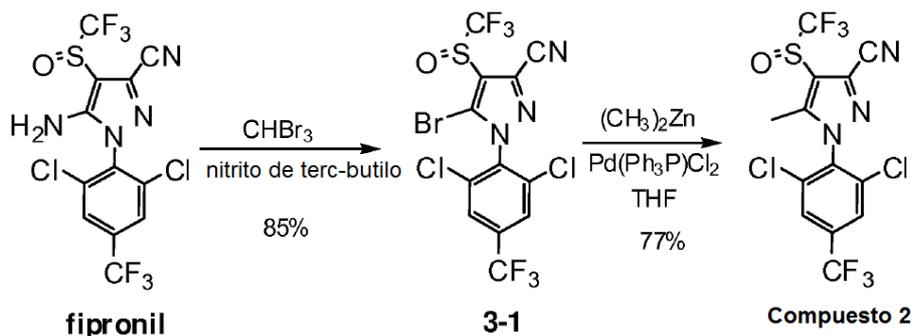
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3 H), 7,59 (d, 8,2 Hz, 1 H) y 7,76 (s, 1 H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ - 63,40 (d, J = 29,61 Hz, 3F), -73,47 (dd, J = 6,77 Hz, J = 27,64 Hz, 3F), -112,60 (d, J = 79,8 Hz, 1 F)

MS: m/z = 420 [m + H]⁺.

Ejemplo 3: Preparación de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 2)

[0173] El compuesto 2 se preparó usando un procedimiento como se representa en el Esquema 3 y se describe a continuación. El material de partida para el procedimiento representado en el Esquema 3 es fipronil, un compuesto de 5-aminopirazol bien conocido y disponible en el mercado (véase, por ejemplo, EP 0 295 117). El compuesto 2 se preparó en sólo dos etapas a partir de fipronil con un rendimiento global del 65%.

Esquema 3



Etapas 1: 5-bromo-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinil-3H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 3-1).

[0174] Se cargaron 1160 gramos (20 eq.) de bromoformo al recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de 100 gramos de fipronil (1 eq.). La mezcla se calentó a continuación hasta 50-60°C y se añadieron 1344 gramos de terc-butyl nitrito (2,0 eq.). Se envejeció la mezcla durante 3 horas a 55-60°C, momento en el que había menos de un 1% de material de partida. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío a 70-80°C hasta un volumen. La mezcla concentrada se diluyó con alcohol de isopropilo 5 volúmenes y a continuación se calentó a reflujo a una velocidad de 10°C cada 10 minutos y se envejeció durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0°C ± 5°C a una velocidad de 10°C cada 10 minutos y se envejeció durante media hora a esta temperatura antes de separar por filtración el sólido. El sólido se lavó con alcohol isopropílico y se secó a aproximadamente 40°C ± 5°C bajo vacío para producir 92 g del producto deseado como un sólido amarillo (rendimiento 80%, pureza 98%).

Etapas 2: 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 2).

[0175] Se cargaron 600 mililitros (3,0 volúmenes) de tetrahidrofurano en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de 200 g del compuesto 3-1 (1,0 eq.). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos mediante la introducción de nitrógeno a la solución. A continuación, se añadieron 43 gramos de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,018 eq.) al recipiente y la mezcla se calentó hasta 25-30°C. Esto fue seguido de la adición de 320 ml de una solución 1 M de dimetilzinc en tolueno gota a gota a 25-35°C. La mezcla resultante se calentó hasta 35-45°C y se envejeció durante 16 horas, momento en el cual <1% del material de partida estaba presente. Después de conformar que se completó la reacción, se enfrió hasta 20-25°C y a continuación se añadió lentamente a agua (1,5 litros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de

cloruro sódico (dos veces). A continuación, la capa orgánica se agitó con carbón activado durante 30 minutos a 20-25°C y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a 40-45°C hasta 1 volumen y se añadieron siete volúmenes de alcohol isopropílico. La mezcla diluida se calentó a reflujo durante una hora y a continuación se enfrió hasta 10-15°C, se envejeció durante 5 horas y se filtró. El sólido se lavó con alcohol isopropílico y se secó a 35°C bajo vacío para producir 105 gramos de un sólido amarillo (pureza 98%, rendimiento del 60%).

Ejemplo 4: Preparación de 5-bromo-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 3-1)

[0176] El compuesto 3-1 se preparó usando otra realización de la invención como se describe a continuación.

[0177] Se disolvieron sesenta gramos de fipronil (137 mmoles, 1,0 eq.) en 60 ml de acetonitrilo a 20°C en un recipiente de reacción con agitación. Esto fue seguido de la adición durante 30 minutos de 78 ml de una solución al 48% de HBr en agua (686 mmoles, 5 eq.). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadieron 28 gramos de NaNO₂ (412 mmoles, 3,0 eq.) en 180 ml de agua. Después de 30 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 50 minutos y se envejeció durante una hora adicional a 50°C, momento en el que la cantidad de fipronil fue inferior al 1%. La mezcla se concentró para eliminar el acetonitrilo a 50°C, durante lo cual el producto comenzó a cristalizar. La mezcla se enfrió a continuación a 20°C. Se añadió alcohol isopropílico (10 ml, 0,2 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 20°C. La mezcla resultante se filtró a 20°C y el sólido se lavó con agua (3 x 50 ml). El sólido se secó a 50°C bajo vacío para dar 72,2 gramos del producto deseado. El producto en bruto se purificó por recristalización en alcohol isopropílico (2,0 volúmenes) calentando la mezcla a reflujo, seguido de enfriamiento a 20°C, filtración del producto y lavado del sólido con alcohol isopropílico (2 x 0,5 volúmenes). El sólido aislado se secó a 50°C bajo vacío para dar 37,66 g del producto con un rendimiento del 61,0% (97,4% de pureza).

Ejemplo 5: Preparación de 5-bromo-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 3-1)

[0178] El Compuesto 3-1 se preparó usando otra realización de la invención como se describe a continuación.

[0179] En una atmósfera de nitrógeno se añadieron 102,2 gramos de CuBr₂ (2,5 eq.) a 200 ml (2,5 volúmenes) de acetonitrilo. Esto fue seguido por la adición de 28,31 g de nitrito de terc-butilo (1,5 eq.) y 40 ml adicionales (0,5 vol.) de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se añadió fipronil (80 g, 1 eq.) en 400 ml (5 vol.) con agitación durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a 3 volúmenes mediante la eliminación del acetonitrilo por destilación (5 vol.) y la mezcla se enfrió a continuación a 25°C.

[0180] Se añadieron metil terc-butil éter (400 ml, 5 vol.), agua (80 ml, 2 vol.) y HCl 1 N (140 ml, 3 vol.) y la mezcla se agitó. Las fases se dejaron sedimentar y se extrajo la fase acuosa ácida. A continuación, la fase orgánica se lavó secuencialmente con hidróxido de amonio al 20% (400 ml, 5 vol.) y solución saturada de cloruro de sodio (400 ml, 5 vol.). La capa orgánica resultante se concentró hasta 2 volúmenes por destilación. La destilación del disolvente se continuó con la adición concomitante de 5 volúmenes (400 ml) de alcohol isopropílico para sustituir el acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C y después se enfrió a 20°C lentamente para cristalizar el producto. La mezcla resultante se filtró y la torta se lavó con 0,5 volúmenes de isopropanol dos veces. El producto se secó a 45°C bajo vacío para dar 72,15 g del producto deseado (rendimiento 78,7%, 83% de pureza). El producto en bruto se purificó por recristalización a partir de dos volúmenes de isopropanol por calentamiento a 80°C, enfriando a continuación lentamente a 20°C. El sólido aislado se secó a 45°C bajo vacío para producir 63,06 g (rendimiento del 68,8%, pureza del 89,3%).

Ejemplo 6: 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 2).

[0181] El compuesto 2 se preparó a partir del Compuesto 3-1 usando otra realización de la invención como se describe a continuación.

[0182] Se añadieron treinta y siete gramos de compuesto 3-1 (0,07 mol, 1,0 eq.), 40,82 gramos de carbonato de potasio (0,30 mol, 4 eq.), 3,38 gramos de Pd₂(dba)₃ (0,05 eq.) y 7,42 g de trimetilboroxina (0,06 mol, 0,8 eq.) a un recipiente de reacción que contenía 370 ml (10 vol.) de acetato de n-butilo. La mezcla se calentó a continuación a 120°C durante 1 hora y 40 minutos y se envejeció durante 2,5 horas adicionales, en cuyo momento <1% del material de partida estaba presente. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 20°C. La mezcla de reacción enfriada se añadió a un recipiente separado, seguido de un aclarado de 50 ml (1,35 vol.) de acetato de n-butilo y se agitó durante 30 minutos a 20°C con 1,85 gramos de carbón activado. A continuación, la mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite® 545) y la torta se lavó con 50 ml de acetato de n-butilo. Se añadió agua (150 ml, 4 vol.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 20°C.

[0183] Las capas se dejaron separar y se extrajo la capa acuosa. La capa orgánica resultante se concentró a vacío para proporcionar 31,2 gramos del producto (rendimiento 97,0%, pureza del 76,6%).

[0184] El producto en bruto se purificó por cristalización a partir de alcohol isopropílico para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 77,2% con una pureza del 94,8%.

5 **Ejemplo 7: 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 2).**

[0185] El compuesto 2 se preparó a partir del Compuesto 3-1 usando otra realización de la invención como se describe a continuación.

10 **[0186]** Se examinó la reacción del compuesto 3-1 con 0,8 equivalentes de trimetilboroxina usando diversos catalizadores soportados sobre polímeros. Los catalizadores ensayados se comercializan por el nombre comercial FibreCat® por Johnson-Matthey. El metal paladio activo está unido covalentemente a una cadena de polímero y el polímero activo está unido además a una fibra de poliolefina inerte que es insoluble en el disolvente de reacción. Por lo tanto, el Compuesto 3-1 se mezcló con 0,8 equivalentes de trimetilboroxina, 4 equivalentes de K₂CO₃ y 0,2
15 equivalentes de catalizador de paladio soportado por polímero homogéneo apropiado en acetato de n-butilo y se calentó hasta 100°C.

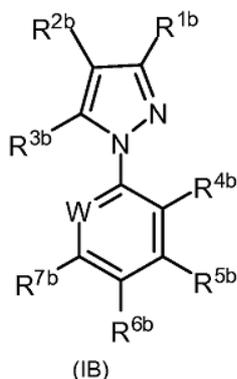
20 **[0187]** La siguiente tabla muestra los resultados de la reacción utilizando tres catalizadores FibreCat® diferentes. El producto se puede aislar simplemente filtrando la mezcla de reacción y procesando posteriormente el filtrado para eliminar el disolvente o para cristalizar el producto de la solución.

Catalizador	Tiempo de reacción (h) (100°C)	% compuesto 3-1 (HPLC)	% compuesto 2 (HPLC)	Rendimiento estimado (prueba HPLC)
FibreCat® 1001	2	6	55	62
FibreCat® 1001	15	Nd	54	62
FibreCat® 1007	2	24	35	23
FibreCat® 1007	15	0,7	32	23
FibreCat® 1032	2	30	44	45
FibreCat® 1032	15	Nd	50	45
Nd = no detectado				

25 **[0188]** El ejemplo demuestra que el segundo aspecto de la invención se puede realizar utilizando un catalizador de paladio soportado sobre polímero.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de 1-aryl-pirazol de fórmula (IB):



en la que:

20 R^{1b} es hidrógeno, ciano, halógeno, R^{8b} , formilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9b}\text{R}^{10b}$ o $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

R^{2b} es R^{8b} o $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11b}$;

R^{3b} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $R^{8b}\text{O}$, $R^{8b}\text{S}$ o $R^{8b}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

25 R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;

R^{6b} es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12b}$ o SF_5 ;

W es nitrógeno o CR^{13b} ;

R^{8b} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

30 R^{9b} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^{11b} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

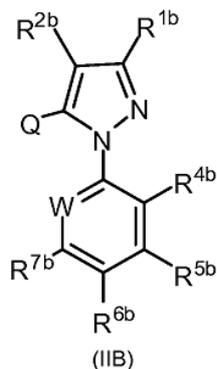
R^{12b} es alquilo o haloalquilo;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2;

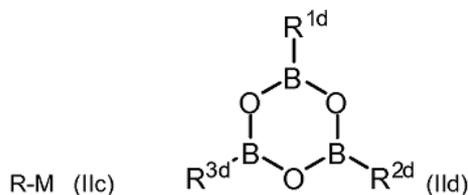
que comprende:

35 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



en la que R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} y W son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (IB) y Q es yodo, bromo, cloro o un grupo haloalquilsulfonato;

con un compuesto de fórmula (IIc) o (II d):



en la que R, R^{1d}, R^{2d} y R^{3d} son independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterocicilo, en la que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterocicilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o -C(S)NH₂; M es MgX, ZnX, RZn, BY₂ o BF₃; X es yodo, bromo o cloro; e Y es OH o alcoxi, o cada Y puede ser un grupo alcoxi que es parte de un derivado de glicol Y-(CR''R''')_a-Y, en la que R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y a es 2, 3 o 4;

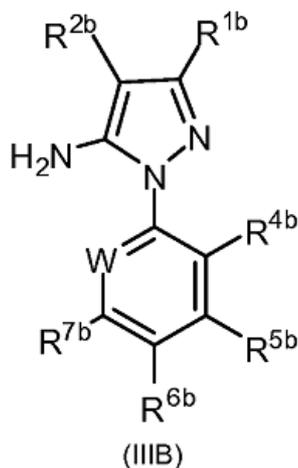
o reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) con R^{8b}OH, R^{8b}SH o un anión enolato R^{8b}C(O)CH₂⁻, en la que R^{8b} es como se define para el compuesto de fórmula (IB); en presencia de un catalizador de metal de transición para formar el compuesto de fórmula (IB);

(ii) en el que si R^{1b} en el compuesto de fórmula (IB) es -C(O)OR^{8b} o -C(O)NR^{9b}R^{10b}, opcionalmente convertir los grupos -C(O)OR^{8b} o -C(O)NR^{9b}R^{10b} a ciano, hidroxialquilo, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, formilo, -C(O)R^{8b} o -C(S)NH₂, en la que R^{8b}, R^{9b} y R^{10b} son como se definen anteriormente para la fórmula (IB), a través de la modificación de grupos funcionales; y

(iii) en el que si R^{2b} es -S(O)_mR^{11b}, opcionalmente oxidar el grupo -S(O)_mR^{11b} donde m es 0 o 1, para formar el compuesto de fórmula (IB);

en el que puede intercambiarse la secuencia de las etapas ii) y iii).

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IIB), en la que Q es I, Br o Cl se prepara mediante reacción de un compuesto de fórmula (IIIB):



en la que R^{1b}, R^{2b}, R^{4b}, R^{5b}, R^{6b}, R^{7b} y W son como se definen en la reivindicación 1 para el compuesto de fórmula (IB), con una fuente de Br, Cl o I y un compuesto de nitrito T-ONO, en el que T es hidrógeno o alquilo, o una sal del mismo.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal de transición es un catalizador de paladio.

4. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que T-ONO es nitrito de sodio, nitrito de isopentilo o nitrito de terc-butilo.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que Q es bromo.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que M es ZnX o RZn.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que M es BY₂.

8. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que Y es hidroxilo.

9. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IIB) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IIId).

10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (IIId) es trimetilboroxina.

11. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que en la etapa (i) el compuesto de (IIB) se hace reaccionar con un compuesto de (IIc) en el que M es BY₂ o un compuesto de fórmula (IIId), y en el que el procedimiento comprende además la adición de una base a la mezcla de reacción.

12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que la base es un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino.
- 5 13. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el catalizador de paladio se selecciona entre $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$.
14. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que en la etapa (i), el compuesto de fórmula (IIB) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IId) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y carbonato de potasio.
- 10 15. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IIB) es fipronil
16. Procedimiento, según la reivindicación 4, en el que T-ONO es nitrito de sodio y la fuente de Br es HBr.

15