

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 831**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2015 PCT/EP2015/067507**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016369**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015 E 15750664 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3174858**

54 Título: **Proceso para la preparación de pirazoles**

30 Prioridad:

31.07.2014 EP 14179249

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

12.02.2020

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GOCKEL, BIRGIT;
SAELINGER, DANIEL;
SOERGEL, SEBASTIAN y
RACK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

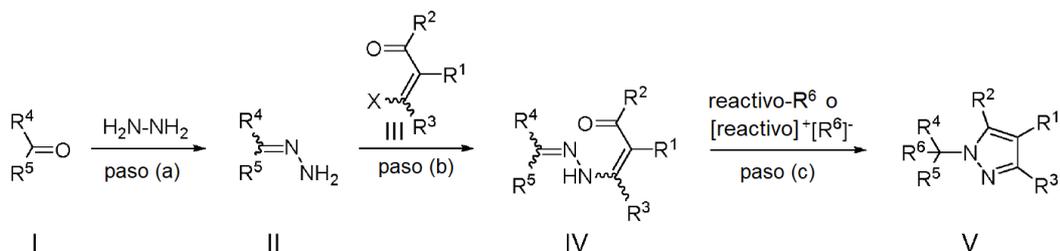
ES 2 741 831 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de pirazoles

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de pirazol de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:



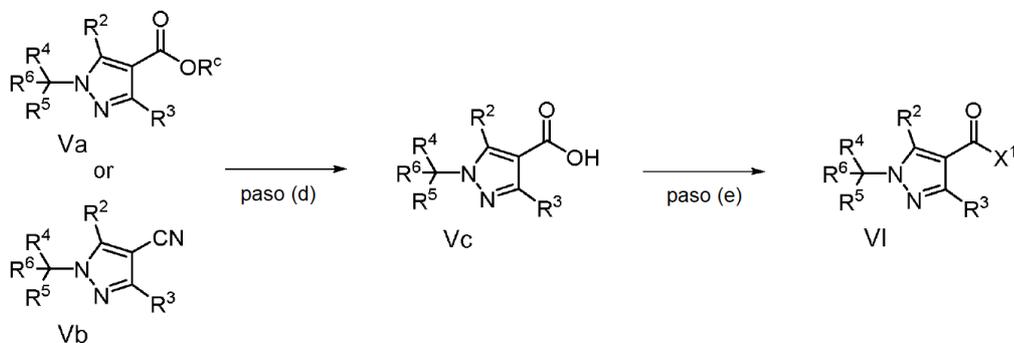
5

En particular, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar un compuesto de pirazol de la fórmula V, el cual comprende la formación de ciclo de un compuesto carbonílico con insaturación α,β, sustituido con hidrazona de la fórmula IV haciéndolo reaccionar con un reactivo adecuado, por ejemplo un agente reductor, un reactivo organometálico o un reactivo nucleofílico (paso (c)). El proceso puede comprender además la preparación del compuesto carbonílico con insaturación α,β, sustituido con hidrazona de la fórmula IV, por reacción de un compuesto carbonílico con insaturación α,β de la fórmula III, que contiene un grupo saliente en la posición β, con un compuesto de hidrazona de la fórmula II (paso (b)), y preparación de dicho compuesto de hidrazona de la fórmula II mediante reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula I con hidracina (paso (a)).

10

El proceso de la presente invención puede comprender además pasos para convertir ciertos compuestos de pirazol sustituidos en posición 4 en derivados activados de ácido pirazol 4 carboxílico de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:

15

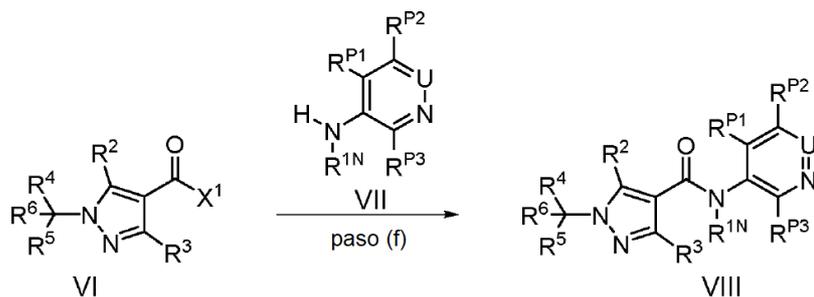


20

En particular, el proceso de la invención puede comprender adicionalmente de modo opcional la conversión de un compuesto de pirazol de la fórmula Va, que comprende un grupo éster en la posición 4, o un compuesto de pirazol de la fórmula Vb, que comprende un grupo ciano en la posición 4, en un compuesto de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc (paso (d)). Además, el proceso puede comprender aparte de ello la conversión de un compuesto de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc en un derivado activado de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula VI (paso (e)).

25

El proceso de la presente invención puede comprender todavía además el paso de conversión de derivados de ácido pirazol carboxílico activados en posición 4, en compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida, los cuales son compuestos conocidos con actividad pesticida, de acuerdo con la siguiente reacción:



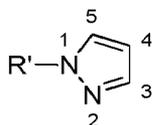
En particular, el proceso puede comprender todavía además el paso de reacción de un derivado activado de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula VI con un compuesto adecuado de N-(het)arilamina de la fórmula VII para dar un compuesto de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII (paso (f)).

5 La presente invención se refiere también a compuestos novedosos de pirazol de las fórmulas Va, Vb, Vc y VI.

Los compuestos de pirazol, en particular derivados de ácido pirazol 4 carboxílico, tales como ésteres, nitrilos, ácidos y derivados activados de ácido, son compuestos intermediarios versátiles para la preparación de compuestos químicos finos derivados de pirazol, tales como compuestos en el campo farmacéutico o agroquímico. En particular los compuestos son compuestos intermediarios versátiles para la preparación de pesticidas derivados de pirazol, tales como compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida, los cuales son conocidos por ser particularmente útiles para combatir plagas de invertebrados (véanse los documentos WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738, y WO 2010/112177). De particular interés son los compuestos de pirazol y derivados de ácido pirazol 4 carboxílico, que están sustituidos en un átomo de nitrógeno y opcionalmente también sustituidos en las posiciones 3 y/o 5, porque también los pesticidas derivados de pirazol, incluyendo los compuestos de pirazol 4 amida mencionados anteriormente comprenden frecuentemente unidades estructurales de pirazol, que están sustituidos de acuerdo con ello.

En vista de lo anterior, existe una necesidad por un proceso para la preparación de compuestos de pirazol sustituidos en N y opcionalmente además su conversión en pesticidas derivados de pirazol. Un problema particular que acompaña la preparación de compuestos de pirazol sustituidos en N es la regioselectividad, si están presentes sustituyentes en las posiciones 3 y/o 5 del anillo de pirazol, en particular, si está presente un sustituyente en la posición 3, pero no en la posición 5, si está presente un sustituyente en la posición 5, pero no en la posición 3, o si están presentes diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5. De acuerdo con ello, existe una necesidad particular por un proceso para la preparación de modo regioselectivo de compuestos de pirazol sustituidos en N, que tengan un sustituyente bien sea en la posición 3 o en la posición 5 o diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazol. En vista de la preparación de compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida como pesticidas, tal proceso debería ser particularmente adecuado para obtener de manera regioselectiva derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que tienen un sustituyente bien sea en la posición 3 o en la posición 5 o diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazol.

Se anota que la numeración de los átomos de un compuesto de pirazol sustituido en N es usualmente como sigue.



Las posiciones de los sustituyentes están indicadas por los mismos números. El sustituyente en el átomo de nitrógeno es denominado típicamente como el sustituyente en N, más que como sustituyente en la posición 1, aunque ésta es también adecuada. La posición 2, es decir el segundo átomo de nitrógeno de los compuestos de pirazol sustituidos en N, es típicamente no sustituido. En contraste, las posiciones 3, 4 y 5 pueden estar sustituidas cada una.

Existen principalmente dos procesos conocidos para la preparación de derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, los cuales están sustituidos en 3 y/o en 5.

Primero, tales derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N pueden ser preparados por reacción de un compuesto carbonílico con insaturación α,β , por ejemplo una cetona con insaturación α,β , que contiene un grupo saliente en la posición β , con un derivado de hidracina, el cual tiene un sustituyente en uno de los dos átomos de nitrógeno. Teniendo en cuenta que el derivado de hidracina sustituida comprende dos grupos amino, que

frecuentemente son muy similares en términos de su reactividad nucleofílica, usualmente se obtienen dos regioisómeros del compuesto de pirazol sustituido en N deseado, porque pueden reaccionar el átomo de nitrógeno sustituido o el átomo de nitrógeno no sustituido del derivado de hidracina. Las reacciones, en las que los derivados de hidracina sustituida son usados en la forma de sales, han sido ya descritas, por ejemplo, en los documentos JP 2007/326784, WO 2010/142628, y WO 2012/019015, y las reacciones, en las que se usan derivados de hidracina sustituidas monoprotégidas, han sido descritas en el documento WO 2012/019015. Sin embargo, el problema de regioselectividad en términos del patrón de sustitución 3/5 de los derivados resultantes de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, no pudo ser resuelto.

Segundo, los derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 3 y/o en 5, pueden ser preparados por reacción de un compuesto carbonílico con insaturación α,β , por ejemplo una cetona con insaturación α,β , que contiene un grupo saliente en la posición β , con hidracina y entonces alquilando en N el derivado resultante de pirazol. Debido al tautomerismo del compuesto de pirazol, el cual es obtenido como un producto intermedio, usualmente por alquilación se obtienen dos regioisómeros del compuesto de pirazol sustituido en N deseado. Tales secuencias de reacción han sido descritas por ejemplo en Heterocycles 2000, 2775, Liebigs Annalen der Chemie 1985, 794, o Journal de Heterocyclic Chemistry 1985, 1109.

Un proceso para la preparación de modo regioselectivo de derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 3 o están sustituidos 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, fue publicado por Glorius et al. en Angew. Chem. Int. ed. 2010, 7790, y Green Chem. 2012, 14, 2193. Dicho proceso es ejecutado por reacción de un compuesto de enamina con un exceso de un compuesto adecuado de nitrilo en presencia de cantidades estequiométricas o catalíticas de cobre.

Aunque el proceso suministra de manera regioselectiva derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 3 o sustituidos en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, el proceso es desventajoso porque el cobre está involucrado como un metal pesado, y tiene que usarse un exceso de por lo menos tres equivalentes del compuesto de nitrilo, de modo que el proceso no es ambientalmente amigable y no es económico. Además, el proceso no ha sido descrito para HCN como compuesto de nitrilo, más probablemente porque el HCN formaría polímero bajo las condiciones de reacción, de modo que no tendría lugar una reacción de ciclización con el compuesto de enamina de acuerdo con el esquema de reacción anterior. Como una consecuencia, los derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 5, pero no sustituidos en 3, obviamente no pueden ser obtenidos de acuerdo con el proceso descrito por Glorius et al. WO 2009/068652, Holschbach et al. en Tetrahedron Letters 2003, 44, 41 y Weigert et al. en Journal of Fluorine Chemistry 1972, 1, 445 también divulgan la preparación de derivados de pirazol.

En vista de lo anterior, es un objeto de la invención suministrar un proceso para la preparación de compuestos de pirazol sustituidos en N y opcionalmente además convertirlos en pesticidas derivados de pirazol. En particular, es un objeto suministrar un proceso para preparar compuestos de pirazol sustituidos en N, que están sustituidos por ejemplo en las posiciones 3 y/o 5 y/o en la posición 4, en el que estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes, preferiblemente diferentes.

Es otro objeto de la invención suministrar un proceso para la preparación de modo regioselectivo de compuestos de pirazol sustituidos en N, que están sustituidos en 3 y/o en 5. En particular, es un objeto suministrar acceso regioselectivo a una variedad de compuestos de pirazol sustituidos en N, que están sustituidos en 3, sustituidos en 3 o sustituidos en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, y preferiblemente sustituidos en 5, pero no sustituidos en 3.

Es todavía otro objeto de la invención suministrar un proceso para la preparación de modo regioselectivo de derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, por ejemplo ésteres o nitrilos, que están sustituidos en 3 y/o en 5. En particular, es un objeto suministrar acceso regioselectivo a una variedad de derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 3, sustituidos en 5 o sustituidos en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, y preferiblemente sustituidos en 5, pero no sustituidos en 3.

En conexión con los objetos anteriores, es un objeto adicional suministrar un proceso que pueda ser ejecutado a partir de materiales de partida obtenibles fácilmente y baratos. Además, es un objeto en conexión con los objetos anteriores suministrar un proceso que es económico en términos de los rendimientos y las cantidades de reactivos que reaccionan mutuamente. Además, es un objeto en conexión con los objetos anteriores suministrar un proceso que es adecuado para una escala técnica.

Es todavía otro objeto de la invención suministrar un proceso que además permita el suministro de los ácidos pirazol 4 carboxílicos sustituidos en N libres y derivados activados de los mismos, en el que dichos compuestos están preferiblemente sustituidos en 3 y/o en 5, por ejemplo sustituidos en 3, sustituidos en 5 o sustituidos en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, y de modo particular preferiblemente sustituidos en 5, pero no sustituidos en 3.

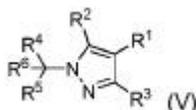
Todavía es otro objeto de la invención suministrar un proceso que además permita el suministro de pirazol 4 amidas

sustituidas en N, en el que el fragmento de pirazol esta preferiblemente sustituido en 3 y/o en 5, por ejemplo sustituido en 3, sustituido en 5 o sustituido en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, y de modo particular preferiblemente sustituido en 5, pero no sustituido en 3.

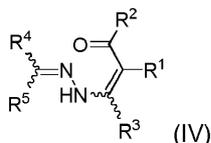
5 Además, es un objeto de la invención suministrar derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, por ejemplo ésteres o nitrilos de ácidos pirazol 4 carboxílicos sustituidos en N y derivados activados de los mismos, que pueden en cada caso estar sustituidos en 3 y/o en 5, por ejemplo sustituidos en 3, sustituidos en 5 o sustituidos en 3 y en 5 con diferentes sustituyentes, y preferiblemente sustituidos en 5, pero no sustituidos en 3. En particular, es un objeto suministrar derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, ácidos pirazol 4 carboxílicos sustituidos en N y derivados activados de los mismos, que tienen sustituyentes en N específicos y sustituyentes específicos en la posición 5, pero que no están sustituidos en la posición 3, porque tales compuestos de pirazol son adecuados para la preparación de compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida con una actividad pesticida excepcionalmente alta.

Los objetos anteriores son logrados por los procesos y compuestos descritos en detalle en las reivindicaciones y a continuación.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a la preparación de un compuesto de pirazol de la fórmula V o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



que comprende el paso de formación de ciclo de un compuesto carbonílico con insaturación α,β , sustituido con hidrazona de la fórmula IV



20 haciéndolo reaccionar con un reactivo que comprende un grupo R^6 ,
en la que

R^1 es seleccionado de H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , en la que los átomos de C están no sustituidos, puede estar parcial o completamente halogenado o puede ser sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

25 OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_3-C_{10} y arilo, en la que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x ;

30 R^2 es seleccionado de H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , en el que los átomos de C pueden ser no sustituidos, pueden estar parcial o completamente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

$C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_3-C_{10} y arilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x ; y

35 R^3 es seleccionado de H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, pueden estar parcial o totalmente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_3-C_{10} y arilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x ;

40 y en el que

R^4 y R^5 son seleccionados independientemente uno de otro de H, NO_2 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, pueden estar parcial o totalmente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes; haloalquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_4 - alquilo

C₁-C₁₀, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, o estar parcial o totalmente sustituidos por sustituyentes R^y idénticos o diferentes;

5 C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, C(Y)NRⁱNR^eR^f, alquileo C₁-C₅-OR^a, alquileo C₁-C₅-CN, alquileo C₁-C₅-C(Y)OR^c, alquileo C₁-C₅-NR^eR^f, alquileo C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, alquileo C₁-C₅-S(O)_mR^d, alquileo C₁-C₅-S(O)_mNR^eR^f, alquileo C₁-C₅-NRⁱNR^eR^f;

heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalqueno C₃-C₁₀, hetarilo, arilo, heterociclil-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₀ -alquilo C₁-C₅, cicloalqueno C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₅, hetaril-alquilo C₁-C₅, aril-alquilo C₁-C₅, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y idénticos o diferentes;

10 grupos -D-E, en los que

D es un enlace directo, alquileo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆, cuyas cadenas de carbono pueden estar parcial o completamente sustituidas por Rⁿ, y E es un carbo- o heterociclo no aromático con 3 a 12 miembros, que puede contener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyo carbo- o heterociclo puede estar parcial o completamente sustituido por Rⁿ;

15 y

grupos -A-SO_m-G, en los que

A es alquileo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, o parcial o totalmente sustituidos por R^p, y

G es haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ el cual puede estar halogenado;

20 o

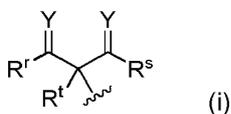
R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbo- o heterociclo no aromático con 3 a 12 miembros, cuyo heterociclo puede contener 1, 2, 3, 4, o 5 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, y cuyo carbo- o heterociclo puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l;

y en el que

25 R⁶ es seleccionado de H, CN, fluoroalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₂, arilo, aril-alquilo C₁-C₂, hetarilo, hetaril-alquilo C₁-C₂, en el que las cadenas de carbono o unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas, parcial o completamente sustituidas por sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

30 OR^a, SR^a, NR^eR^f, y

grupos de general la fórmula (i)



y en el que

35 R^a, R^b son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆ metilo, halocicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

45 R^c es seleccionado de H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ metilo, C₃-C₁₀-halocicloalquilo, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆ metilo, halocicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₁₀, haloalqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo en los seis últimos radicales mencionados puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son

seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o

R^c junto con los grupos C(Y)O forma una sal [C(Y)O]·NR₄⁺, [C(Y)O]·M_a⁺ o [C(Y)O]^{-1/2}M_{ea}²⁺, en las que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo, y en el que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄;

5 R^d es seleccionado de alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o puede ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de
10 halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^e, R^f son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ carbonilo, haloalquilo C₁-C₄ carbonilo, alquilo C₁-C₄ sulfonilo, haloalquilo C₁-C₄ sulfonilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄,
15 heterociclicarbonilo, heterocicliil-C₁-C₄-sulfonilo, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, hetarilo, hetarilcarbonilo, hetarilsulfonilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o

R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, saturado o
20 insaturado, que puede comprender otro heteroátomo que es seleccionado de O, S y N como un átomo que es miembro del anillo y en el que el heterociclo puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^g, R^h son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆,
25 halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

30 Rⁱ es seleccionado de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo arilo puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

35 R^j es halógeno, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, C₁-C₁₀-alcoxi, C₁-C₁₀-haloalcoxi, benciloxi, S(O)_mR^k, cicloalquilo C₃-C₆, o un heterociclo con 3 a 6 miembros, que puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyos grupos R^j son no sustituidos o parcial o completamente sustituidos por R^m, y en el que dos grupos R_j conectados al mismo átomo o átomos adyacentes de
40 anillo pueden juntos formar un carbo- o heterociclo con 3 a 6 miembros, cuyo heterociclo puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyos ciclos pueden estar parcial o totalmente sustituidos por radicales R^m;

R^k es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆, cuyo ciclo puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l;

R^l es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ carbonilo, o alcoxi C₁-C₄ carbonilo;

45 R^m es halógeno, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o S(O)_mR^k;

Rⁿ es halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilideno C₁-C₄, o S(O)_mR^o, dos grupos Rⁿ adyacentes pueden formar junto con los átomos a los cuales están unidos un carbo- o
50 heterociclo con 3 a 8 miembros, que puede contener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyas unidades estructurales Rⁿ cíclicas pueden ser sustituidas por halógeno, R^o, o R^l;

R^o es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o alcoxi C₁-C₄;

R^P es halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₂, C₁-C₂-haloalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, o C₁-C₂-haloalcoxi, o dos grupos R^P pueden formar juntos un anillo carbo- o heterocíclico con 3 a 6 miembros, cuyo heterociclo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^I, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyo anillo carbo- o heterocíclico es no sustituido o parcial o completamente sustituido por grupos R^Q;

- 5 R^Q es halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄;

R^r y R^s son seleccionados independientemente uno de otro de R^b, OR^{c1}, y NR^{gR^h};

- 10 R^{c1} es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ metilo, C₃-C₁₀-halocicloalquilo, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆ metilo, halocicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₁₀, haloalqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo en los últimos seis radicales mencionados puede ser no sustituido o puede ser sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R^t es H o R^a;

- 15 R^x es halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^{gR^h}, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^{eR^f}, alqueno C₁-C₅-NHC(O)OR^c, alquilo C₁-C₁₀ carbonilo, haloalquilo C₁-C₄ carbonilo, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, haloalcoxi C₁-C₄ carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo con 5 a 7 miembros, hetarilo con 5 o 6 miembros, arilo, C₃-C₆-cicloalcoxi, heterociclioxi con 3 a 6 miembros, o ariloxi, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 radicales R^y; y

- 20 R^y es seleccionado de halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^{gR^h}, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, benciloximetilo, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^{eR^f}, alquilo C₁-C₄ carbonilo, haloalquilo C₁-C₄ carbonilo, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, haloalcoxi C₁-C₄ carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄ y alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; y en el que

Y es O o S;

- 25 Y¹ es O, S, o N-R_{1a};

R^{1a} es H, alquilo C₁-C₁₀, C₃-C₁₂-cicloalquilo, arilo, o hetarilo; y

M es 0, 1 o 2.

Preferiblemente, debe entenderse que la fórmula IV no sólo cubre los compuestos como tales, sino que también cubre sales, estereoisómeros, tautómeros u óxidos en N de los compuestos de la fórmula IV.

- 30 El proceso como se definió anteriormente es adecuado para suministrar una variedad de compuestos de pirazol sustituidos en N de la fórmula V, los cuales pueden ser convertidos adicionalmente para dar pesticidas derivados de pirazol.

- 35 Además, se ha hallado sorprendentemente que el proceso es adecuado para la preparación de modo regioselectivo de una variedad de compuestos de pirazol sustituidos en N, que están sustituidos en 3 o sustituidos en 5 o sustituidos con diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5. En particular, el patrón de sustitución de los compuestos de la fórmula IV predetermina el patrón de sustitución de los compuestos resultantes de pirazol sustituidos en N, de modo que puede evitarse completamente el problema de regioselectividad. El compuesto de la fórmula IV puede ser seleccionado como tal, que puede realizarse una variedad de sustituyentes en las posiciones 3 y/o 5 así como en la posición 4 de los compuestos de pirazol sustituidos en N. En este contexto, se ha hallado
- 40 también que los derivados de ácido pirazol 4 carboxílico sustituidos en N, que están sustituidos en 3 o sustituidos en 5 o sustituidos con diferentes sustituyentes en la posición 3 y 5, pueden ser obtenidos de manera regioselectiva mediante el proceso de acuerdo con la presente invención.

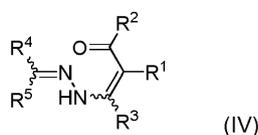
El proceso suministra los compuestos de pirazol sustituidos en N de la fórmula V en elevados rendimientos sobre la base de las cantidades de los compuestos de la fórmula IV.

- 45 Además, es una ventaja del proceso que los compuestos de la fórmula IV pueden ser obtenidos a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles y baratos. En particular, es una ventaja que los compuestos de la fórmula IV pueden ser obtenidos mediante reacción de compuestos carbonílicos con insaturación α,β de la fórmula III, la cual contiene un grupo saliente en la posición β , con compuestos de hidrazona de la fórmula II, en la que los compuestos carbonílicos con insaturación α,β de la fórmula III están fácilmente disponibles, bien sea comercialmente o por
- 50 métodos conocidos en la técnica, y los compuestos de hidrazona de la fórmula II pueden ser obtenidos fácilmente

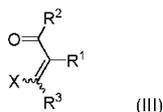
mediante reacción de compuestos carbonílicos de la fórmula I disponibles comercialmente, con hidracina. Esto será delineado en más detalle posteriormente. Mediante variación de los compuestos carbonílicos de la fórmula I y los compuestos carbonílicos con insaturación α,β de la fórmula III, puede obtenerse así fácilmente una variedad de compuestos de las fórmulas II, IV y V.

- 5 Además, los compuestos de la fórmula V pueden ser convertidos adicionalmente en pesticidas derivados de pirazol. Por ejemplo, si el compuesto de pirazol de la fórmula V es un compuesto de pirazol de la fórmula Va o Vb con un grupo éster o un grupo ciano en la posición 4, dicho compuesto puede ser convertido fácilmente en el correspondiente compuesto de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc. De modo alternativo, tales compuestos de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc pueden ser obtenidos directamente a partir de compuestos adecuados de la fórmula IV. A partir del compuesto de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc, pueden obtenerse derivados activados de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula VI mediante procesos estándar de activación. Los compuestos de la fórmula VI pueden ser entonces convertidos en compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII, los cuales pueden representar pesticidas altamente activos.
- 10

- 15 En vista de lo anterior, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso en el que se prepara el compuesto carbonílico con insaturación α,β , sustituido con hidrazona de la fórmula IV



por reacción de un compuesto carbonílico con insaturación α,β de la fórmula III



con un compuesto de hidrazona de la fórmula II

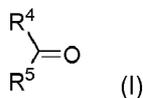


en el que

X es un grupo saliente

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente.

- 25 Además, ciertas realizaciones más preferidas de la invención se refieren a un proceso, en el que el anterior compuesto de hidrazona de la fórmula II es preparado mediante reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula I

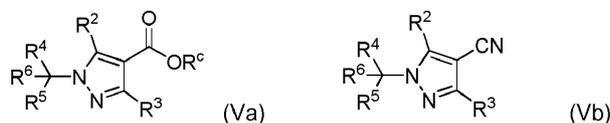


con hidracina o una sal de la misma,

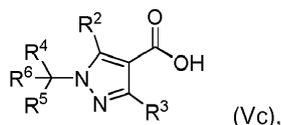
en el que R^4 y R^5 son como se definió anteriormente.

- 30 Preferiblemente, debe entenderse que las fórmulas I, II, III y IV no sólo cubren los compuestos como tales, sino que también cubren sales, estereoisómeros, tautómeros u óxidos en N de estos compuestos. Sin embargo, los óxidos en N son desde luego posibles sólo si en los compuestos está presente un átomo de nitrógeno.

En vista de lo anterior, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren además a un proceso, en el que el compuesto de la fórmula V es un compuesto de las fórmulas Va o Vb



y en el que dicho compuesto de las fórmulas Va o Vb es convertido en un compuesto de la fórmula Vc

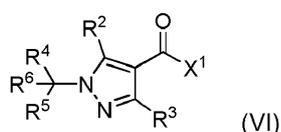


en el que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió anteriormente,

y en el que R^c en la fórmula Va es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄.

- 5 Preferiblemente, debe entenderse que las fórmulas V^a, V^b y V^c cubren no sólo los compuestos como tales, sino que cubren también sales, estereoisómeros, tautómeros u óxidos en N de estos compuestos.

Además, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso, en el que un compuesto de la fórmula V^c es convertido en un compuesto de la fórmula VI



- 10 en el que X¹ es un grupo saliente, y en el que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió anteriormente.

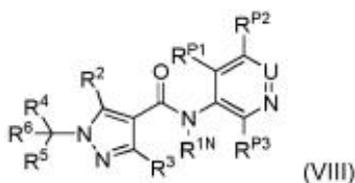
Respecto a X¹, se anota que X¹ puede ser cualquier grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente, el cual es adecuado para reacciones de acoplamiento de amida.

- 15 Por ejemplo, X¹ puede ser un grupo saliente, que se basa en un reactivo de acoplamiento de péptido. Han et al. en Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467 describen reactivos de acoplamiento de péptido adecuados. Respecto a ello, de acuerdo con la presente invención se prefieren cloruro de ácido N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico (BOP-Cl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

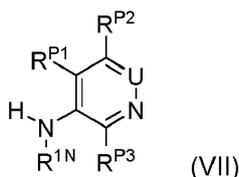
Además, X¹ puede ser un grupo saliente seleccionado de ésteres, azidas y halógenos activos. Preferiblemente, X¹ es seleccionado de halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y de modo particular es preferiblemente halógeno, tal como Cl.

- 20 Preferiblemente, nuevamente debe entenderse que la fórmula VI cubre no sólo los compuestos como tales, sino que también cubre sales, estereoisómeros, tautómeros u óxidos en N de estos compuestos.

Además, ciertas realizaciones más preferidas de la invención se refieren a un proceso, en el que el compuesto anterior de la fórmula VI es convertido en un compuesto de la fórmula VIII



- 25 haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula VII



en la que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió anteriormente, y en la que

U es N o CR^U;

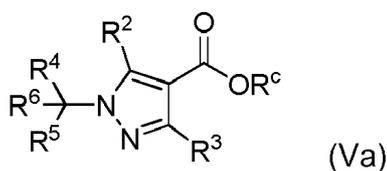
- 30 R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}, y R^U son seleccionados independientemente uno de otro de H, halógeno, alquilo C₁-C₄, C₁-C₃-haloalquilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ tio, haloalquilo C₁-C₃-tio, alquilo C₁-C₄ sulfínilo, haloalquilo C₁-C₃ sulfínilo, alquilo C₁-C₄ sulfonilo, haloalquilo C₁-C₃-sulfonilo, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alqueno

C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄ y alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; y

5 R¹N es H, CN, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, halocicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₁₀, haloalqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, haloalquino C₃-C₁₀, alqueno C₁-C₅-CN, OR^a, alqueno C₁-C₅-OR^a, C(Y)R^b, alqueno C₁-C₅-C(Y)R^b, C(Y)OR^c, alqueno C₁-C₅-C(Y)OR^c, S(O)₂R^d, NR^eR^f, alqueno C₁-C₅-NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, alqueno C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, S(O)mNR^eR^f, C(Y)NRNR^eR^f, alqueno C₁-C₅-S(O)₂R^d, alqueno C₁-C₅-S(O)_mNR^eR^f, alqueno C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, arilo, heterociclo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₀ - alquilo C₁-C₅, heterociclo-alquilo C₁-C₅ o hetaril-alquilo C₁-C₅, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x.

10 De nuevo, preferiblemente debe entenderse que las fórmulas VI y VIII no cubren sólo los compuestos como tales, sino también cubren sales, estereoisómeros, tautómeros u óxidos en N de estos compuestos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Va o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de él



15 en el que

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

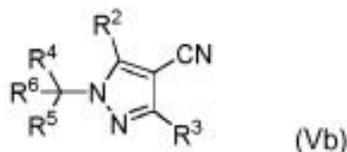
R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

20 R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

y en el que

25 R^c es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄, o en el que R^c junto con el grupo C(O)O forma una sal [C(O)O]⁻NR⁴⁺, [C(O)O]⁻Ma⁺ o [C(O)O]^{-1/2}Mea²⁺, en el que Ma es un metal alcalino y Mea es un metal alcalinotérreo; y en el que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Vb o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



en el que

30 R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

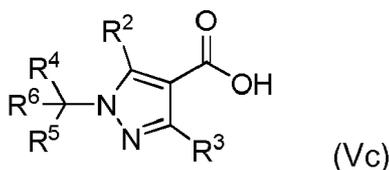
R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H.

35 Los compuestos de la fórmula Va y Vb representan precursores para ácidos pirazol 4 carboxílicos Vc sustituidos en N, los cuales en sí mismos representan herramientas versátiles de reacción para la preparación de ciertos compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII, que son pesticidas altamente activos.

Así, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Vc o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de él



en el que

5 R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es $CH(CH_3)_2$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es $CHFCH_3$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

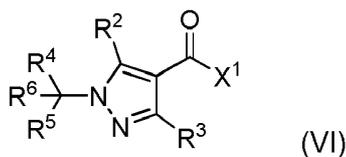
R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es 1-CN- cC_3H_4 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es 1-C(O)NH₂- cC_3H_4 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 y R^5 juntos son $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, y R^6 es H.

10 Los compuestos de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc pueden ser activados fácilmente para una subsiguiente reacción de amidación, para dar los compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII.

Así, en todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula VI o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de él



15 en el que

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es $CH(CH_3)_2$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es $CHFCH_3$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es 1-CN- cC_3H_4 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es 1-C(O)NH₂- cC_3H_4 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

20 R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 y R^5 juntos son $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, y R^6 es H;

y en el que

X^1 es un grupo saliente, el cual es preferiblemente seleccionado de halógeno, N3, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y el cual es de modo particular preferiblemente Cl.

25 Los compuestos de la fórmula VI representan especies activadas, que pueden ser formadas in situ o aisladas después de la activación de los compuestos de ácido pirazol 4 carboxílico de la fórmula Vc, y que pueden ser convertidos fácilmente en los compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII, haciéndolos reaccionar con una N-(het)arilamina adecuada.

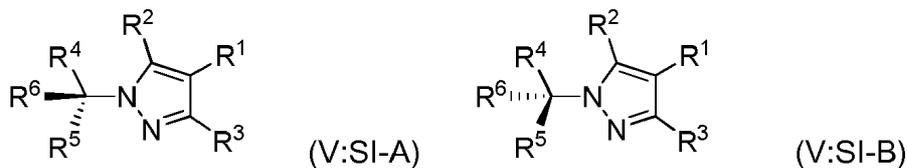
30 En las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos pueden hallarse otras realizaciones de la presente invención. Debe entenderse que los rasgos mencionados anteriormente y aquellos que todavía serán ilustrados posteriormente, del tema sujeto de la invención, pueden ser aplicados no solamente en la respectiva combinación dada sino también en otras combinaciones, sin abandonar el alcance de la invención.

En el contexto de la presente invención, los términos usados genéricamente son definidos en cada caso como sigue:

35 El término "compuesto(s) de acuerdo con la invención" en el contexto de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII comprende el(los) compuesto(s) como se define(n) aquí, así como estereoisómeros, sales, tautómeros u óxidos en N de el(los). El término "compuesto(s) de la presente invención" debe ser entendido como equivalente al término "compuesto(s) de acuerdo con la invención".

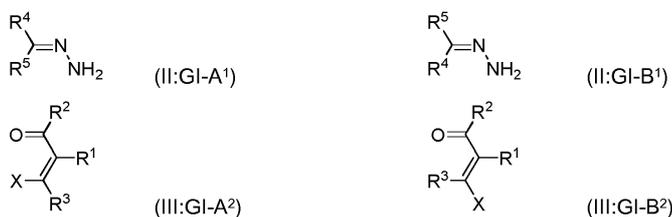
Los óxidos en N de los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidos sólo si los compuestos contienen un átomo de nitrógeno que puede ser oxidado. Este es principalmente el caso para los compuestos de las fórmulas II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, pero no necesariamente el caso para compuestos de las fórmulas I y III. De acuerdo con ello, el término "compuesto(s) de acuerdo con la invención" cubrirá sólo estereoisómeros, sales y tautómeros de los compuestos de las fórmulas I y III, si estos compuestos no contienen un sustituyente de nitrógeno, que permitiría la formación de un óxido en N. Los óxidos en N pueden ser preparados principalmente mediante métodos estándar, por ejemplo mediante el método descrito en Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Sin embargo, de acuerdo con la invención se prefiere que los compuestos I, II, III y IV intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula V no estén presentes en la forma de óxidos en N. Además, si se desea convertir compuestos de la fórmula Va o Vb en compuestos de la fórmula Vc, o convertir compuestos de la fórmula Vc en compuestos de la fórmula VI, o convertir compuestos de la fórmula VI en compuestos de la fórmula VIII, también se prefiere que los compuestos no estén presentes en la forma de óxidos en N. Por otro lado, bajo ciertas condiciones de reacción, no puede evitarse que se formen óxidos en N, por lo menos de modo intermedio.

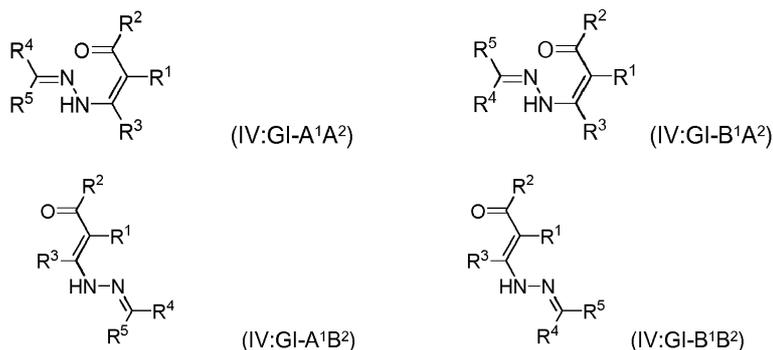
Estarán presentes estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, si los compuestos contienen uno o más centros de quiralidad en los sustituyentes. En este caso, los compuestos estarán presentes en la forma de diferentes enantiómeros o diastereoisómeros, si está presente uno o más centros de quiralidad. Los compuestos de la presente invención cubren todo estereoisómero posible, es decir enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como mezclas de ellos. Respecto a los compuestos de la fórmula V, se anota que también está presente un centro de quiralidad en la fórmula genérica, si los sustituyentes R⁴, R⁵ y R⁶ son diferentes uno de otro. Dicho centro de quiralidad es recientemente formado cuando los compuestos de la fórmula V son preparados a partir de los compuestos de la fórmula IV. En particular, el átomo de carbono con hibridación sp², al cual están unidos los sustituyentes R⁴ y R⁵ en los compuestos de la fórmula IV, puede ser atacado por ambos lados por el reactivo que comprende el grupo R⁶, de modo que principalmente pueden obtenerse dos configuraciones en el átomo de carbono con hibridación sp³ resultante. Los dos estereoisómeros posibles de los compuestos de la fórmula V, V:SI-A y V:SI-B, que pueden ser obtenidos de acuerdo con el proceso de acuerdo con la presente invención, son ilustrados a continuación.



Son posibles también estereoisómeros análogos para los compuestos de la fórmula Va, Vb, Vc, VI y VIII. Así, si los sustituyentes R⁴, R⁵ y R⁶ son diferentes uno de otro, de modo que está presente un centro de quiralidad, las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII como se usan aquí, pretenden en cada caso cubrir dos estereoisómeros análogos a los dos estereoisómeros ilustrados anteriormente. Por razones de claridad, a través de la especificación no se distingue entre los dos estereoisómeros de las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII. En lugar de ello el grupo -CR⁴R⁵R⁶ es representado sin ninguna indicación respecto a la estructura tridimensional, pero se entiende que las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII abarcan en cada caso ambos estereoisómeros posibles, si el grupo -CR⁴R⁵R⁶ es quiral debido a diferentes significados de R⁴, R⁵ y R⁶.

Usualmente son posibles isómeros geométricos de los compuestos de la presente invención, si los compuestos contienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno, porque pueden entonces estar presentes los isómeros E y Z de los compuestos. Los compuestos de la presente invención cubren todo isómero geométrico posible, es decir isómeros individuales E o Z así como mezclas de ellos. Respecto a los compuestos de las fórmulas II, III y IV, se anota que en la fórmula genérica ya está presente un enlace doble carbono-carbono y/o un enlace doble carbono-nitrógeno. Como se pretende que en cada caso estén cubiertos los dos isómeros E y Z, las fórmulas genéricas están representadas con líneas onduladas a los sustituyentes, lo cual indica que pueden estar presentes en cada posición los dos sustituyentes en un átomo de carbono con hibridación sp². A continuación se representan los posibles isómeros E y Z para los compuestos de la fórmula II (es decir II:GI-A1 y II:GI-B1), III (es decir III:GI-A2 y III:GI-B2) y IV (es decir IV:GI-A1A2, IV:GI-B1A2, IV:GI-A1B2 y IV:GI-B1B2).





5 Así, si son posibles isómeros E y Z, se pretende que las fórmulas genéricas II, III y IV como se usan aquí, cubran todos los isómeros geométricos como se representan anteriormente, lo cual es indicado mediante líneas onduladas a los sustituyentes en las fórmulas genéricas.

10 Los tautómeros de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros imina-enamina, tautómeros amida-ácido imídico y similares. Tal tautomerismo es posible, por ejemplo, para las fórmulas genéricas I, II, III, IV y VIII (si R^{1N} es H). Dependiendo de los sustituyentes, que son definidos para los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, pueden formarse otros tautómeros. Los compuestos de la presente invención cubren todo tautómero posible.

15 Dependiendo de la acidez o basicidad así como de las condiciones de reacción, los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII pueden estar presentes en la forma de sales. Tales sales serán obtenidas típicamente mediante reacción del compuesto con un ácido, si el compuesto tiene una funcionalidad básica tal como una amina, o mediante reacción del compuesto con una base, si el compuesto tiene una funcionalidad ácida tal como un grupo ácido carboxílico. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula Vb incluyen sales de ácido pirazol 4 carboxílico, en el que el catión proviene de la base, con la cual ha reaccionado el ácido pirazol 4 carboxílico, para dar carboxilato aniónico. Si está presente un grupo COOH ácido carboxílico en la forma de un carboxilato, dicho anión puede ser denominado como [C(O)O]⁻, en el que la carga negativa está típicamente deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno del grupo carboxilato. Por otro lado, la carga catiónica de un catión amonio, el cual puede ser formado a partir de un grupo amino en presencia de un ácido, típicamente no está deslocalizada.

20 Los cationes, que provienen de una base, con la cual han reaccionado los compuestos de la presente invención, son por ejemplo cationes M_a⁺ de metales alcalinos, cationes M_{ea}²⁺ de metales alcalinotérreos o cationes amonio NR₄⁺, en el que los metales alcalinos son preferiblemente sodio, potasio o litio y los cationes de metales alcalinotérreos son preferiblemente magnesio o calcio, y en el que los sustituyentes R del catión amonio NR₄⁺ son seleccionados preferiblemente independientemente, de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenilo alquilo-C₁-C₂.

Los aniones, que provienen de un ácido, con el cual han reaccionado los compuestos de la presente invención, son por ejemplo cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, y los aniones de ácidos alcanicos C₁-C₄, preferiblemente formato, acetato, propionato y butirato.

30 Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de sólidos o líquidos. Si los compuestos están presentes como sólidos, los compuestos pueden ser amorfos o pueden existir en una o más formas cristalinas diferentes. Los compuestos de la presente invención cubren mezclas de formas cristalinas diferentes de los respectivos compuestos, así como sales amorfas o cristalinas de los mismos.

35 Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales de un grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

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

40 El término "alquilo" como es usado aquí y en las unidades estructurales alquilo de alquilamino, alquilo carbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y alcoxilalquilo denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. son ejemplos de un grupo alquilo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, y

1-etil-2-metilpropilo.

- 5 El término "haloalquilo" como es usado aquí y en las unidades estructurales haloalquilo de haloalquilo carbonilo, haloalcoxi carbonilo, haloalquiltio, haloalquilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo, denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, en el que los átomos de hidrógeno de este grupo están reemplazados parcial o totalmente con átomos de halógeno. Las unidades estructurales preferidas de haloalquilo son seleccionados de haloalquilo C₁-C₄, más preferiblemente de haloalquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₂, en particular de fluoroalquilo C₁-C₂ tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares.
- 10 El término "alcoxi" como es usado aquí denotan en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificado y el cual está unido vía un átomo de oxígeno y tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, tert.-butiloxi, y similares.
- 15 El término "alcoxialquilo", como es usado aquí, se refiere a alquilo que comprende usualmente 1 a 10, frecuentemente 1 a 4, preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono, en el que 1 átomo de carbono está sustituido por un radical alcoxi que comprende usualmente 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono como se definió anteriormente. Son ejemplos CH₂OCH₃, CH₂-OC₂H₅, 2-(metoxi)etilo, y 2-(etoxi)etilo.
- 20 El término "haloalcoxi", como es usado aquí, denota en cada caso un grupo alcoxi de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en el que los átomos de hidrógeno de este grupo están parcial o totalmente reemplazados con átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Las unidades estructurales haloalcoxi preferidas incluyen haloalcoxi C₁-C₄, en particular fluoroalcoxi C₁-C₂, tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoro-etoxi, 2,2-dicloro-2-fluoretoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.
- 25 El término "alquiltio" "(alquilsulfanilo: alquil-S-)", como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (= alquilo C₁-C₄ tio), más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, el cual está unido vía un átomo de azufre.
- El término "haloalquiltio", como es usado aquí, se refiere a un grupo alquiltio como se mencionó anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- 30 El término "alquilsulfinilo" (alquilsulfoxilo: alquilo C₁-C₆-S(=O)-), como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificado (como se mencionó anteriormente,) que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (= alquilo C₁-C₄ sulfinilo), más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, enlazado a través del átomo de azufre del grupo sulfinilo a cualquier posición en el grupo alquilo.
- 35 El término "haloalquilsulfinilo", como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilsulfinilo como se mencionó anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- 40 El término "alquilsulfonilo" (alquil-S(=O)₂-), como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (= alquilo C₁-C₄ sulfonilo), preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, que está enlazado vía el átomo de azufre del grupo sulfonilo a cualquier posición en el grupo alquilo.
- El término "haloalquilsulfonilo", como es usado aquí, se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se mencionó anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o completamente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- 45 El término "alquilo carbonilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía el átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O) al resto de la molécula.
- El término "haloalquilo carbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo como se mencionó anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- El término "alcoxi carbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo como se definió anteriormente, el cual está unido vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.
- 50 El término "haloalcoxi carbonilo" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo como se mencionó anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "alqueno", como es usado aquí, denota en cada caso un radical hidrocarburo con insaturación individual que tiene usualmente 2 a 10, frecuentemente 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo y similares.

- 5 El término "haloalqueno", como es usado aquí, se refiere a un grupo alqueno como se definió anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente reemplazados por átomos de halógeno.

El término "alquino", como es usado aquí, denota en cada caso un radical hidrocarburo con insaturación individual que tiene usualmente 2 a 10, frecuentemente 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propargilo (2-propin-1-ilo), 1-propin-1-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 1-metilbut-2-in-1-ilo, 1-etilprop-2-in-1-ilo y similares.

El término "haloalquino", como es usado aquí, se refiere a un grupo alquino como se definió anteriormente, en el que los átomos de hidrógeno están parcial o totalmente reemplazados con átomos de halógeno.

El término "cicloalquilo", como es usado aquí, y en las unidades estructurales cicloalquilo de cicloalcoxi y cicloalquiltio, denota en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene usualmente de 3 a 10 o de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halocicloalquilo", como es usado aquí, y en las unidades estructurales halocicloalquilo de halocicloalcoxi y halocicloalquiltio, denota en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene usualmente de 3 a 10 átomos de C o 3 a 6 átomos de C, en el que por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 de los átomos de hidrógeno, están reemplazados por halógeno, en particular por flúor o cloro. Son ejemplos 1- y 2-fluorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-difluorociclopropilo, 1,2,2-trifluorociclopropilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropilo, 1- y 2-clorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-diclorociclopropilo, 1,2,2-triclorociclopropilo, 2,2,3,3-tetraclorociclopropilo, 1-, 2- y 3-fluorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-difluorociclopentilo, 1-, 2- y 3-clorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-diclorociclopentilo y similares.

- 25 El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está unido vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "halocicloalcoxi" se refiere a un grupo halocicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

- 30 El término "cicloalquiltio" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de azufre al resto de la molécula.

El término "halocicloalquiltio" se refiere a un grupo halocicloalquilo como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de azufre al resto de la molécula.

- 35 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente el cual está enlazado vía un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= cicloalquilmétilo), al resto de la molécula.

El término "cicloalqueno", como es usado aquí, y en las unidades estructurales cicloalqueno de cicloalquenoxi y cicloalquenoiltio denota en cada caso un radical no aromático monocíclico con insaturación individual que tiene usualmente de 3 a 10, por ejemplo 3, o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopropeno, ciclohepteno o cicloocteno.

- 40 El término "halocicloalqueno", como es usado aquí, y en las unidades estructurales halocicloalqueno de halocicloalquenoxi y halocicloalquenoiltio denota en cada caso un radical no aromático monocíclico con insaturación individual que tiene usualmente de 3 a 10, por ejemplo 3, o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, en el que por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 de los átomos de hidrógeno, están reemplazados por halógeno, en particular por flúor o cloro. Son ejemplos 3,3-difluoro-ciclopropen-1-ilo y 3,3-diclorociclopropen-1-ilo.

El término "cicloalquenoxi" se refiere a un grupo cicloalqueno como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "halocicloalquenoxi" se refiere a un grupo halocicloalqueno como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

- 50 El término "cicloalquenoiltio" se refiere a un grupo cicloalqueno como se definió anteriormente, el cual está enlazado

vía un átomo de azufre al resto de la molécula.

El término "halocicloalquenilto" se refiere a un grupo halocicloalquenilo como se definió anteriormente, el cual está enlazado vía un átomo de azufre al resto de la molécula.

5 El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente el cual está enlazado vía un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= cicloalquenilmetilo), al resto de la molécula.

10 El término "carbociclo" o "carbociclilo" incluye en general un anillo no aromático monocíclico con 3 a 12 miembros, preferiblemente un anillo no aromático monocíclico con 3 a 8 miembros o un anillo no aromático monocíclico con 5 a 8 miembros, más preferiblemente un anillo no aromático monocíclico con 5 o 6 miembros, que comprende 3 a 12, preferiblemente 3 a 8 o 5 a 8, más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono. Preferiblemente, el término "carbociclo" cubre grupos cicloalquilo y cicloalquenilo como se definió anteriormente.

15 El término "heterocicloalquilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos saturados con 3 a 8 miembros, en particular radicales monocíclicos no aromáticos saturados con 6 miembros. Los radicales no aromáticos heterocíclicos comprenden usualmente 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, en los que los átomos de S como miembros del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂.

20 El término "heterocicloalquenilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos con insaturación individual con 3 a 8 miembros, en particular radicales no aromáticos monocíclicos con insaturación individual con 6 miembros. Los radicales no aromáticos heterocíclicos comprenden como miembros del anillo usualmente 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de S como miembros del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂.

25 El término "heterociclo" o "heterociclilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos con 3 a 12 miembros, preferiblemente 3 a 8 miembros o 5 a 8 miembros, más preferiblemente 5 o 6 miembros, en particular radicales no aromáticos monocíclicos con 6 miembros. Los radicales no aromáticos heterocíclicos comprenden usualmente 1, 2, 3, 4, o 5, preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, en los que los átomos de S como miembros del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂. Ejemplos de radicales heterocíclicos con 5 o 6 miembros comprenden anillos heterocíclicos saturados o insaturados, no aromáticos, tales como oxiranilo, oxetanilo, tietanilo, óxido en S de tietanilo (S-oxotietanilo), dióxido en S de tietanilo (S-dioxotietanilo), pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, S-oxotiolanilo, S-dioxotiolanilo, dihidrotienilo, S-oxodihidrotienilo, S-dioxodihidrotienilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, 30 tiazolinilo, oxatiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,3- y 1,4-dioxanilo, tiopiranilo, S-oxotiopiranilo, S-dioxotiopiranilo, dihidrotiopiranilo, S-oxodihidrotiopiranilo, S-dioxodihidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, S-oxotetrahidrotiopiranilo, S-dioxotetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo, S-dioxotiomorfolinilo, tiazinilo y similares. Ejemplos de anillo heterocíclico que comprenden también 35 1 o 2 grupos carbonilo como miembros del anillo comprenden pirrolidin-2-onilo, pirrolidin-2,5-dionilo, imidazolidin-2-onilo, oxazolidin-2-onilo, tiazolidin-2-onilo y similares.

El término "arilo" incluye radicales aromáticos mono-, bi- o tricíclicos que tienen usualmente de 6 a 14, preferiblemente 6, 10, o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Fenilo es preferido como grupo arilo.

40 El término "hetarilo" incluye radicales heteroaromáticos monocíclicos con 5 o 6 miembros, que comprenden como miembros del anillo 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos con 5 o 6 miembros incluyen piridilo, es decir 2-, 3-, o 4-piridilo, pirimidinilo, es decir 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, es decir 3- o 4-piridazinilo, tienilo, es decir 2- o 3-tienilo, furilo, es decir 2- o 3-furilo, 45 pirrolilo, es decir 2- o 3-pirrolilo, oxazolilo, es decir 2-, 3-, o 5-oxazolilo, isoxazolilo, es decir 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, tiazolilo, es decir 2-, 3- o 5-tiazolilo, isotiazolilo, es decir 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, pirazolilo, es decir 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, es decir 1-, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-(1,2,3-oxadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-oxadiazol)ilo, 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, tiadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, 4- o 5-(1,2,3-tiadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-tiadiazol)ilo, triazolilo, por ejemplo 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y tetrazolilo, es decir 1H- o 2H-tetrazolilo. El término "hetarilo" incluye también 50 radicales heteroaromáticos bicíclicos con 8 a 10 miembros, que comprenden como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que un anillo heteroaromático con 5 o 6 miembros está fusionado con un anillo fenilo o con un radical heteroaromático con 5 o 6 miembros. Ejemplos de un anillo heteroaromático con 5 o 6 miembros fusionado con un anillo fenilo o con un radical heteroaromático con 5 o 6 miembros incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, 55 benzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, pirido[3,2-d]pirimidilo o piridoimidazolilo y similares. Estos radicales hetarilo fusionados pueden estar unidos al resto de la molécula vía cualquier átomo de

anillo del anillo heteroaromático con 5 o 6 miembros o vía un átomo de carbono, de la unidad estructural fenilo fusionada.

Los términos "heterociclioxi", "hetariloxi", "ariloxi" y "fenoxi" se refieren a heterociclilo, hetarilo y arilo como se definió anteriormente y fenilo, los cuales están unidos vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

- 5 Los términos "heterocicilsulfonilo", "hetarilsulfonilo", "arilsulfonilo", y "fenilsulfonilo" se refieren a heterociclilo, hetarilo y arilo como se definió anteriormente, y fenilo, respectivamente, los cuales están unidos vía el átomo de azufre de un grupo sulfonilo al resto de la molécula.

- 10 Los términos "heterocicilo carbonilo", "hetarilo carbonilo", "arilo carbonilo", y "fenilo carbonilo" se refieren a heterociclilo, hetarilo y arilo como se definió anteriormente, y fenilo, respectivamente, los cuales están unidos vía el átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O) al resto de la molécula.

Los términos "heterocicilalquilo" y "hetarilalquilo" se refieren a heterociclilo o hetarilo, respectivamente, como se definió anteriormente los cuales están unidos vía un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= heterocicilmetilo o hetarilmetilo, respectivamente), al resto de la molécula.

- 15 Los términos "arilalquilo" y "fenilalquilo" se refieren a arilo como se definió anteriormente y fenilo, respectivamente, los cuales están unidos vía un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= arilmetilo o fenilmetilo), al resto de la molécula, donde los ejemplos incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, etc.

Los términos "arilalcoxi" y "benciloxi" se refieren a arilalquilo como se definió anteriormente y fenil-Ci-alquilo, respectivamente, los cuales están unidos vía un átomo de oxígeno, al resto de la molécula.

- 20 Los términos "alquileno", "cicloalquileno", "heterocicloalquileno", "alquenileno", "cicloalquenileno", "heterocicloalquenileno" y "alquinileno" se refieren a alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo y alquinilo como se definió anteriormente, respectivamente, los cuales están unidos al resto de la molécula, vía dos átomos, preferiblemente vía dos átomos de carbono, del grupo respectivo, de modo que representan un enlazador entre dos unidades estructurales de la molécula.

- 25 El término "unidad estructural cíclica" puede referirse a cualquier grupo cíclico que está presente en los compuestos de la presente invención y que está definido anteriormente, por ejemplo cicloalquilo, cicloalquenilo, carbociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterociclo, arilo, hetarilo y similares.

- 30 Las observaciones hechas abajo respecto a las realizaciones preferidas de las variables de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, y sus subvariantes son válidas por sí mismas, así como preferiblemente en combinación mutua, así como respecto a los procesos y los compuestos de acuerdo con la invención.

- 35 Como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere en una realización a un proceso para la preparación de un compuesto de pirazol de la fórmula V que comprende el paso de formación de ciclo de un compuesto carbonílico con insaturación α,β , sustituido con hidrazona de la fórmula IV, haciéndolo reaccionar con un reactivo que comprende un grupo R⁶. Las realizaciones preferidas de la invención se refieren a la preparación de los compuestos de la fórmula IV y a conversiones adicionales de compuestos específicos que caen bajo la fórmula genérica V, en particular Va, Vb, y Vc.

- 40 Teniendo en cuenta que los compuestos de la fórmula V de la presente invención pueden ser obtenidos de acuerdo con la secuencia que comprende los pasos (a) I -> II, (b) II +111 -> IV, y (c) IV -> V como se describió anteriormente y aquí a continuación, y teniendo en cuenta que los compuestos de la fórmula V, si son suministrados por ejemplo como compuestos de la fórmula Va y Vb, pueden ser convertidos adicionalmente de acuerdo con la secuencia que comprende los pasos (d) Va o Vb -> Vc, (e) Vc -> VI, y (f) VI + VII -> VIII como se describió anteriormente y aquí a continuación, los sustituyentes que son preferidos para los compuestos de la fórmula V serán también preferidos para sus precursores I, II, III y IV, siempre que los sustituyentes estén presentes y los mismos sustituyentes serán también preferidos para los compuestos, que son obtenibles de los compuestos de la fórmula Va, Vb y Vc, es decir los compuestos de la fórmula VI y VIII, siempre que los sustituyentes estén presentes.

El sustituyente R¹ está presente en la posición 4 del anillo de pirazol de los compuestos de la fórmula V. el sustituyente R¹ está presente también en los precursores III y IV de los compuestos de la fórmula V.

En una realización preferida de la invención, R¹ es

- 50 H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

$C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo, o hetarilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R_y y R_x ;

5 en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4 o aril-alquilo C_1-C_4 , o en el que R^c junto con el grupo $C(Y)O$ forma una sal $[C(Y)O]NH_4^+$, $[C(Y)O]-M_a^+$ o $[C(Y)O]-\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}$, en la que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo;

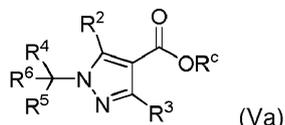
en el que R^d es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o hetarilo;

en el que Y es O; y

en el que Y^1 es O o NR^{1a} , en el que R^{1a} es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o hetarilo.

10 En una realización más preferida de la invención, R^1 es CN o $C(Y)OR^c$, en el que Y es O y R^c es alquilo C_1-C_4 o bencilo, preferiblemente etilo o tert-butilo.

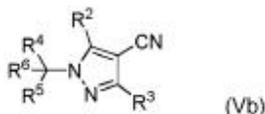
15 Los compuestos de la fórmula V, en la que R^1 es $C(Y)OR^c$ con Y siendo O y R^c siendo alquilo C_1-C_4 o aril-alquilo C_1-C_4 , o en la que R^c junto con el grupo $C(O)O$ forma una sal $[C(O)O]NR^{4+}$, $[C(O)O]-M_a^+$ o $[C(O)O]-\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}$, en el que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo; y en la que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C_1-C_{10} , fenilo y fenil-alquilo C_1-C_4 , son denominados como compuestos de la fórmula Va.



20 Los compuestos de la fórmula V, que corresponden a compuestos de la fórmula Va, son preferidos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de la fórmula Va pueden ser obtenidos directamente a partir de los compuestos de la fórmula IV de acuerdo con el proceso de la invención, y pueden ser convertidos fácilmente en los compuestos de la fórmula Vc para preparar compuestos de la fórmula VIII vía los compuestos activados de la fórmula VI.

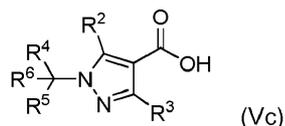
En una realización particular preferida de la invención, el compuesto de la fórmula V es un compuesto de la fórmula Va, en el que R^c es alquilo C_1-C_4 o aril-alquilo C_1-C_4 , preferiblemente alquilo C_1-C_4 o bencilo.

Los compuestos de la fórmula V, en la que R^1 es CN, son denominados como compuestos de la fórmula Vb.



25 Los compuestos de la fórmula V, que corresponden a compuestos de la fórmula Vb, son preferidos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de la fórmula Vb pueden ser obtenidos directamente a partir de los compuestos de la fórmula IV de acuerdo con el proceso de la invención, y pueden ser convertidos fácilmente en los compuestos de la fórmula Vc para preparar compuestos de la fórmula VIII vía los compuestos activados de la fórmula VI.

30 Los compuestos de la fórmula V, en la que R^1 es $C(Y)OR^c$, donde Y es O y R^c es H, son denominados como compuestos de la fórmula Vc.



35 Los compuestos de la fórmula V, que corresponden a compuestos de la fórmula Vc, son preferidos de acuerdo con la presente invención. En ciertas situaciones, los compuestos de la fórmula Vc pueden ser obtenidos directamente a partir de los compuestos de la fórmula IV de acuerdo con el proceso de la invención. Sin embargo, puede preferirse ejecutar la ciclización de los compuestos de la fórmula IV enmascarando el grupo ácido carboxílico como un éster o un grupo nitrilo. Así, los compuestos de la fórmula Vc pueden ser obtenidos también a partir de los compuestos de la fórmula Va o Vb como se describió anteriormente. Los compuestos de la fórmula Vc representan entonces herramientas de reacción versátiles para la preparación de compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII, dado que pueden ser activados fácilmente para una subsiguiente reacción de amidación, para dar los

40

compuestos de pirazol 4 N-(het)arilamida de la fórmula VIII.

El sustituyente R^2 está presente en la posición 5 del anillo de pirazol de los compuestos de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII. Además, el sustituyente R^2 está presente en los precursores III y IV de los compuestos de la fórmula V.

En una realización preferida de la invención R^2 es

- 5 alquilo C_1-C_{10} , el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo, o hetarilo, en el que los últimos tres radicales mencionados pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x .

- 10 En una realización más preferida de la invención, R^2 es alquilo C_1-C_4 , el cual puede ser no sustituido, o puede estar parcial o completamente halogenado.

Incluso, es más preferido que R^2 sea CH_3 , CH_2CH_3 o fluorometilo, y particularmente preferido que R^2 sea CH_3 , CF_2H o CF_3 .

- 15 El sustituyente R^3 está presente en la posición 3 del anillo de pirazol de los compuestos de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII. Además, el sustituyente R^3 está presente en los precursores III y IV de los compuestos de la fórmula V.

En una realización preferida de la invención R^2 es

H, alquilo C_1-C_{10} , el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

- 20 cicloalquilo C_3-C_{12} , arilo, o hetarilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x .

En una realización más preferida de la invención, R^3 es H.

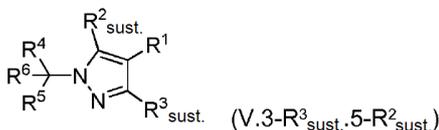
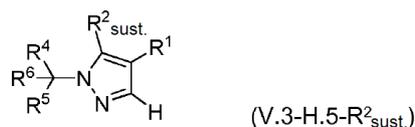
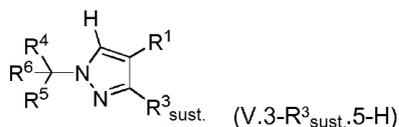
- 25 Como ya se indicó anteriormente, el proceso de acuerdo con la presente invención es particularmente ventajoso para la preparación de modo regioselectivo de compuestos de pirazol sustituidos en N, que están sustituidos en 3 o 5 o sustituidos con diferentes sustituyentes en las posiciones 3 y 5. Así, son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula V, en la que R^3 y R^2 son diferentes uno de otro. Se prefiere particularmente que uno de R^3 y R^2 sea H y el otro sea diferente de H. De modo alternativo, puede preferirse que R^3 y R^2 sean ambos diferentes de H, y diferentes uno de otro.

- 30 Los compuestos de la fórmula V, en la que R^3 es diferente de H y en la que R^2 es H, son entendidos como compuestos sustituidos en 3 de pirazol sustituidos en N y son denominados como compuestos de la fórmula V.3- R^3_{sust} .5-H, en la que R^3_{sust} se refiere a un sustituyente definido por R^3 , que es diferente a H.

Los compuestos de la fórmula V, en la que R^3 es H y en el que R^2 es diferente de H, son entendidos como compuestos de pirazol sustituidos en N sustituidos en 5 y son denominados como compuestos de la fórmula V.3-H.5- R^2_{sust} , en la que R^2_{sust} se refiere a un sustituyente definido por R^2 , que es diferente a H.

- 35 Los compuestos de la fórmula V, en la que R^3 y R^2 son diferentes de H y diferentes uno de otro, son entendidos como compuestos de pirazol sustituidos en N sustituidos en 3 y en 5, en los que los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son diferentes una de otra. Tales compuestos son denominados como compuestos de la fórmula V.3- R^3_{sust} .5- R^2_{sust} , en la que R^3_{sust} se refiere a un sustituyente definido por R^3 , que es diferente a H, y en el que R^2_{sust} se refiere a un sustituyente definido por R^2 , que es diferente a H, teniendo como condición que R^3_{sust} y R^2_{sust} son diferentes uno de otro. Los compuestos son representados abajo.

ES 2 741 831 T3



Los significados para R² y R³, es decir que uno de R³ y R² es H y el otro es diferente de H, o que R³ y R² sean ambos diferentes de H, y diferentes uno de otro, son también preferidos para los precursores III y IV así como para los compuestos de las fórmulas Va, Vb, Vc, VI y VIII. y

- 5 Los compuestos de la fórmula V.3-H .5- R²_{sust} y de manera análoga compuestos sustituidos de las fórmulas III, IV, Va, Vb, Vc, VI y VIII son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

Los sustituyentes R⁴ y R⁵ están presentes en los compuestos de las fórmulas I, II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI y VIII.

En una realización preferida de la invención,

- 10 R⁴ es seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y cicloalquilo C₃-C₁₀, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y idénticos o diferentes; y

R⁵ es seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y cicloalquilo C₃-C₁₀, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y idénticos o diferentes.

- 15 En una realización más preferida de esta realización,

R⁴ es seleccionado de alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

- 20 cicloalquilo C₃-C₆, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂; y

R⁵ es seleccionado de alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

- 25 cicloalquilo C₃-C₆, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂.

En una realización incluso más preferida de esta realización,

R⁴ es seleccionado de alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

- 30 cicloalquilo C₃-C₆, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂; y

R⁵ es seleccionado de alquilo C₁-C₂, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

- 35 cicloalquilo C₃-C₄, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂.

De acuerdo con esta realización de la presente invención, es particularmente preferido que R⁴ y R⁵ sean diferentes uno de otro. Por ejemplo, R⁵ puede ser alquilo C₁-C₂, el cual es no sustituido, o cicloalquilo C₃-C₄, el cual es no sustituido, mientras R⁴ puede ser alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, o parcial o totalmente halogenado, o

sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes seleccionados de CN y C(O)NH₂, o puede ser cicloalquilo C₃-C₆, el cual preferiblemente puede ser sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, CN y C(O)NH₂.

- 5 Con máxima preferencia, R⁵ es CH₃, mientras R⁴ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, o cicloalquilo C₃, en el que el grupo cicloalquilo es preferiblemente sustituido con un sustituyente seleccionado de CN y C(O)NH₂. Así, por ejemplo combinaciones adecuadas de R⁵ y R⁴ pueden ser CH₃/*i*-Pr o CH₃/1-CN-cC₃H₄.

En otra realización preferida de la invención,

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo no aromático con 3 a 12 miembros, el cual puede estar parcial o totalmente sustituido por R^j.

- 10 En una realización más preferida de esta realización,

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo saturado no aromático con 3 a 12 miembros, el cual puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l, en el que R^l es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂.

En una realización incluso más preferida de esta realización,

- 15 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo saturado no aromático con 3 a 6 miembros, el cual puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l, en el que R^l es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂.

- 20 De acuerdo con esta realización de la presente invención se prefiere particularmente que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos formen un carbociclo con 6 miembros, el cual está parcial o completamente halogenado, preferiblemente fluorado. Así, R⁴ y R⁵ pueden representar juntos por ejemplo -CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂-.

El sustituyente R⁶ está presente en los compuestos de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII y en el reactivo con el cual reacciona el compuesto de la fórmula IV para dar el compuesto de la fórmula V.

En una realización preferida de la invención, R⁶ es seleccionado de H, CN y fluoroalquilo C₁-C₂. Más preferiblemente R⁶ es seleccionado de H, CN, CHF₂ y CF₃, y con máxima preferencia, R⁶ es H.

- 25 Los compuestos de la fórmula V, en la que R⁶ es H, pueden ser denominados como compuestos de la fórmula V.R⁶-H.

Los compuestos de la fórmula V.R⁶-H y los compuestos sustituidos de manera análoga de las fórmulas Va, Vb, Vc, VI y VIII son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

- 30 Los compuestos de la fórmula V.3-H.5-R²_{sust}, en el que R⁶ es H, es decir compuestos de la fórmula V.3-H.5-R²_{sust}.R⁶-H y compuestos sustituidos de manera análoga de las fórmulas III, IV, Va, Vb, Vc, VI y VIII son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

- 35 Como ya se indicó anteriormente, un centro de quiralidad puede ser formado por la formación de los compuestos de la fórmula V mediante reacción con un compuesto de la fórmula IV con un reactivo que comprende un grupo R⁶, si los sustituyentes R⁴ y R⁵ del compuesto de la fórmula IV y R⁶ son diferentes uno de otro. Si dos o más de los tres sustituyentes R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos, no se formará centro de quiralidad por la formación de los compuestos de la fórmula V. De acuerdo con la presente invención se prefiere particularmente que R⁴, R⁵ y R⁶ sean diferentes uno de otro, de modo que se forme un centro de quiralidad. Si se formó un centro de quiralidad se prefiere que se formen en iguales cantidades las dos posibles configuraciones del centro de quiralidad. Así, la formación de los compuestos de la fórmula V de acuerdo con la presente invención es usualmente no estereoselectiva, pero se obtiene una mezcla, preferiblemente una mezcla racémica, de los dos posibles estereoisómeros. Si está presente un centro de quiralidad en el grupo -CR⁴R⁵R⁶ de los compuestos de la fórmula V, por ello preferiblemente se pretende que la fórmula genérica V cubra una mezcla de los dos posibles estereoisómeros. Si no están presentes otros centros de quiralidad en el compuesto, los estereoisómeros son enantiómeros, de otro modo los estereoisómeros pueden ser diaestereoisómeros. Las mismas consideraciones aplican también para las fórmulas genéricas Va, Vb, Vc, VI y VIII.

- 45 Respecto al reactivo que comprende el grupo R⁶, el cual reacciona con los compuestos de la fórmula IV para dar los compuestos de la fórmula V, se anota lo siguiente.

Cuando R⁶ es H, se prefiere que el reactivo esté presente en la forma de "R⁶ reactivo", y transfiera H como un hidruro. En ciertas situaciones, puede preferirse que el reactivo transfiera H como un radical hidrógeno.

En una realización preferida de la invención, el reactivo que comprende H como el grupo R⁶ es un agente reductor.

Preferiblemente, los agentes reductores son seleccionados de

(ia) donadores de hidruro iónico seleccionados del grupo consistente en hidruros complejos de boro y aluminio,

(ib) donadores de hidruro iónico seleccionados del grupo consistente en dihidrógeno, el cual es usado de modo particularmente preferido en combinación con un catalizador de metal, éster de Hantzsch, 1,4-dihidrobenceno, isopropanol, ácido fórmico, y formiato de amonio, y

(ic) donadores de electrón, que son usados en combinación con protones, en los que los electrones son donados por un cátodo o un metal seleccionados de Li, Na, K, Mg, Zn, Fe y Al.

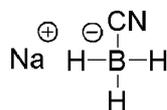
A continuación se describen los donadores de hidruro iónico y son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

Aunque el término "iónico" indica que los "donadores de hidruro iónico" tienen una estructura iónica, los donadores de hidruro iónico pertenecen principalmente al grupo de reactivos que comprenden R⁶, es decir H, enlazados de manera covalente, y pueden ser así preferidos como el "H reactivo", el cual puede reaccionar con compuestos de la fórmula IV. Sin embargo, una estructura iónica está no obstante presente en donadores de hidruro iónico, porque el reactivo, que comprende H enlazado de manera covalente, es en sí mismo iónico, preferiblemente aniónico, es decir en la forma "[H reactivo]⁻", de modo que el reactivo es suministrado típicamente en la forma de una sal "Ct⁺[H reactivo]⁻", en la que Ct⁺ representa un catión, por ejemplo un catión de metal alcalino, y "[H reactivo]⁻" es como se definió anteriormente. Preferiblemente, el donador de hidruro iónico es un complejo de hidruro cargado negativamente de un metal, el cual es suministrado en la forma de una sal y es capaz de transferir H como un hidruro.

En una realización particularmente preferida de la invención, el donador de hidruro iónico es seleccionado del grupo consistente en hidruros complejos de boro y aluminio.

El término "hidruro complejo de boro y aluminio" se refiere a hidruros complejos de boro y aluminio. Así, si R⁶ es H, puede estar enlazado de manera covalente a un átomo de boro o aluminio, para dar un complejo de hidruro, que es capaz de transferir H como un hidruro, según se indicó anteriormente. Preferiblemente, el complejo de boro o aluminio tiene carga negativa, debido a la presencia de cuatro sustituyentes, de los cuales uno es H como el grupo R⁶, que puede ser transferido en la forma de un hidruro, y los tres sustituyentes remanentes pueden independientemente uno de otro por ejemplo ser seleccionados de los tres grupos consistentes en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y CN. Así, el complejo puede ser descrito por la fórmula "[H reactivo]⁻" definida anteriormente. Típicamente, el complejo aniónico de hidruro de boro o aluminio se combina con un catión en la forma de una sal, por ejemplo de acuerdo con la fórmula "Ct⁺[H reactivo]⁻" mencionada anteriormente. Típicamente, el catión Ct⁺ es un ion de metal alcalino, el cual es preferiblemente Na⁺ o Li⁺.

Los hidruros complejos preferidos de boro y aluminio incluyen Na⁺[BH₄]⁻, Na⁺[B(CN)H₃]⁻, Na⁺[BH(OAc)₃]⁻, Li⁺[AlH₄]⁻, Li⁺[AlH(Otert-Bu)₄]⁻, Li⁺[BH₄]⁻, Li⁺[BHEt₃]⁻, Li⁺[BH(sec-Bu)₃]⁻ y similares. Los hidruros complejos de aluminio son preferidos usualmente, si se desea una elevada reactividad del reactivo que comprende el grupo R⁶. Los hidruros complejos de boro son típicamente agentes reductores más suaves. Para los propósitos de la presente invención, usualmente se prefieren los hidruros complejos de boro. Con máxima preferencia, el reactivo que comprende R⁶ es Na⁺[BH₄]⁻ o Na⁺[BCNH₃]⁻, de modo particular preferiblemente Na⁺[B(CN)H₃]⁻. El reactivo Na⁺[B(CN)H₃]⁻ tiene la siguiente estructura.



Típicamente, Na⁺[B(CN)H₃]⁻ es denominado también como NaB(CN)H₃ o NaBH₃CN. De modo similar, también los otros hidruros complejos de boro y aluminio listados anteriormente son denominados frecuentemente mediante una fórmula molecular, sin indicar cargas.

Las estructuras de otros hidruros complejos de boro y aluminio que incluyen los listados anteriormente, son análogas.

A continuación se describen donadores de hidruro no iónicos.

El término "donador no iónico de hidruro" se refiere a reactivos que comprenden un grupo R⁶ que es H, que son no iónicos y típicamente pertenecen al grupo de reactivos que comprenden R⁶, es decir H, enlazados de manera covalente. Preferiblemente, el donador no iónico de hidruro es una fuente no cargada de hidrógeno, que es capaz de transferir H en la forma de un hidruro, y usualmente también transfiere un protón, de modo que se transfiere una

molécula de dihidrógeno en el final. Si los reactivos transfieren H en la forma de un hidruro, pueden ser considerados nuevamente como "H reactivo" como se describió anteriormente.

5 Como es usado aquí, el término "donador no iónico de hidruro" también cubre dihidrógeno, porque el resultado de una reacción de hidrogenación con dihidrógeno puede ser visto principalmente también en la transferencia de un hidruro y un protón. Sin embargo, tal hidrogenación puede tener lugar desde luego también como tal cuando se transfieren dos átomos de hidrógeno no cargados, es decir radicales hidrógeno.

En una realización de la invención preferida en particular, el reactivo que comprende el grupo R⁶ es un donador no iónico de hidrógeno, el cual es seleccionado del grupo que consiste en éster de Hantzsch, 1,4-dihidrobenceno, isopropanol, ácido fórmico, formiato de amonio, y dihidrógeno.

10 El éster de Hantzsch, 1,4-dihidrobenceno, isopropanol, ácido fórmico, y formiato de amonio son conocidos también en la técnica como "reactivos de hidrogenación por transferencia". Pueden ser considerados como fuentes de hidrógeno, dado que pueden transferir un ion hidruro y un protón. Las reacciones con estos reactivos de hidrogenación por transferencia pueden ser llevadas a cabo típicamente sin metal, es decir en ausencia de un catalizador de metal.

15 La reacción con dihidrógeno (H₂) como agente reductor es ejecutada preferiblemente en combinación con un catalizador de metal. Una persona experta conoce catalizadores metálicos adecuados para ser usados en combinación con dihidrógeno. Abajo se suministran ejemplos de catalizadores metálicos adecuados.

A continuación, se describe la ciclización reductora, la cual es ejecutada con protones en combinación con electrones suministrados por un electrodo o por un metal.

20 Los protones son suministrados preferiblemente por solventes próticos, preferiblemente agua o un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, y los electrones son generados desde un electrodo (cátodo) o un metal adecuado, preferiblemente un metal seleccionado de Li, Na, K, Mg, Fe y Al.

25 Cuando R⁶ es diferente de H, el reactivo puede estar presente en una forma en la que R⁶ está enlazado de manera covalente, es decir en la forma de "R⁶ reactivo", o en la forma de una sal donde R⁶ representa el anión, es decir en la forma de "[reactivo]⁺[R⁶]⁻".

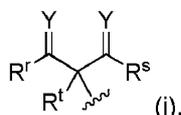
30 En una realización preferida de la invención, el reactivo que comprende el grupo R⁶ que es diferente de H es un reactivo organometálico, en el que R⁶ es seleccionado de fluoroalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₂, arilo, aril-alquilo C₁-C₂, hetarilo, hetaril-alquilo C₁-C₂, en el que las cadenas de carbono o unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas, parcial o completamente sustituidas por sustituyentes R^x idénticos o diferentes. Preferiblemente, el reactivo que comprende el grupo R⁶ es un reactivo organometálico, en el que R⁶ es seleccionado de fluoroalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, arilo, arilmetilo y alilo, y en el que R⁶ es de modo particular preferiblemente seleccionado de fluoroalquilo C₁-C₂, en particular de CH₂F y CF₃.

35 Preferiblemente, el reactivo organometálico comprende un metal M seleccionado de Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn o In. Dependiendo del metal, el reactivo organometálico puede ser considerado como "R⁶ reactivo" (por ejemplo M-R⁶) o "[reactivo]⁺[R⁶]⁻" (por ejemplo [M]⁺[R⁶]⁻), pero debería ser considerado preferiblemente como "R⁶ reactivo" porque los metales listados anteriormente son conocidos por formar enlaces covalentes, más que enlaces iónicos con grupos orgánicos como se listaron anteriormente para R⁶.

40 Los reactivos organometálicos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen reactivos de Grignard, reactivos de cuprato, alil silanos (reactivos de Hosomi-Sakurai) y fluoroalquil silanos (por ejemplo reactivo de Ruppert).

De modo particular preferiblemente, el reactivo organometálico es reactivo de Ruppert, es decir trimetil(trifluorometil)silano, que transfiere CF₃ como un grupo R⁶.

45 En otra realización preferida de la invención, el reactivo que comprende el grupo R⁶ que es diferente de H, es un reactivo nucleofílico de la fórmula H-R⁶, M_a⁺R⁶⁻ o ½M_{ae}²⁺R⁶⁻, en la que M_a es un metal alcalino y M_{ae} es un metal alcalinotérreo, y en la que R⁶ es seleccionado de CN, OR^a, SR^a, NR^eR^f, y grupos de la fórmula general (i)



en el que R^a, R^e, R^f, R^f, R^s y R^t son como se definió anteriormente.

La línea ondulada en los grupos de la fórmula general (i) indicaba la posición donde el grupo (i) puede estar conectado a H de acuerdo con la fórmula H-R⁶, o puede haber sido desprotonado para dar una sal de la fórmula M_a⁺R⁶⁻ o ½M_{ea}²⁺R⁶⁻. Si el grupo (i) está presente en forma desprotonada, es decir aniónica, la carga negativa puede estar deslocalizada sobre el sistema 1,3-di(tio)carbonilo. Sin embargo, se anota que el átomo de carbono entre los dos grupos (tio)carbonilo será sin embargo la posición nucleofílica del grupo (i). Los grupos (i) preferidos son compuestos 1,3-dicarbonílicos, que han sido desprotonados en la posición 2 con una base adecuada, y así están presentes en forma aniónica en la combinación con un catión, que proviene de la base. El reactivo que comprende grupo (i) como grupo R⁶ puede así ser representado preferiblemente por la fórmula M_a⁺R⁶⁻ o ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, de las cuales puede considerarse que caen bajo la fórmula "[reactivo]⁺[R⁶]⁻" anterior, y en la que M_a puede ser por ejemplo Li, K o Na, y M_{ea} puede ser por ejemplo Mg o Ca. Se anota que si el reactivo que comprende el grupo (i) como grupo R⁶ cae bajo la fórmula H-R⁶, puede ser considerado como un "R⁶ reactivo" descrito anteriormente cuando "reactivo" es H.

Los grupos OR^a preferidos incluyen alcoxi C₁-C₄ y C₃-C₆-cicloalcoxi.

Los grupos SR^a preferidos incluyen alquilo C₁-C₄ tio y cicloalquilo C₃-C₆ tio.

Los grupos NR^eR^f preferidos incluyen alquil C₁-C₄ amino, dialquil C₁-C₄ amino, en los que las cadenas alquilo pueden tener una longitud idéntica o diferente, morfolina, piperazina y N-metilpiperazina.

Cuando el grupo R⁶ sea OR^a, SR^a o NR^eR^f, el reactivo que comprende el grupo R⁶ puede ser representado por la fórmula H-R⁶, de la cual puede considerarse que cae bajo la fórmula "R⁶ reactivo" anterior, o por una cualquiera de las fórmulas M_a⁺R⁶⁻ y ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, de las cuales puede considerarse que caen bajo la fórmula anterior "[reactivo]⁺[R⁶]⁻", y en la que M_a puede ser por ejemplo Li, K o Na, y M_{ea} puede ser por ejemplo Mg o Ca. Cuando el reactivo comprende OR^a o SR^a como grupo R⁶, puede preferirse que el reactivo esté presente en la forma de M_a⁺R⁶⁻ o ½M_{ea}²⁺R⁶⁻. Cuando el reactivo comprende NR^eR^f como grupo R⁶, puede preferirse que el reactivo esté presente en la forma de H-R⁶ porque H-NR^eR^f tiene también una reactividad nucleofílica, si es usado en forma protonada.

Cuando el grupo R⁶ sea CN, aplican consideraciones similares. Así, el reactivo que comprende CN como el grupo R⁶ puede ser representado por la fórmula H-R⁶, de la cual puede considerarse que cae bajo la fórmula anterior "R⁶ reactivo", o por una cualquiera de las fórmulas M_a⁺R⁶⁻ y ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, de las cuales puede considerarse que caen bajo la fórmula anterior "[reactivo]⁺[R⁶]⁻", y en la que M_a puede ser por ejemplo Li, K o Na, y M_{ea} puede ser por ejemplo Mg o Ca. Si R⁶ es CN, el reactivo que comprende el grupo R⁶ es preferiblemente HCN, NaCN o KCN.

Se anota que cuando el reactivo es un reactivo nucleofílico que comprende el grupo R⁶, se prefiere particularmente que R⁶ sea CN. NaCN es un reactivo particularmente preferido que comprende un grupo R⁶.

Las siguientes realizaciones respecto al reactivo que comprende un grupo R⁶ son preferidas de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es seleccionado de

(ia) donadores de hidruro iónico seleccionados del grupo que consiste en hidruros complejos de boro y aluminio, o

(ib) donadores de hidruro no iónico seleccionados del grupo que consiste en dihidrógeno, el cual es usado preferiblemente en combinación con un catalizador de metal, éster de Hantzsch, 1,4-dihidrobenceno, isopropanol, ácido fórmico, y formiato de amonio.

En otra realización preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es seleccionado de

(ia) donadores de hidruro iónico seleccionados del grupo que consiste en hidruros complejos de boro y aluminio, o

(ib) dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal.

Respecto a la opción (a), se prefieren las siguientes realizaciones.

En una realización preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es una sal alcalina de un complejo con carga negativa de boro o aluminio, en el que el boro o aluminio está sustituidos por cuatro sustituyentes, de los cuales por lo menos uno es H, y los tres restantes sustituyentes son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y CN.

En una realización más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es una sal de sodio de un complejo con carga negativa de boro, en el que el boro está sustituido por cuatro sustituyentes, de los cuales por lo menos uno es H, y los tres sustituyentes restantes son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y CN.

En una realización preferida de modo particular, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es Na⁺[B(CN)H₃]⁻.

Respecto a la opción (b), se prefieren las siguientes realizaciones.

5 En una realización preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno (H₂), el cual es usado en combinación con un catalizador de metal.

En una realización más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal seleccionado del grupo que consiste en Rainey-Nickel, Pd/C, Pt/C, y PtO₂.

10 En una realización incluso más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal seleccionado del grupo que consiste en Rainey-Nickel, Pd/C, Pt/C, y PtO₂, y en el que el dihidrógeno es aplicado con una presión que no excede 100 bar, y preferiblemente no excede 50 bar.

15 En una realización incluso más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal seleccionado del grupo que consiste en Rainey-Nickel, Pd/C, Pt/C, y PtO₂, y en combinación con una cantidad catalítica de un ácido, y en el que el dihidrógeno es aplicado con una presión que no excede 100 bar, y preferiblemente no excede 50 bar.

20 En una realización incluso más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal seleccionado del grupo que consiste en Rainey-Nickel, Pd/C, Pt/C, y PtO₂, y en combinación con una cantidad catalítica de un ácido, el cual es seleccionado de ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido tolueno sulfónico; ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metil sulfónico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico; ácidos alquilcarboxílicos tales como ácido acético; ácidos haloalquil carboxílicos tales como ácido trifluoroacético, y ácidos minerales tales como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico en metanol, y en los que el dihidrógeno es aplicado con una presión que no excede 100 bar, y preferiblemente no excede 50 bar.

30 En una realización incluso más preferida, el grupo R⁶ del reactivo que comprende el grupo R⁶ es H, y el reactivo que comprende el grupo R⁶ es dihidrógeno, el cual es usado en combinación con un catalizador de metal seleccionado del grupo que consiste en Rainey-Nickel, Pd/C, Pt/C, y PtO₂, y en combinación con una cantidad catalítica de un ácido, el cual es seleccionado de HCl, H₂SO₄, y ácido trifluoroacético, y en el que el dihidrógeno es aplicado con una presión que no excede 100 bar, y preferiblemente no excede 50 bar.

Resumiendo, el reactivo que comprende el grupo R⁶, el cual reacciona con los compuestos de la fórmula IV para dar los compuestos de la fórmula V, puede ser

- un agente reductor, el cual puede ser preferiblemente un donador de hidruro iónico, y es de modo particular preferiblemente Na⁺[B(CN)H₃]⁻; o
- 35 - un reactivo organometálico, que puede ser preferiblemente un silano, tal como un alil silano o un fluoroalquilsilano, y es de modo particular preferiblemente reactivo de Ruppert; o
- un reactivo nucleofílico, que puede ser preferiblemente seleccionado de HCN, o una sal, tal como NaCN, o KCN, y es de modo particular preferiblemente NaCN.

40 En resumen, se prefieren las siguientes combinaciones de sustituyentes, en los compuestos de la fórmula V y sus precursores o los reactivos usados en el proceso de la presente invención.

Tabla 1

Combinación, en la cual R¹ es H, R² es CH₃, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 2

45 Combinación, en la cual R¹ es H, R² es CH₃, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 3

Combinación, en la cual R¹ es H, R² es CH₃, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a

una fila de la Tabla A

Tabla 4

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

5 Tabla 5

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 6

10 Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 7

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 8

15 Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 9

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

20 Tabla 10

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 11

25 Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 12

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 13

30 Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 14

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

35 Tabla 15

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 16

40 Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 17

ES 2 741 831 T3

Combinación, en la cual R^1 es H, R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 18

5 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 19

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 20

10 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 21

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

15 Tabla 22

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 23

20 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 24

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 25

25 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 26

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

30 Tabla 27

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 28

35 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 29

Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 30

40 Combinación, en la cual R^1 es F, R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 31

Combinación, en la cual R¹ es F, R² es CF₃, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 32

- 5 Combinación, en la cual R¹ es F, R² es CF₃, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 33

Combinación, en la cual R¹ es F, R² es CF₃, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 10 Tabla 34

Combinación, en la cual R¹ es F, R² es CF₃, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 35

- 15 Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es CH₃, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 36

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es CH₃, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 37

- 20 Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es CH₃, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 38

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₃H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 25 Tabla 39

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₃H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 40

- 30 Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₃H₅, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 41

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₆H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 42

- 35 Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₆H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 43

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es C₆H₅, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 40 Tabla 44

Combinación, en la cual R¹ es CH₃, R² es CF₂H, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a

una fila de la Tabla A

Tabla 45

Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

5 Tabla 46

Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 47

10 Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 48

Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 49

15 Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 50

Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

20 Tabla 51

Combinación, en la cual R^1 es CH_3 , R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 52

25 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 53

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 54

30 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 55

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

35 Tabla 56

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 57

40 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 58

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 59

5 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 60

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 61

10 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 62

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

15 Tabla 63

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 64

20 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 65

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 66

25 Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 67

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

30 Tabla 68

Combinación, en la cual R^1 es C_6H_5 , R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 69

35 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 70

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 71

40 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 72

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₃H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 73

- 5 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₃H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 74

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₃H₅, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 10 Tabla 75

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₆H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 76

- 15 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₆H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 77

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es C₆H₅, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 78

- 20 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₂H, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 79

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₂H, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 25 Tabla 80

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₂H, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 81

- 30 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₂H, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 82

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₃, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 83

- 35 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₃, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 84

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₃, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

- 40 Tabla 85

Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₃, R² es CF₃, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

caso a una fila de la Tabla A

Tabla 86

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

5 Tabla 87

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 88

10 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 89

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 90

15 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 91

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

20 Tabla 92

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 93

25 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 94

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 95

30 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 96

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

35 Tabla 97

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 98

40 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 99

ES 2 741 831 T3

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 100

5 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 101

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 102

10 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 103

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

15 Tabla 104

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 105

20 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 106

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 107

25 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 108

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

30 Tabla 109

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 110

35 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 111

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 112

40 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 113

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 114

- 5 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 115

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

10 Tabla 116

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 117

- 15 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 118

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 119

- 20 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 120

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

25 Tabla 121

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 122

- 30 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 123

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 124

- 35 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 125

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_3H_5 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

40 Tabla 126

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en

cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 127

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

5 Tabla 128

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es C_6H_5 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 129

10 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_2H , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 130

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_2H , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 131

15 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 132

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_2H , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

20 Tabla 133

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 134

25 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_3 , R^3 es CH_3 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 135

Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 136

30 Combinación, en la cual R^1 es $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 es CF_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 137

Combinación, en la cual R^1 es CN , R^2 es CH_3 , R^3 es H y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

35 Tabla 138

Combinación, en la cual R^1 es CN , R^2 es CH_3 , R^3 es C_3H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 139

40 Combinación, en la cual R^1 es CN , R^2 es CH_3 , R^3 es C_6H_5 y la combinación de R^4 y R^5 corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 140

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₃H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 141

5 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₃H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 142

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₃H₅, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 143

10 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₆H₅, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 144

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₆H₅, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

15 Tabla 145

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es C₆H₅, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 146

20 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₂H, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 147

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₂H, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 148

25 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₂H, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 149

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₂H, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

30 Tabla 150

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₃, R³ es H y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 151

35 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₃, R³ es CH₃ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 152

Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₃, R³ es C₃H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 153

40 Combinación, en la cual R¹ es CN, R² es CF₃, R³ es C₆H₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla A

No.	R ⁴	R ⁵	No.	R ⁴	R ⁵
A-1	H	H	A-11	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-2	CH ₃	H	A-12	cC ₃ H ₅	CH ₃
A-3	CH(CH ₃) ₂	H	A-13	C ₆ H ₅	CH ₃
A-4	cC ₃ H ₅	H	A-14	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
A-5	C ₆ H ₅	H	A-15	CHFCH ₃	CH ₃
A-6	CH ₂ C ₆ H ₅	H	A-16	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
A-7	CHFCH ₃	H	A-17	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₃
A-8	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	H	A-18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
A-9	1-CN-C ₃ H ₄	H	A-19	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-10	CH ₃	CH ₃	A-20	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂

No.	R ⁴	R ⁵	No.	R ⁴	R ⁵
A-21	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	A-61	CHFCH ₃	CH(CH ₃)OH
A-22	CHFCH ₃	CH(CH ₃) ₂	A-62	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-23	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂	A-63	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-24	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂	A-64	H	C(CH ₃) ₂ OH
A-25	cC ₃ H ₅	cC ₃ H ₅	A-65	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-26	C ₆ H ₅	cC ₃ H ₅	A-66	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ OH
A-27	CH ₂ C ₆ H ₅	cC ₃ H ₅	A-67	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-28	CHFCH ₃	cC ₃ H ₅	A-68	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-29	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	cC ₃ H ₅	A-69	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-30	1-CN-C ₃ H ₄	cC ₃ H ₅	A-70	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-31	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	A-71	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-32	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	A-72	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-33	CHFCH ₃	C ₆ H ₅	A-73	H	CH ₂ CH ₂ OH
A-34	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	C ₆ H ₅	A-74	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-35	1-CN-C ₃ H ₄	C ₆ H ₅	A-75	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OH
A-36	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	A-76	cC ₃ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-37	CHFCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	A-77	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-38	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	A-78	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-39	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	A-79	CHFCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-40	CHFCH ₃	CHFCH ₃	A-80	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH
A-41	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CHFCH ₃	A-81	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH
A-42	1-CN-C ₃ H ₄	CHFCH ₃	A-82	H	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-43	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	A-83	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-44	1-CN-C ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	A-84	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-45	1-CN-C ₃ H ₄	1-CN-C ₃ H ₄	A-85	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-46	H	CH ₂ OH	A-86	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-47	CH ₃	CH ₂ OH	A-87	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-48	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	A-88	CHFCH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-49	cC ₃ H ₅	CH ₂ OH	A-89	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-50	C ₆ H ₅	CH ₂ OH	A-90	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-51	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OH	A-91	H	2-furilo
A-52	CHFCH ₃	CH ₂ OH	A-92	CH ₃	2-furilo
A-53	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ OH	A-93	CH(CH ₃) ₂	2-furilo
A-54	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ OH	A-94	cC ₃ H ₅	2-furilo
A-55	H	CH(CH ₃)OH	A-95	C ₆ H ₅	2-furilo
A-56	CH ₃	CH(CH ₃)OH	A-96	CH ₂ C ₆ H ₅	2-furilo
A-57	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)OH	A-97	CHFCH ₃	2-furilo
A-58	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃)OH	A-98	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	2-furilo
A-59	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH	A-99	1-CN-C ₃ H ₄	2-furilo
A-60	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH	A-100	H	3-furilo
			A-101	CH ₃	3-furilo

No.	R ⁴	R ⁵	No.	R ⁴	R ⁵
A-102	CH(CH ₃) ₂	3-furilo	A-131	C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-103	cC ₃ H ₅	3-furilo	A-132	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-104	C ₆ H ₅	3-furilo	A-133	CHFCH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-105	CH ₂ C ₆ H ₅	3-furilo	A-134	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-106	CHFCH ₃	3-furilo	A-135	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-107	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	3-furilo	A-136	H	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-108	1-CN-C ₃ H ₄	3-furilo	A-137	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-109	H	CH(OCH ₃) ₂	A-138	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-110	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂	A-139	cC ₃ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-111	CH(CH ₃) ₂	CH(OCH ₃) ₂	A-140	C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-112	cC ₃ H ₅	CH(OCH ₃) ₂	A-141	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-113	C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂	A-142	CHFCH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-114	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂	A-143	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-115	CHFCH ₃	CH(OCH ₃) ₂	A-144	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-116	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂	A-145	H	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-117	1-CN-C ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂	A-146	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-118	H	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-147	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-119	CH ₃	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-148	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-120	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-149	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-121	cC ₃ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-150	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-122	C ₆ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-151	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-123	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-152	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-124	CHFCH ₃	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-153	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-125	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-154	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
A-126	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	A-155	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-127	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	A-156	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-128	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	A-157	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-129	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₃	A-158	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂	
A-130	cC ₃ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃	A-159	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂	

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula V son compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H.

- 5 En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula V son compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es CN.

- 10 En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula V son compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es CHF₂.

En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula V son compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es CF₃.

- 15 Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula V, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H.

Si los significados de R⁴ y R⁵ son diferentes uno de otro y diferentes de R⁶, se anota nuevamente que los compuestos de la fórmula V, para los cuales son preferidas las combinaciones anteriores de sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ así como R⁶, pueden estar presentes en la forma de diferentes estereoisómeros porque el grupo -CR⁴R⁵R⁶ es entonces quiral.

- 5 Las mismas combinaciones de sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ como se definió en las anteriores tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, son preferidas también para los compuestos de la fórmula IV.

Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula IV son compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159.

- 10 Nuevamente se anota que las líneas onduladas en la fórmula genérica IV indican que los sustituyentes R⁴ y R⁵ así como el sustituyente R³ y la unidad estructural de hidrazona pueden estar presentes en ambas posiciones posibles, de modo que pueden realizarse todos los posibles isómeros E y Z.

- 15 Las mismas combinaciones de sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ como se definió en las anteriores tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, son preferidas también para los precursores de los compuestos de la fórmula IV, es decir los compuestos de las fórmulas I, II y III, siempre que los sustituyentes estén presentes.

Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153.

Además, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula II son compuestos, en los que R⁴ y R⁵ son como se definió en las Tablas A-1 a A-159.

- 20 Además, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula I son compuestos, en los que R⁴ y R⁵ son como se definió en las Tablas A-1 a A-159.

Como ya se indicó anteriormente, los compuestos de la fórmula IV son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula III, haciéndolos reaccionar con compuestos de la fórmula II.

- 25 Aparte de los sustituyentes discutidos anteriormente, los compuestos de la fórmula III comprenden además un sustituyente X, el cual representa un grupo saliente. En principio, como sustituyente X es adecuado cualquier grupo saliente que es conocido en la técnica, por ejemplo en el contexto de reacciones de sustitución nucleofílica. En el proceso de preparación de los compuestos de la fórmula IV como se describe aquí, el sustituyente X de los compuestos de la fórmula III es sustituido por el grupo amino de hidracina, de modo que el sustituyente ya no está contenido en los compuestos de la fórmula IV.

- 30 En una realización preferida de la invención, en los compuestos de la fórmula III

X es halógeno, OH, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)O-, alquilo C₁-C₁₀S(O)₂O-, haloalquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, fenilo-S(O)₂O-, toluilo-S(O)₂O-, (alquiloxi C₁-C₁₀)₂P(O)O-, alquilo C₁-C₁₀ tio, cicloalquilo C₃-C₁₀ tio, alquilo C₁-C₁₀-C(O)S-, NH₂, alquilo C₁-C₁₀ amino, dialquil C₁-C₁₀-amino, morfolino, N-metilpiperazino o aza-C₃-C₁₀-cicloalquilo;

- 35 en una realización más preferida de la invención, en los compuestos de la fórmula III

X es halógeno, alcoxi C₁-C₄, dialquil C₁-C₄ amino, morfolino, N-metilpiperazino o aza- cicloalquilo C₅-C₆.

Preferiblemente, X es halógeno. Como halógeno, se prefiere particularmente el cloro.

- 40 Respecto a los grupos dialquil C₁-C₄ amino, se anota que las cadenas alquilo pueden tener longitudes de cadena idénticas o diferentes. Los grupos dimetilamino y dietilamino son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

Además, los grupos alcoxi C₁-C₄, en particular los grupos alcoxi C₁-C₂, son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención.

- 45 Los sustituyentes R¹, R² y R³ de los compuestos de la fórmula III fueron discutidos ya anteriormente. los compuestos preferidos de la fórmula III de acuerdo con la presente invención son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente en una cualquiera de las tablas 1 a 153, y X es uno cualquiera de Cl, OCH₃, OCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂. Se entiende que cada combinación entre los sustituyentes R¹, R² y R³ de acuerdo con las tablas 1 a 153 y donde X es Cl, OCH₃, OCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂ es adecuada para los compuestos de la fórmula III de acuerdo con la presente invención.

Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153, y en los que X es Cl.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153, y en los que X es OCH₃.

5 En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153, y en los que X es OCH₂CH₃.

En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153, y en los que X es N(CH₃)₂.

10 En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula III son compuestos, en los que R¹, R² y R³ son como se definió en las Tablas 1 a 153, y en los que X es N(CH₂CH₃)₂.

Los compuestos de la fórmula II no contienen ningún otro sustituyente aparte de los sustituyentes R⁴ y R⁵, los cuales fueron discutidos ya anteriormente. Sin embargo, nuevamente se anota que los sustituyentes R⁴ y R⁵ pueden ser seleccionados preferiblemente de acuerdo con la Tabla A anterior.

15 Los compuestos de la fórmula II son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula I, haciéndolos reaccionar con hidracina.

Los compuestos de la fórmula I no contienen ningún otro sustituyente aparte de los sustituyentes R⁴ y R⁵, los cuales fueron discutidos ya anteriormente, y pueden ser seleccionados de modo particular preferiblemente de acuerdo con la Tabla A.

20 Respecto a la hidracina como un reactivo que reacciona con los compuestos de la fórmula I en el proceso de la presente invención, se anota lo siguiente.

25 La hidracina (también llamada diazano) es un compuesto con la fórmula H₂N-NH₂. Aunque la hidracina puede ser usada principalmente en forma anhidra, se prefiere usar la hidracina en la forma de una solución orgánica o usar la hidracina la forma del monohidrato H₂N-NH₂ x H₂O o en la forma de una solución acuosa de dicho monohidrato. Es particularmente preferido que la hidracina sea usada en la forma de monohidrato de H₂N-NH₂ x H₂O o en la forma de una solución acuosa de dicho monohidrato.

30 Si la hidracina es usada en una solución en un solvente orgánico, el solvente es preferiblemente un alcohol, por ejemplo isopropanol, etanol o metanol. Las concentraciones preferidas para las soluciones alcohólicas de hidracina están en el intervalo de 20 % a 50 % en peso, preferiblemente 34 % a 50 % en peso de hidracina, sobre la base del peso total de la solución. Se prefiere particularmente que la hidracina y el alcohol estén presentes en una proporción en peso de aproximadamente 1:1 en tales soluciones alcohólicas.

35 Si la hidracina es usada en una solución en un solvente acuoso, el solvente es preferiblemente agua, y típicamente la concentración se refiere a la concentración del monohidrato de hidracina (H₂N-NH₂ x H₂O). Las concentraciones preferidas para soluciones acuosas de monohidrato de hidracina están en el intervalo de 45 a 100 % en peso, preferiblemente 60 a 100 % en peso, por ejemplo, 80 a 100 % o 70 a 90 % en peso de monohidrato de hidracina, sobre la base del peso total de la solución. Preferiblemente, la hidracina es usada como 100 % de monohidrato de hidracina o como una solución acuosa de monohidrato de hidracina con una concentración de aproximadamente 80 % en peso de monohidrato de hidracina, sobre la base del peso total de la solución.

40 De modo alternativo, la hidracina puede ser usada en la forma de una sal. La hidracina puede ser convertida fácilmente en sales, mediante tratamiento con ácidos minerales u orgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o ácido acético para dar, por ejemplo sales de la fórmula [H₂N-NH₃]⁺HSO₄⁻, [H₂N-NH₃]⁺Cl⁻ o [H₂N-NH₃]⁺[O(C=O)CH₃]⁻, respectivamente. En ciertas realizaciones preferidas, la hidracina puede ser usada en el proceso de acuerdo con la presente invención, en la forma de una sal de acetato o clorhidrato. La sal puede ser añadida a la mezcla de reacción como un sólido o en solución en un solvente orgánico o acuoso, por ejemplo en metanol, etanol, isopropanol o agua.

45 Como ya se indicó anteriormente, los compuestos de la fórmula V pueden estar presentes como compuestos de la fórmula Va, Vb o Vc.

50 En principio, las mismas combinaciones de sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ como se definió en las anteriores tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, son preferidas también para los compuestos de las fórmulas Va, Vb y Vc y los compuestos que son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula Vc, es decir los compuestos de las fórmulas VI y VIII. Sin embargo, se anota que estas fórmulas genéricas están ya definidas previamente en términos del sustituyente R¹, de modo que sólo las combinaciones específicas de R², R³, R⁴ y R⁵

pueden derivarse de las tablas anteriores.

Los compuestos de la fórmula Va, Vb y Vc caen bajo la definición de los compuestos de la fórmula V, si R¹ es seleccionado como tal que R¹ es CN (compuesto de la fórmula Vb) o C(O)OR^c (compuesto de la fórmula Va) o C(O)OH (compuesto de la fórmula Vc). Si R¹ en los compuestos de la fórmula V es C(O)OR^c, se prefiere adicionalmente que R^c sea alquilo C₁-C₄, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, o que R¹ sea aril-alquilo C₁-C₄, por ejemplo CH₂C₆H₅.

Para los sustituyentes, se prefieren las mismas definiciones de sustituyente, como se discutieron anteriormente en las tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A. Además, preferiblemente R⁶ es H, CN, CHF₂, o CF₃.

Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Vb son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H.

Además, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Va son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que R^c es CH₃.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Va son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que R^c es CH₂CH₃.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Va son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que R^c es C(CH₃)₃.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Va son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que R^c es CH₂C₆H₅.

Además, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula Vc son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H.

Adicionalmente a las combinaciones preferidas de sustituyentes discutidas anteriormente, puede preferirse para los compuestos de la fórmula Va, Vb y Vc que

R² sea CH₃ o halometilo,

R³ sea H,

R⁴ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, o cicloalquilo C₃, en el que el grupo cicloalquilo está preferiblemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de CN y C(O)NH₂,

R⁵ es alquilo C₁-C₂ o cicloalquilo C₃-C₄,

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo de 6 miembros, el cual está parcial o totalmente halogenado, preferiblemente fluorado, y

R⁶ es H.

Teniendo en cuenta el hecho de que los compuestos de las fórmulas Va, Vb y Vc son herramientas versátiles de reacción para obtener otros derivados de pirazol, los sustituyentes de los compuestos de la fórmula V son seleccionados de modo particular preferiblemente de modo que R² es CH₃, R³ es H, R⁶ es H y las restantes definiciones de sustituyente son seleccionadas como se indica en una de las filas B-1 a B-30 de la Tabla B.

Tabla B

	R ¹	R ⁴	R ⁵
B-1	CN	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-2	CN	CHFCH ₃	CH ₃

ES 2 741 831 T3

(continuación)

	R ¹	R ⁴	R ⁵
B-2	CN	CHFCH ₃	CH ₃
B-3	CN	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-4	CN	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-5	CN	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-6	C(O)OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-7	C(O)OCH ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-8	C(O)OCH ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-9	C(O)OCH ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-10	C(O)OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-11	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-12	C(O)OCH ₂ CH ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-13	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-14	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-15	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-16	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-17	C(O)OC(CH ₃) ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-18	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-19	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-20	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-21	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-22	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CHFCH ₃	CH ₃
B-23	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-24	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-25	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-26	C(O)OH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃

(continuación)

	R ¹	R ⁴	R ⁵
B-27	C(O)OH	CHFCH ₃	CH ₃
B-28	C(O)OH	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-29	C(O)OH	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-30	C(O)OH	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	

5 Las filas B-1 a B-5 corresponden a compuestos preferidos de la fórmula Vb, las filas B-6 a B-25 corresponden a compuestos preferidos de la fórmula Va y las filas B-26 a B-30 corresponden a compuestos preferidos de la fórmula Vc, los cuales pueden ser usados en el proceso de la presente invención.

Como ya se indicó anteriormente, los compuestos de la fórmula Va y Vb pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de la fórmula IV de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de la fórmula Vc son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula Va o Vb. De modo alternativo, los compuestos de la fórmula Vc pueden ser obtenidos directamente a partir de los compuestos de la fórmula IV de acuerdo con la presente invención.

10 Los compuestos de la fórmula Vc pueden ser convertidos adicionalmente en compuestos de la fórmula VI de acuerdo con la presente invención.

Aparte de los sustituyentes discutidos anteriormente, los compuestos de la fórmula VI comprenden además un sustituyente X¹, el cual representa un grupo saliente. En principio, cualquier grupo saliente, que es conocido en la técnica, por ejemplo en el contexto de derivados activados de ácido carboxílico, es adecuado como sustituyente X¹.

15 Por ejemplo, X¹ puede ser un grupo saliente, que se basa en un reactivo de acoplamiento de péptido. Los reactivos adecuados de acoplamiento de péptido son descritos por Han et al. en Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. A este respecto, de acuerdo con la presente invención son preferidos cloruro N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Además, X¹ puede ser un grupo saliente seleccionado de ésteres, azidas y halógenos activos.

20 En una realización preferida de la invención,

X¹ es halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, o pentafluorofenoxi.

Preferiblemente, X¹ es halógeno, en particular Cl.

25 Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VI son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en el que X¹ es Cl.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VI son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que X¹ es N₃.

30 En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VI son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que X¹ es p-nitrofenoxi.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VI son compuestos, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R⁶ es H, y en los que X¹ es pentafluorofenoxi.

35 Los compuestos de la fórmula VI pueden ser convertidos adicionalmente en compuestos de la fórmula VIII.

En el proceso de preparación de los compuestos de la fórmula VIII como se describió anteriormente, el sustituyente X¹ de los compuestos de la fórmula VI es sustituido por el grupo amina de la N-(het)arilamina de la fórmula VII, de modo que el sustituyente ya no está presente en los compuestos de la fórmula VIII.

- 5 Sin embargo, aparte de los sustituyentes restantes discutidos anteriormente, los compuestos de la fórmula VIII comprenden adicionalmente el grupo N-(het)arilamida, en el que el átomo de nitrógeno de amida es sustituido por R^{1N} y el grupo (het)arilo comprende un sustituyente U y sustituyentes R^{P1} , R^{P2} y R^{P3} . Los mismos sustituyentes están presentes también en los compuestos de la fórmula VII, con los cuales pueden reaccionar los compuestos de la fórmula VI, para dar los compuestos de la fórmula VIII.

En una realización preferida de la invención,

U es N o CH;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} son H; y

R^{1N} es H, alquilo C_1 - C_2 o alcoxi C_1 - C_2 - alquilo C_1 - C_2 .

- 10 En particular, en los compuestos de la fórmula VII y VIII se prefieren las siguientes combinaciones de sustituyentes U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} y R^{1N} de acuerdo con Tabla C.

Tabla C

	U	R^{P1} , R^{P2} , R^{P3}	R^{1N}
C-1	N	H	H
C-2	N	H	CH ₃
C-3	N	H	CH ₂ CH ₃
C-4	N	H	CH ₂ OCH ₃
C-5	N	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-6	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
C-7	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-8	CH	H	H
C-9	CH	H	CH ₃
C-10	CH	H	CH ₂ CH ₃
C-11	CH	H	CH ₂ OCH ₃
C-12	CH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-13	CH	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
C-14	CH	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃

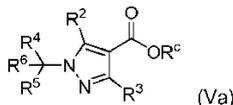
- 15 Así, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VII son compuestos, en los que U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , y R^{1N} son como se definió en una cualquiera de las filas C-1 a C-14 de tabla C.

Además, en una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula VIII son compuestos, en los que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 están de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 153 en combinación con la tabla A, entradas A-1 a A-159, y en los que R^6 es H, y en los que U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , y R^{1N} son como se definió en una cualquiera de las filas C-1 a C-14 de tabla C.

- 20 Como ya se indicó anteriormente, la presente invención está dirigida también a compuestos de las fórmulas Va, Vb,

Vc y VI.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Va o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



5 en la que

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R₆ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

10 R² es CH₃, R³ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

y en los que

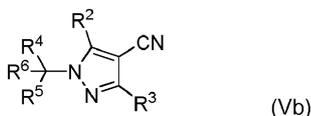
R^c es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄, o en los que R^c junto con el grupo C(O)O forma una sal [C(O)O]⁻NR₄⁺, [C(O)O]⁻M_a⁺ o [C(O)O]⁻½M_{ea}²⁺, en la que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo; y en la que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄.

15 Si R^c junto con el grupo C(O)O forma una sal, la sal es preferiblemente seleccionada de [C(O)O]⁻ NH₄⁺, [C(O)O]⁻Na⁺, [C(O)O]⁻K⁺, [C(O)O]⁻½Ca²⁺ y [C(O)O]⁻½Mg²⁺, y es de modo particular preferiblemente [C(O)O]⁻Na⁺. Si R^c junto con el grupo C(O)O forma una sal, se entiende que ésta es una sal de carboxilato, en la que la carga negativa está deslocalizada en el grupo carboxilato [C(O)O]⁻.

20 Si R^c es seleccionado tal que el grupo C(O)OR^c es un grupo éster, se prefiere que R^c sea alquilo C₁-C₄ o bencilo, más preferiblemente, etilo o tert-butilo.

De acuerdo con la invención se prefiere particularmente que R^c sea seleccionado tal que el grupo C(O)OR^c es un grupo éster. En este contexto, se prefieren particularmente los grupos éster de alquilo C₁-C₄ o bencilo.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Vb o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



en la que

R² es CH₃, R₃ es H, R₄ es CH(CH₃)₂, R₅ es CH₃ y R₆ es H; o

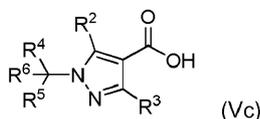
R² es CH₃, R₃ es H, R₄ es CHFCH₃, R₅ es CH₃ y R₆ es H; o

30 R² es CH₃, R₃ es H, R₄ es 1-CN-cC₃H₄, R₅ es CH₃ y R₆ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R₄ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R₅ es CH₃ y R₆ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R₄ y R₅ son juntos CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R₆ es H.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula Vc o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



35

en la que

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

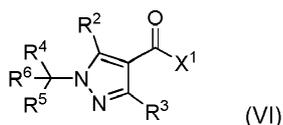
R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

5 R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ y R⁵ son juntos CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula VI o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



10 en la que

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

15 R² es CH₃, R³ es H, R⁴ y R⁵ son juntos CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

y en la que

X¹ es un grupo saliente.

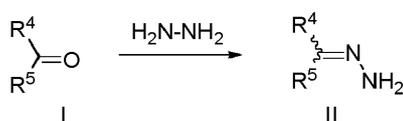
Los grupos salientes adecuados incluyen grupos salientes, que son conocidos en la técnica en el contexto de derivados activados de ácido carboxílico.

20 Por ejemplo, X¹ puede ser un grupo saliente, que se basa en un reactivo de acoplamiento de péptido. Los reactivos adecuados de acoplamiento de péptido son descritos por Han et al. en Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. Respecto a ello, de acuerdo con la presente invención se prefieren cloruro N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

25 Además, X¹ puede ser un grupo saliente seleccionado de ésteres, azidas y halógenos activos. Preferiblemente, X¹ es seleccionado de halógeno, N₃, p-nitrofenoxi y pentafluorofenoxi, y más preferiblemente, X¹ es halógeno, y de modo particular preferiblemente X¹ es Cl.

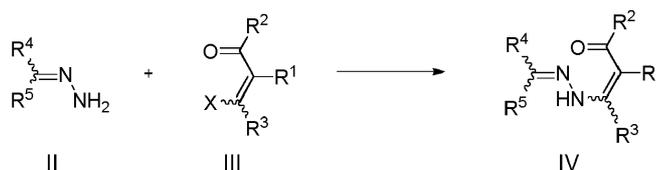
30 Como ya se indicó anteriormente, el proceso de la presente invención cubre la preparación de un compuesto de la fórmula V mediante formación de ciclo de un compuesto de la fórmula IV, haciéndolo reaccionar con un reactivo que comprende un grupo R⁶. Dicho paso de reacción suministra los beneficios de la presente invención, es decir el suministro versátil y conveniente de compuestos de la fórmula V, asegurando con ello preferiblemente la regioselectividad. Preferiblemente, el proceso de la presente invención también incluye la preparación de los compuestos de la fórmula IV, de modo que en particular la presente invención cubre una secuencia de reacción de los siguientes pasos (b) y (c) o los pasos (a), (b) y (c):

(a) I -> II:

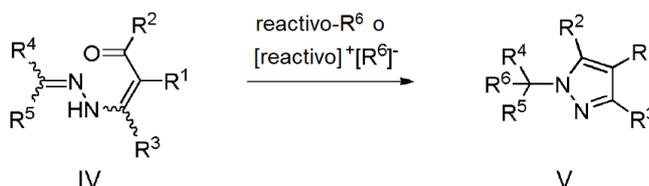


35

(b) II + III -> IV:



(c) IV -> V:

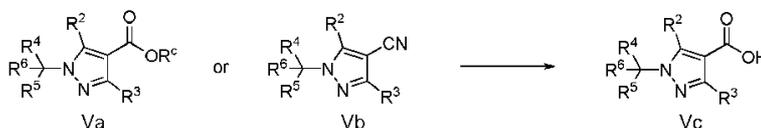


5 Se enfatiza que los pasos de reacción anteriores pueden ser ejecutados no solo separadamente, es decir con aislamiento de los compuestos de las fórmulas II y IV, sino que los pasos de reacción pueden ser ejecutados también en una reacción de un recipiente, es decir sin aislamiento de los compuestos de las fórmulas II y/o IV. Una opción es que los pasos (a), (b) y (c) se combinen en una reacción de un recipiente, por ejemplo combinando los compuestos de la fórmula I con hidracina, de modo que primero se forma in situ el compuesto de la fórmula II, después se añade el compuesto de la fórmula III para dar in situ el compuesto de la fórmula IV, y entonces se añade el reactivo que comprende el grupo R⁶ para dar un compuesto de la fórmula V. Otra opción es que los pasos (a) y (b) sean ejecutados en una reacción de un recipiente y se aisle el compuesto de la fórmula IV, y que entonces se ejecute el paso (c). Y todavía otra opción es que se ejecute el paso (a) como un primer paso y se aisle el compuesto de la fórmula II, y que entonces se ejecuten los pasos (b) y (c) en una reacción de un recipiente.

15 Además, se enfatiza que las reacciones pueden ser ejecutadas a una escala técnica. Preferiblemente, los reactivos son convertidos igualmente bien y sólo se observan desviaciones menores en términos de rendimiento.

20 Como ya se discutió anteriormente, los compuestos de la fórmula V son herramientas versátiles de reacción para la preparación de agentes con actividad pesticida. Por ejemplo, si los compuestos de la fórmula V son compuestos de la fórmula Va o Vb, estos compuestos pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula Vc. Los compuestos de la fórmula Vc, que pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de la fórmula Va o Vb o como un producto de reacción del paso (c) anterior de reacción, entonces pueden ser convertidos adicionalmente en compuestos de la fórmula VI. En un paso adicional de reacción, pueden obtenerse entonces los compuestos de la fórmula VIII. Así, a continuación puede ejecutarse la siguiente secuencia de reacción que comprende el paso (d), preferiblemente paso (d) y paso (e), y de modo particular preferiblemente pasos (d), (e) y (f), para la secuencia de reacción anterior de acuerdo con la presente invención.

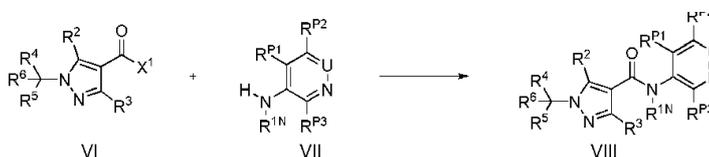
25 (d) Va o Vb ->Vc:



(e) Vc -> VI:



(f) VI + VII -> VIII



30

Se anota que también los pasos (e) y (f) pueden ser ejecutados como una reacción de un recipiente, de manera que el compuesto VI activado no tiene que ser aislado antes de la reacción de amidación.

Los pasos de reacción anteriores del proceso de la invención serán descritos a continuación, en lo cual se hará referencia a los pasos (a), (b), (c), (d), (e) y (f) como se indicó anteriormente, siendo (c) el paso esencial del proceso de la presente invención.

5

Los pasos de reacción del proceso de la invención como se describe a continuación son ejecutados en recipientes de reacción acostumbrados para tales reacciones, donde las reacciones son llevadas a cabo de manera continua, semicontinua o en lote.

En general, las reacciones particulares serán llevadas a cabo bajo presión atmosférica. Sin embargo, las reacciones pueden ser llevadas a cabo también bajo presión reducida.

10

Las temperaturas y los tiempos de duración de las reacciones pueden variar en intervalos amplios, que son conocidos por la persona experta en la técnica, a partir de reacciones análogas. Frecuentemente las temperaturas dependen de la temperatura de reflujo de los solventes. Otras reacciones son ejecutadas preferiblemente a temperatura ambiente, es decir a aproximadamente 25°C, o bajo enfriamiento con hielo, es decir a aproximadamente 0°C. Puede hacerse seguimiento al fin de la reacción mediante métodos conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo cromatografía de capa delgada o HPLC.

15

Si no se indica de otro modo, las proporciones molares de los reactivos que son usados en las reacciones, están en el intervalo de 0.2:1 a 1:0.2, preferiblemente de 0.5:1 a 1:0.5, más preferiblemente de 0.8:1 a 1:0.8. Preferiblemente, se usan cantidades equimolares.

20

Si no se indica de otro modo, en principio los reactivos pueden entrar en contacto mutuo en cualquier secuencia deseada.

La persona experta en la técnica sabe cuándo los reactivos son sensibles a la humedad, de modo que la reacción debería ser llevada a cabo bajo gases protectores, tales como bajo una atmósfera de nitrógeno, y deberían usarse solventes secos.

25

La persona experta en la técnica conoce también el mejor proceso de la mezcla de reacción, después del final de la reacción.

A continuación, se describe en más detalle el proceso de la invención.

Las condiciones de la reacción para el paso (a) del proceso son como sigue.

30

En el paso (a) del proceso de la invención, un compuesto de la fórmula I reacciona con hidracina para dar un compuesto de la fórmula II. Dicha reacción es una formación de hidrazona, la cual puede ser ejecutada bajo condiciones de reacción conocidas en la técnica. En particular, la reacción puede ser llevada a cabo mediante un proceso, en el que monohidrato de hidracina o una solución de hidracina, reacciona con un compuesto de la fórmula I, bien sea en ausencia de un solvente, o en un solvente acuoso u orgánico, en el que opcionalmente puede estar presente un catalizador básico o ácido.

35

En una realización preferida, la reacción es conducida en ausencia de un solvente.

En una realización preferida la reacción es conducida en ausencia de un catalizador.

40

Las temperaturas adecuadas de reacción para la reacción están en el intervalo de 0°C a 80°C, preferiblemente de 15°C a 50°C, mas preferiblemente de 20 a 25°C. En ciertas situaciones puede preferirse comenzar a una temperatura menor de 20 a 25 °C por aproximadamente 1 hora y entonces calentar la mezcla de reacción a una mayor temperatura de 50 a 80°C. En otras situaciones, puede preferirse iniciar a una temperatura media de 30 a 50°C por aproximadamente 1 hora y entonces agitar la mezcla de reacción a una temperatura de 20 a 25°C.

Los tiempos totales de reacción pueden variar en un intervalo amplio, por ejemplo de 1 hora a 3 días. Por ello se prefiere que se haga seguimiento a la reacción mediante métodos analíticos y se detenga después de la conversión completa del compuesto de la fórmula I a la fórmula II.

45

El compuesto de la fórmula I está disponible comercialmente o puede ser preparado mediante métodos conocidos en la técnica.

Como ya se indicó anteriormente, la hidracina es suministrada preferiblemente en la forma del monohidrato o en la forma de una solución en agua de dicho monohidrato. Las concentraciones preferidas para soluciones acuosas de monohidrato de hidracina están en el intervalo de 45 a 100 % en peso, preferiblemente 60 a 100 % en peso, por

ejemplo, 80 a 100 % o 70 a 90 % en peso de monohidrato de hidracina, sobre la base del peso total de la solución. Preferiblemente, la hidracina es usada como monohidrato de hidracina 100 % o como una solución acuosa de monohidrato de hidracina con una concentración de aproximadamente 80 % en peso de monohidrato de hidracina, sobre la base del peso total de la solución.

- 5 Preferiblemente, la hidracina es usada en cantidades por lo menos estequiométricas. Preferiblemente, la hidracina es usada en cantidades en el intervalo de 1.0 a 10.0 mol, preferiblemente de 1.0 a 2.0 mol, mas preferiblemente de 1.0 a 1.5 mol, por mol del compuesto de la fórmula I.

10 Por razones prácticas, se prefiere que el compuesto de la fórmula I sea añadido al monohidrato de hidracina o una solución del mismo y no viceversa, de modo que se evite que en la mezcla de reacción esté presente un exceso del compuesto de la fórmula I, comparado con la hidracina, por mezcla de los dos componentes.

15 Si está presente un solvente, se prefiere que el solvente sea un solvente orgánico, bien sea un solvente aprótico o prótico o una mezcla de ellos. Los solventes apróticos adecuados incluyen solventes aromáticos, éteres o mezclas de ellos. Los solventes aromáticos preferidos son por ejemplo benceno, tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), mesitileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, o mezclas de ellos. Los éteres preferidos son éteres de cadena abierta y cíclicos, en particular dietil éter, metil-tert-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Típicamente, como solventes se prefieren los solventes próticos. Los solventes próticos adecuados son alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcanodiolos C₂-C₄, tales como etilen glicol o propilen glicol, y eter alcoholes tales como dietilen glicol, y mezclas de ellos. Se prefieren particularmente los alcoholes C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, o mezclas de ellos, en particular etanol.

25 La reacción puede ser ejecutada también en presencia de un catalizador ácido o básico. Los catalizadores ácidos preferidos incluyen HCl en H₂O, HCl en MeOH, HCl en dioxano; H₂SO₄, H₃PO₄ y sales de H₂SO₄ y H₃PO₄; ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido tolueno sulfónico; ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metil sulfónico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico; ácidos alquil carboxílicos tales como ácido acético; sales de metales de tierras raras; y ácidos Lewis tales como BF₃, BF₃ x OEt₂, BF₃ x SMe₂, TiCl₄, Ti(OiPr)₄. Un catalizador ácido preferido es ácido acético. Los catalizadores básicos preferidos incluyen BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ y NEt₃. Un catalizador básico preferido es BaO.

30 El catalizador ácido o básico es usado preferiblemente en cantidades en el intervalo de 0.001 a 10 mol, preferiblemente de 0.01 a 0.5 mol, mas preferiblemente de 0.02 a 0.3 mol, por mol del compuesto de la fórmula I. Para catalizadores ácidos, pueden preferirse cantidades en el intervalo de 0.05 a 0.2 mol por mol del compuesto de la fórmula I. Para catalizadores básicos, pueden preferirse cantidades en el intervalo de 0.15 a 0.25 o de 0.2 a 0.3 mol por mol del compuesto de la fórmula I.

Las condiciones de reacción para el paso (b) del proceso de la invención son como sigue.

35 En el paso (b), un compuesto de la fórmula II reacciona con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IV. Dicha reacción corresponde a una reacción de sustitución en un compuesto carbonílico con insaturación α,β que comprende un grupo saliente en la posición β con una hidrazona que actúa como un agente nucleofílico. La reacción puede ser ejecutada bajo condiciones de reacción conocidas en la técnica. En particular, la reacción puede ser llevada a cabo mediante un proceso, en el que el compuesto de la fórmula II reacciona con un compuesto de la fórmula III en ausencia de un solvente o en un solvente orgánico, en el que opcionalmente puede estar presente un catalizador básico.

45 Las temperaturas adecuadas de reacción para la reacción están en el intervalo desde -20°C a 50°C, preferiblemente de 15°C a 40°C, mas preferiblemente de 20 a 25°C. Típicamente, se prefiere que los compuestos de las fórmulas II y III sean mezclados mutuamente a temperaturas por debajo de 0°C, preferiblemente aproximadamente -20°C, y que se permita que entonces la mezcla se caliente hasta una temperatura de reacción definida arriba.

Los tiempos totales de reacción pueden variar en un intervalo amplio, por ejemplo de 1 hora a 1 día, preferiblemente de 3 a 12 horas.

50 El compuesto de la fórmula II puede ser suministrado como el producto crudo del paso (a), es decir sin ejecutar ningún paso de purificación previo al paso (b), o como parte de la mezcla de reacción obtenida en el paso (a), a la cual puede entonces añadirse el compuesto de la fórmula III.

El compuesto de la fórmula III está disponible comercialmente o puede ser preparado mediante métodos conocidos en la técnica.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula III es usado en cantidades en el intervalo de 0.1 a 10.0 mol,

preferiblemente de 0.8 a 1.5 mol, mas preferiblemente de 0.9 a 1.3 mol por mol del compuesto de la fórmula II.

Si está presente un solvente, se prefiere que el solvente sea un solvente orgánico, bien sea un solvente aprótico o un solvente prótico o una mezcla de ellos. Los solventes apróticos adecuados incluyen solventes aromáticos, éteres o mezclas de ellos. Los solventes aromáticos preferidos son por ejemplo benceno, tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), mesitileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, o mezclas de ellos. Los éteres preferidos son éteres de cadena abierta y cíclicos, en particular dietil éter, metil-tert-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Un éter de cadena abierta particularmente adecuado es por ejemplo MTBE. Típicamente, como solventes se prefieren los solventes próticos. Los solventes próticos adecuados son alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcanodiolos C₂-C₄, tales como etilen glicol o propilen glicol, y eter alcoholes tales como dietilen glicol, y mezclas de ellos. Se prefieren particularmente los alcoholes C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, o mezclas de ellos, en particular etanol.

En principio, la reacción puede ser ejecutada fácilmente sin tener que usar un catalizador. Sin embargo, la reacción puede ser ejecutada también en presencia de un catalizador básico. Los catalizadores básicos preferidos incluyen BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ y NEt₃.

Si se usa un catalizador básico, se prefieren cantidades en el intervalo de 0.01 a 2.0 mol, preferiblemente de 1.0 a 2.0 mol, por mol del compuesto de la fórmula II.

Las condiciones de reacción para el paso (c) del proceso de la invención son como sigue.

En el paso (c), un compuesto de la fórmula IV reacciona con un reactivo que comprende un grupo R⁶ para dar un compuesto de la fórmula V. Las condiciones de reacción son descritas a continuación. En particular, la reacción puede ser llevada a cabo mediante un proceso, en el que el compuesto de la fórmula IV reacciona con el reactivo que comprende el grupo R⁶ en presencia de un solvente, en el que opcionalmente puede estar presente un catalizador ácido o un catalizador de metal.

La selección del solvente depende del tipo de reactivo que comprende el grupo R⁶. En general pueden usarse solventes orgánicos, incluyendo solventes apróticos, tales como solventes aromáticos, éteres o mezclas de ellos, y solventes próticos. Los solventes aromáticos preferidos son por ejemplo benceno, tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), mesitileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, o mezclas de ellos. Los éteres preferidos son éteres de cadena abierta y cíclicos, en particular dietil éter, metil-tert-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Los solventes próticos preferidos son alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcanodiolos C₂-C₄, tales como etilen glicol o propilen glicol, y eter alcoholes tales como dietilen glicol, y mezclas de ellos. Se prefieren particularmente los alcoholes C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, o mezclas de ellos.

Si el reactivo es un agente reductor, preferiblemente un donador de hidruro iónico, pueden preferirse solventes orgánicos próticos. Los solventes próticos adecuados incluyen alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcanodiolos C₂-C₄, tales como etilen glicol o propilen glicol, y alcoholes de éter tales como dietilen glicol, y mezclas de ellos. Se prefieren particularmente los alcoholes C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, o mezclas de ellos, en particular metanol, etanol e isopropanol. Si el agente reductor es un donador de hidruro iónico de mayor reactividad, tal como en el caso de Li⁺[AlH₄]⁻, puede preferirse que el solvente sea un solvente orgánico aprótico, por ejemplo un solvente de éter tal como dietil éter, metil-tert-butil éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, o mezclas de ellos. También se prefieren los solventes de éter, tal como los listados anteriormente, si el reactivo es un donador de hidruro no iónico.

Por otro lado, los solventes próticos como los mencionados anteriormente son nuevamente preferidos, si se usan donadores de electrones, en combinación con protones para actuar como un agente reductor, porque se requieren protones para la formación in situ de radicales hidrógeno.

Si el reactivo es un agente organometálico, típicamente se prefieren solventes orgánicos apróticos. Los solventes apróticos adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cicloalifáticos, alcanos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres de cadena abierta, éteres cíclicos, ésteres, carbonatos alifáticos o alicíclicos, en particular solventes aromáticos y éteres de cadena abierta y cíclicos. Los solventes apróticos preferidos son éteres de cadena abierta y cíclicos. Los éteres de cadena abierta preferidos son dietil éter, meti-tert-butil éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano y ciclopentilmetiléter. Los éteres cíclicos preferidos son tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y 1,4-dioxano.

Si el reactivo es un reactivo nucleofílico, pueden usarse solventes orgánicos próticos y apróticos. Nuevamente

pueden preferirse los solventes próticos tales como alcoholes C₁-C₄, en particular metanol, etanol e isopropanol.

Las temperaturas de reacción dependen también del tipo de reactivo que comprende el grupo R⁶.

5 Si el reactivo es un agente reductor, las temperaturas de reacción pueden estar en el intervalo de -20°C a 50°C, preferiblemente de 10°C a 30°C, mas preferiblemente de 20°C a 25°C. En ciertas situaciones, puede preferirse iniciar la reacción a una temperatura mayor, de 30°C a 50°C, y entonces continuar la reacción a temperatura ambiente.

10 Si el reactivo es un reactivo organometálico, pueden ser adecuadas temperaturas menores, de -78°C a 0°C. De modo alternativo, la temperatura de reacción puede estar en el intervalo de 0°C a 50°C, preferiblemente de 10°C a 30°C, mas preferiblemente de 20 a 25°C. En ciertas situaciones puede preferirse iniciar a una temperatura menor, de aproximadamente -78°C, -20°C o 0°C por aproximadamente 1 hora y entonces permitir que la mezcla de reacción se caliente a una temperatura de 0°C a 25°C.

Si el reactivo es un reactivo nucleofílico, las temperaturas de reacción pueden estar en el intervalo de 0°C a 50°C, preferiblemente de 10°C a 30°C, mas preferiblemente de 20 a 25°C. De modo alternativo, puede preferirse que se caliente la mezcla de reacción, por ejemplo a una temperatura de reacción de 50°C a 80°C.

15 Los tiempos totales de reacción pueden variar en un intervalo amplio, preferiblemente de 1 hora a 4 días, por ejemplo de 4 horas a 8 horas, de 10 a 18 horas, de 24 horas a 48 horas, o de 2 días a 4 días. Por ello, se prefiere que se haga seguimiento a la reacción por métodos analíticos y sea detenida después de la conversión completa del compuesto de la fórmula IV al compuesto de la fórmula V.

20 El compuesto de la fórmula IV puede ser suministrado como un producto crudo del paso (b), es decir sin ejecutar ningún paso de purificación previo al paso (c), o como parte de la mezcla de reacción obtenida en el paso (b), a la cual puede añadirse entonces el reactivo que comprende el grupo R⁶.

25 El reactivo que comprende el grupo R⁶ es preferiblemente usado en cantidades por lo menos estequiométricas, por ejemplo en cantidades en el intervalo de 1.0 a 10.0 mol, preferiblemente de 1.0 a 2.0 mol por mol del compuesto de la fórmula IV. Si el reactivo comprende más de un grupo R⁶ que puede ser transferido, puede ser suficiente también usar cantidades subestequiométricas, por ejemplo en el intervalo de 0.1 a menos de 1.0 mol, preferiblemente 0.5 a menos de 1.0 mol por mol del compuesto de la fórmula IV. En principio, el reactivo puede ser usado por ello en cantidades en el intervalo de 0.1 a 10.0 mol por mol del compuesto de la fórmula IV. Preferiblemente, el reactivo es usado en cantidades de 0.8 a 2.0 mol, mas preferiblemente de 1.0 a 1.5 mol, por mol del compuesto de la fórmula IV.

30 Si el reactivo que comprende el grupo R⁶ está en forma gaseosa, por ejemplo en el caso de hidrógeno, el reactivo es usado típicamente en un exceso, ejecutando la reacción en una atmósfera del reactivo que comprende el grupo R⁶. Puede aplicarse una cierta presión, la cual por razones prácticas preferiblemente no excede 100 bar.

35 El reactivo que comprende el grupo R⁶ puede ser añadido de una vez o en porciones. En particular para el reactivo que es un agente reductor, por ejemplo un donador de hidruro iónico tal como Na⁺[B(CN)H₃]⁻, se prefiere que el reactivo sea suministrado en dos o tres porciones.

Si la cantidad del reactivo que comprende el grupo R⁶ es usada toda en una vez, por razones prácticas se prefiere que el compuesto de la fórmula IV sea añadido al reactivo que comprende el grupo R⁶.

40 De modo similar, si la cantidad del reactivo que comprende el grupo R⁶ es usada en porciones, se prefiere que el compuesto de la fórmula IV sea añadido a la primera porción del agente reductor. Típicamente, en este contexto se usa aproximadamente la mitad de la cantidad del reactivo que comprende el grupo R⁶. La mezcla es entonces agitada por un cierto tiempo de reacción de por ejemplo 10 a 18 horas, y posteriormente se añaden una o dos porciones adicionales del reactivo, de modo que finalmente se añade la cantidad total del reactivo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción es agitada entonces nuevamente por un cierto tiempo de reacción de, por ejemplo, 10 a 18 horas, 12 a 24 horas, o 3 a 4 días.

45 Los valores preferidos de pH para la reacción de los compuestos de la fórmula IV con el reactivo que comprende el grupo R⁶, por ejemplo un donador de hidruro iónico tal como Na⁺[B(CN)H₃]⁻, están en el intervalo de 4 a 6.

50 En general, la reacción puede ser ejecutada en presencia de un catalizador ácido. Este es preferido particularmente, si el reactivo que comprende el grupo R⁶ es un agente reductor o un reactivo nucleofílico. Los catalizadores ácidos preferidos incluyen HCl en H₂O, HCl en MeOH, HCl en dioxano; H₂SO₄, H₃PO₄ y sales de H₂SO₄ y H₃PO₄; ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido tolueno sulfónico; ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metil sulfónico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico; ácidos alquilcarboxílicos tales como ácido acético; sales de metales de tierras raras; y ácidos Lewis tales como BF₃, BF₃ x OEt₂, BF₃ x SME₂, TiCl₄, Ti(OiPr)₄. Los

5 catalizadores ácidos preferidos incluyen además ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido tolueno sulfónico; ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metil sulfónico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico; ácidos alquilcarboxílicos tales como ácido acético; ácidos haloalquilcarboxílicos tales como ácido trifluoroacético, y ácidos minerales tales como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico en metanol. Un catalizador ácido preferido es ácido acético o HCl en MeOH. Se prefiere particularmente el ácido acético.

El catalizador ácido es usado preferiblemente en cantidades en el intervalo de 0.001 a 10 mol, preferiblemente de 1.0 a 5.0 mol, por ejemplo 1.0 a 2.0 mol o 2.0 a 4.0 mol, por mol del compuesto de la fórmula IV. Para ácido acético, se prefieren cantidades de 1.0 a 3.0 mol por mol del compuesto de la fórmula IV, y para HCl en MeOH, se prefieren cantidades de 1.0 a 5.0 mol por mol del compuesto de la fórmula IV.

10 De modo alternativo o adicionalmente, en la mezcla de reacción puede estar presente un catalizador de metal. Los catalizadores de metal adecuados incluyen Cu, Pd, Pt, Ni, Fe, Rh, Ru sea como los elementos o en la forma de una sal, y sea puros o sobre un vehículo inerte. Los catalizadores adecuados incluyen níquel Rainey, Pd/C, Pt/C y similares. Los catalizadores preferidos de metal son seleccionados del grupo que consiste en níquel Rainey, Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, y PtO₂, en particular de níquel Rainey, Pd/C, Pt/C, y PtO₂.

15 Los compuestos resultantes de la fórmula V, los cuales pueden ser obtenidos de acuerdo con el paso (c) del proceso de la invención, pueden ser purificados mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por destilación, si se preparan ésteres de la fórmula Va.

Las condiciones de reacción para el paso (d) del proceso de la invención son como sigue.

20 En el paso (d), un compuesto de la fórmula Va o Vb es convertido en un compuesto de la fórmula Vc. Típicamente, dicha reacción puede ser entendida como una reacción de hidrólisis porque se hidroliza un éster o un nitrilo, para dar el ácido libre. Sin embargo, la invención también cubre otras reacciones de conversión de ésteres o nitrilos hasta los ácidos libres, tales como la conversión de tert-butilésteres en los ácidos libres, mediante la adición de ácido trifluoroacético.

25 Si la reacción de acuerdo con el paso (d) es una reacción de hidrólisis, la reacción puede ser llevada a cabo mediante un proceso, en el que el compuesto de la fórmula Va o Vb reacciona con agua por ejemplo en presencia de una base o en presencia de un ácido, o mediante un proceso, en el que el compuesto de la fórmula Va o Vb reacciona con una base soluble en agua, preferiblemente uno oxo-base, en un solvente acuoso, o mediante un proceso, en el que el compuesto de la fórmula Va o Vb reacciona con un hidróxido en un solvente acuoso u orgánico prótico. Tales reacciones de hidrólisis pueden ser ejecutadas de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

30 De acuerdo con la presente invención se prefiere que el paso (d) sea ejecutado disolviendo un compuesto de la fórmula Va en un solvente prótico, bien sea en un solvente acuoso tal como agua o en un solvente orgánico prótico, tal como un alcohol C₁-C₄, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, y añadiendo un hidróxido.

35 Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de litio, de sodio o de potasio, y mezclas de ellos. Se prefiere particularmente el hidróxido de sodio.

Se prefiere que el hidróxido de sodio sea usado en cantidades de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2.0 a 6.0 mol, por ejemplo 2.0 a 3.0 mol o 5.0 a 6.0 mol, por mol del compuesto de la fórmula Va.

Las temperaturas adecuadas de reacción pueden variar de 20 a 100°C, por ejemplo de 20 a 25°C o de 50 a 100°C.

40 Los tiempos de reacción pueden variar de 1 hora a 2 días, por ejemplo de 1 a 3 horas o de 12 horas a 24 horas o de 1 a 2 días.

La conversión de los compuestos de la fórmula Va en compuestos de la fórmula Vc puede ser mejorada, y la conversión completa puede ser asegurada más fácilmente, si el alcohol, que es formado por hidrólisis de los compuestos de la fórmula Va, es retirado de la mezcla de reacción, por ejemplo por destilación.

45 Las conversiones de los compuestos de la fórmula Vb en compuestos de la fórmula Vc es ejecutada ventajosamente en un medio ácido, preferiblemente en presencia de H₂SO₄ o en presencia de HCl en MeOH. Como compuestos intermedios, se forman compuestos de iminoéster, los cuales son hidrolizados entonces hasta los ácidos deseados de la fórmula Vc.

Los compuestos resultantes de la fórmula Vc pueden ser purificados por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante cristalización bajo condiciones adecuadas de pH.

50 Las condiciones de reacción para los pasos (e) y (f) del proceso son como sigue.

En el paso (e), el compuesto de la fórmula Vc es activado, convirtiéndolo en el derivado activado de ácido de la fórmula VI.

Los reactivos de acoplamiento de péptido adecuados, que pueden ser usados para introducir el grupo saliente X¹ de los compuestos de la fórmula VI partiendo de compuestos de la fórmula V, son descritos por Han et al. en Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. A este respecto, de acuerdo con la presente invención se prefieren cloruro de N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Adicionalmente a la conversión de los compuestos de la fórmula Vc en derivados activados de ácido de la fórmula VI, por medio de estos reactivos de acoplamiento de péptido, en la técnica se ha descrito también como pueden introducirse grupos salientes tales como halógeno, N₃, p-nitrofenoxi y pentafluorofenoxi, dentro de los compuestos de la fórmula Vc para dar los correspondientes compuestos de la fórmula VI. A este respecto, se hace referencia a los documentos WO 2009/027393 y WO 2010/034737.

El compuesto de la fórmula VI puede ser convertido directamente en un compuesto de la fórmula VIII o ser aislado. Sin embargo, se prefiere que el compuesto de la fórmula VI sea convertido directamente en el compuesto de la fórmula VIII.

La conversión de compuestos de la fórmula VI en compuestos de la fórmula VIII mediante reacción de los compuestos de la fórmula VI con compuestos de la fórmula VIII ha sido ya descrita en los documentos WO 2009/027393 y WO 2010/034737.

Ejemplos

I. Caracterización

La caracterización puede ser hecha mediante cromatografía líquida de alto desempeño/espectrometría de masas (HPLC/MS) acopladas, por RMN o por sus puntos de fusión.

HPLC/MS: se han usado los siguientes métodos A), B), C) y D), y serán referidos en más detalle abajo.

A) Phenomenex Kinetex 1.7 μm XB-C18 100A; 50 x 2.1 mm; fase móvil: A: agua + ácido trifluoroacético 0.1% (TFA); B: acetonitrilo (MeCN) + TFA 0.1%; gradiente: 5-100% B en 1.50 minutos; 100% B 0.20 min; flujo: 0.8-1.0 mL/min en 1.50 minutos a 60°C. Método MS: ESI positivo.

B) El gradiente fue 10-80% B en 1.15 min con una retención a 90% B por 0.4 min, 80-10% B en 0.01 min, y entonces retención a 10% B por 0.54 min (tasa de flujo de 1.0 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% TFA en agua, la fase móvil B fue TFA 0.018% en MeCN. La temperatura de la columna fue 40°C. La columna usada para la cromatografía fue una columna 2.1 x 30 mm Halo C18 (partículas de 2.7 μm). Método MS: ESI positivo.

C) El gradiente fue 10-80% B en 1.15 min con una retención a 90% B por 0.4 min, 80-10% B en 0.01 min, y entonces retención a 10% B por 0.54 min (tasa de flujo 1.0 mL/min). La fase móvil A fue TFA 0.0375% en agua, fase móvil B fue TFA 0.018% en MeCN. La temperatura de la columna fue 40°C. La columna usada para la cromatografía fue columna de 2.0 x 30 mm Phenomenex Luna-C18 (partículas de 3 μm). Método MS: ESI positivo.

D) El gradiente fue 5-95% B en 0.7 min, 95-95% B en 0.45 min, 95-5% B en 0.01 min, y entonces retención a 0% B por 0.44 min (tasa de flujo 1.5 mL/min). La fase móvil A fue 0.0375% de TFA en agua, fase móvil B fue 0.018% de TFA en MeCN. La temperatura de la columna fue 40°C. La columna usada para la cromatografía fue una columna Chromolith Flash RP-18e 25-2mm. Método MS: ESI positivo.

¹H-RMN: Las señales se caracterizan por desplazamiento químico (ppm) vs. tetrametilsilano, por su multiplicidad y por su integral (número relativo de átomos de hidrógeno dado). Se usan las siguientes abreviaturas para caracterizar la multiplicidad de las señales: m = multiplete, q = quarteto, t = triplete, d = doblete y s = singlete.

Las abreviaturas usadas son: h para hora(s), min para minuto(s) y temperatura ambiente para 20-25°C.

II. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1 (Paso (a)): 1-ciclohexilpropano-2-one hidrazona

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-ciclohexilpropano-2-ona (10 g), monohidrato de hidracina (4.3 g), óxido de bario (2.8 g) y etanol (100 ml), por 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió dietil éter (120 ml). Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado para dar el compuesto crudo del título (9.0 g, rendimiento de aproximadamente 82%).

Ejemplo 2 (Paso (b)): etil 2-[[2-(2-ciclohexil-1-metil-etiliden)hidracino]metilen]-3-oxo-butanoato

Se añadió 1-ciclohexilpropan-2-ona hidrazona (9.0 g) cruda en etanol (20 ml) a etil 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato (11 g) en etanol (80 ml) a -20°C dentro de 40 min. Después de 30 min, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se usó directamente en el siguiente paso.

5 Ejemplo 3 (paso (c)): etil 1-(2-ciclohexil-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-4-carboxilato

Se añadió ácido acético (4.3 ml) a la mezcla de reacción del paso 2. Se agregó en porciones cianoborohidruro de sodio (2.4 g) dentro de 30 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se añadieron más ácido acético (2.5 ml) y más cianoborohidruro de sodio (1.1 g). Después de agitar durante la noche, se añadió nuevamente más ácido acético (3 ml) y más cianoborohidruro de sodio (2.0 g) y se agitó la mezcla a 50°C por 3 h y entonces se concentró al vacío. Se añadió agua (80 ml) al residuo, y se realizó extracción a la fase acuosa por tres veces con tert-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar el compuesto crudo del título (17 g, pureza de aproximadamente 80%, rendimiento aproximado 84% sobre 2 pasos).

Ejemplo 4 (paso (d)): ácido 1-(2-ciclohexil-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-4-carboxílico

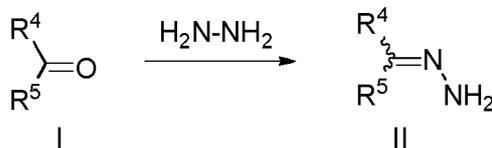
Se agitó a temperatura ambiente por 2 d una mezcla de 1-(2-ciclohexil-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo crudo (17 g, pureza aproximada 80%), solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 56 ml) y etanol (150 ml), y entonces se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo, y se realizó extracción a la fase acuosa, por tres veces con tert-butil metil éter. Se añadió ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, para ajustar el pH a aproximadamente 4. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se trituró con tert-butil metil éter y se secó al vacío para dar el compuesto del título (5.3 g, rendimiento de aproximadamente 43%, 30% de rendimiento sobre todos 4 pasos). ¹H-RMN (d₆-DMSO): 7.76 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (d, 11.3 Hz, 1H), 1.66-1.43 (m, 5H), 1.31 (d, 6.6 Hz, 3H), 1.09 (m, 3H), 0.89 (m, 3H).

De acuerdo con el anterior procedimiento de reacción de 4 pasos para preparar compuestos de la fórmula V.c, ejecutando

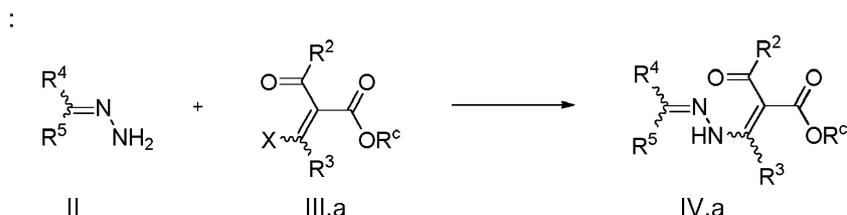
- 25 –paso (a) para suministrar compuestos de la fórmula II (Ejemplo 1),
 –paso (b) para suministrar compuestos de la fórmula IV (Ejemplo 2),
 –paso (c) para suministrar compuestos de la fórmula Va (Ejemplo 3), y
 –paso (d) para suministrar compuestos de la fórmula Vc (Ejemplo 4),

30 se ha preparado una variedad de compuestos de la fórmula V.a y V.c. Los sustituyentes relevantes de los compuestos de la fórmula V.c y sus precursores son listados en la siguiente tabla D. Además, se suministran los rendimientos y datos analíticos de HPLC/MS. El esquema relevante de reacción es representado nuevamente abajo.

Paso (a):

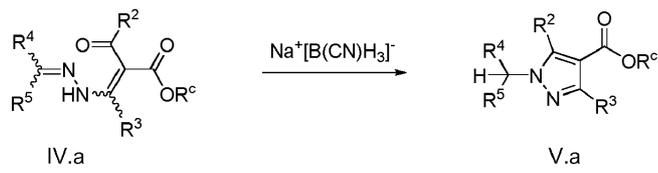


Paso (b)



35

Paso (c):



Paso (d):

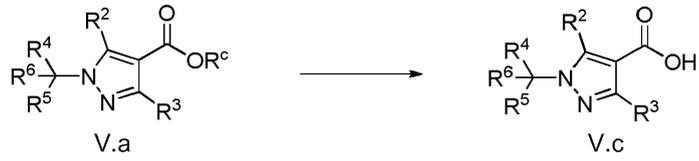
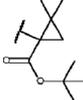
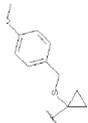
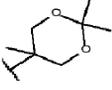


Tabla D

#	R ⁵	R ⁴	R ^c en V.a	R ²	R ³	X en III.a	rendimiento I→V.a [%]	V.a T. amb. [min]	Método	V.a m/z [MH] ⁺	V.c T. amb [min]	Método	V.c m/z [MH] ⁺
1	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	55	0.846	A	227.1	0.590	A	199.2
2	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	12	0.870	A	227.2	n/a	n/a	n/a
3	CH ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	n/a	0.961	A	248.3	n/a	n/a	n/a
4	CH ₃	CH(CH ₃)SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	18	1.332	A	298.8	n/a	n/a	n/a
5	CH ₃	2-furyl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	5	1.064	A	249.5	n/a	n/a	n/a
6	CH ₃	2-furyl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	OCH ₂ CH ₃	3	1.091	A	302.8	n/a	n/a	n/a
7	CH ₂ CH ₂ C(F ₂)CH ₂ CH ₂		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1.116	A	273.5	0.837	A	245.1
8	CH ₂ SCH ₂ CH ₂ CH(CN)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	35	0.894	A	280.0	n/a	n/a	n/a
9	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1.002	A	257.5	0.709	A	228.8
10	CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ C ₆ H ₅)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	16	1.189 1.225 ^a	A	314.8	n/a	n/a	n/a
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	86	1.276	A	265.3	1.061	A	237.4
12	CH ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	24	0.841	A	265.8	0.582	A	238.4
13	CH ₃	CH ₂ cC ₈ H ₁₁	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	69	1.381	A	279.2	1.129	A	251.2
14	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	96	1.310	A	253.2	1.038	A	225.2
15	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	n/a	1.315	A	253.2	1.037	A	225.2
16	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CF ₃)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	38	1.284	A	305.1	1.040	A	277.1
17	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	77	1.310	A	253.2	1.046	A	225.2
18	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	88	0.889	A	241.5	0.614	A	213.4
19	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	64	1.510	A	225.1	0.890	A	197.2
20	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	42	1.542 1.637 ^a	C	349.2	n/a	n/a	n/a
21	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1.385 1.431 ^a	C	293.2	1.111 1.150 ^a	B	265.2
22	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	58	1.579	C	375.1	n/a	n/a	n/a

(continuación)

#	R ⁵	R ⁴	R ^c en V.a	R ²	R ³	X en III.a	rendimiento I→V.a [%]	V.a T. amb. [min]	Método	V.a m/z [MHJ] ⁺	V.c T. amb [min]	Método	V.c m/z [MHJ] ⁺
23	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	22	1.308	C	255.2	0.965	B	227.2
24	CH ₃	2-Br-2-CH ₃ -cC ₃ H ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	39	0.885 0.910 ^a	D	315.1	n/a	n/a	n/a
25	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1.328	B	269.2	1.022	B	241.1
26	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	33	1.328	C	271.2	1.253	B	243.2
27	CH ₃	1-C(O)OC(CH ₃) ₃ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	39	0.934	D	323.2	n/a	n/a	n/a
28	cC ₃ H ₅	1-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	44	0.947	D	369.2	n/a	n/a	n/a
29	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	66	0.990	D	371.2	n/a	n/a	n/a
30	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	28	0.835	D	311.2	1.077	B	283.3
31	CH ₃	CH ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	41	0.697	D	241.1	n/a	n/a	n/a
32	CH ₃	C(CH ₃)(CO ₂ CH ₂ CH ₃) (CH ₂) ₃ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	31	1.063	D	468.4	n/a	n/a	n/a
33	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	46	1.002	B	227.2	n/a	n/a	n/a
34	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	74	0.784	D	269.2	n/a	n/a	n/a
35	CH ₃	CH(CH ₃)OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	69	0.757	D	255.2	n/a	n/a	n/a

^a mezcla de dos diastereoisómeros

El procedimiento de reacción de los Ejemplos 1 a 4 se refiere a compuestos con un patrón de sustitución de acuerdo con la entrada 13 de tabla D.

5 Los compuestos de acuerdo con el resto de entradas fueron preparados de manera análoga o de acuerdo con las condiciones de reacción ejemplificadas abajo con referencia a ciertas entradas de la tabla D anterior. Las condiciones de reacción ejemplificadas abajo no están limitadas a las entradas de la tabla D a las cuales se refieren, sino que fueron también adecuadas para la preparación de otros compuestos divulgados en la tabla D.

Se anota que los pasos (a) y (b), pasos (b) y (c) fueron ejecutados también en una reacción de un recipiente, en la preparación de ciertos compuestos.

10 Las siguientes condiciones de reacción para los pasos (a), (b), (c) y (d) son relevantes para la preparación de los compuestos listados anteriormente (abreviaturas: rt = temperatura ambiente, es decir 20 to 25°C, rfx = temperatura de reflujo, es decir punto de ebullición del solvente; MeOH = metanol; EtOH = etanol; AcOH = ácido acético; MTBE = metiltertbutil éter; eq = equivalente).

Paso (a):

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(a)-1	7	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 eq), BaO (0.02 eq), I (2 g/1 eq), MeOH (2 ml), rt, rfx durante la noche
(a)-2	13	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 eq), BaO (0.26 eq), EtOH (50 ml), I (10 g/1 eq), rt, rfx 14h
(a)-3	1	I (10 g/1 eq), BaO (0.26 eq), EtOH (80 ml), 10-20°C, N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 eq), rt 1 h, 80°C durante la noche
(a)-4	12	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 eq), AcOH (0.17 eq), I (262 g/1 eq), EtOH (2200 ml), rt 3 días
(a)-5	8	N ₂ H ₄ x H ₂ O (10 g/1.2 eq), EtOH (100 ml), I (262 g/1 eq), EtOH (100 ml), rt durante la noche
(a)-6	10	I (3.6 g/1 eq), BaO (0.26 eq), EtOH (100 ml), rt, N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 eq), rt 3 días
(a)-7	19	MeOH (3.25 eq), N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.28 eq), BaO (0.02 eq), 33-47°C, I (2415 g/1 eq), 25°C durante la noche

15

Pasos (a) +(b):

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(a)+(b)-1	3	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 eq), AcOH (0.1 eq), I (1.376 g/1 eq), EtOH (15 ml), rt durante la noche; III.a (6.15 g/1.2 eq), rt durante la noche
(a)+(b)-2	14	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 eq), BaO (0.26 eq), EtOH (50 ml), rt, I (5 g/1 eq), rfx durante la noche; III.a (1 eq), EtOH (50 ml), -20°C, II (5.5 g/1 eq), EtOH (20 ml), 30 min -20°C, rt durante la noche

Paso (b):

ES 2 741 831 T3

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(b)-1	9	III.a (1.1 eq), EtOH (60 ml), rt, II (12.5 g/1 eq), EtOH (40 ml), rt-37°C, rt durante la noche
(b)-2	1	III.a (16.96 g/1 eq), EtOH (70 ml), 0-10°C, II (9.3 g/1 eq), EtOH (30 ml), rt durante la noche
(b)-3	12	III.a (450 g/1.51 eq), EtOH (3000 ml), AcOH (8.5 ml), II (221 g/1 eq), rt durante la noche
(b)-4	19	III.a (609 g/1 eq), II (3818 g/1.09 eq) en MTBE (solución 9.36%), 3 h rt-33°C durante la noche

Paso (b) + (c):

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(b)+(c)-1	16	III.a (0.83 g/1 eq), EtOH (15 ml), -20°C, II (0.8 g/1 eq), EtOH (5 ml), -20°C 30 min, rt por 3 días, AcOH (0.34 g/1.3 eq), 0-5°C NaB(CN)H ₃ (0.28 g/1 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.25 g), AcOH (0.4 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche, 20ml isopropanol, AcOH (1.3 eq), rt, NaB(CN)H ₃ (1 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.15 g), AcOH (0.2 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.1 g), 6 h 40°C, rt durante la noche
(b)+(c)-2	17	III.a (7.12 g/1 eq), EtOH (50 ml), rt, II (4.9 g/1 eq), EtOH (20 ml), rt durante la noche, AcOH (2.61 g/1.2 eq), rt, NaB(CN)H ₃ (1.67 g/0.7 eq), rt durante 3 días, isopropanol (100 ml), 10°C, AcOH (1.2 eq), 10°C, NaB(CN)H ₃ (0.65 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.5 g), AcOH (0.5 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche
(b)+(c)-3	1	III.a (16.96 g/1 eq), EtOH (70 ml), 0-10°C, II (9.3 g/1 eq), EtOH (30 ml), rt durante la noche, EtOH (120 ml), AcOH (1.3 eq), 10-17°C, NaB(CN)H ₃ (1 eq), rt 3 días
(b)+(c)-4	8	III.a (7.55 g/1 eq), EtOH (50 ml), -20°C, II (5.2 g/1 eq), EtOH (20 ml), -20°C 30 min, rt durante 3 días, MeOH (100 ml), AcOH (1.3 eq), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (2.51 g/1 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (1.2 g), AcOH (1.5 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (1.5 g), AcOH (2 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche, isopropanol (100 ml), NaB(CN)H ₃ (1 eq), rt durante la noche
(b)+(c)-5	15	III.a (10.86 g/1 eq), EtOH (80 ml), -20°C, II (9 g/1 eq), EtOH (20 ml), -20°C 20 min, rt durante la noche, AcOH (4.53 g/1.3 eq), NaB(CN)H ₃ (2.37 g/0.65 eq), rt durante la noche, 3 h 50°C, NaB(CN)H ₃ (1.1 g), AcOH (2.5 ml), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (2 g), AcOH (3 ml), 3 h 50°C

ES 2 741 831 T3

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(b)+(c)-6	13	III.a (10.86 g/1 eq), EtOH (80 ml), -20°C, II (1 eq), EtOH (20 ml), -20°C 30 min, rt durante la noche, AcOH (4.53 g/1.3 eq), rt, NaB(CN)H ₃ (2.37 g/0.65 eq), rt durante la noche, 3 h 50°C, NaB(CN)H ₃ (1.1 g), AcOH (2.5 ml), 3 h 50°C, rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (2 g), AcOH (3 ml), 3 h 50°C
(b)+(c)-7	11	III.a (13.01 g/1 eq), EtOH (60 ml), rt, II (1 eq), EtOH (20 ml), rt
		durante la noche, AcOH (5.45 g/3.64 eq), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (1.02 g/0.65 eq), rt 3 días

Paso (c):

#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(c)-1	9	IV.a (27.9 g/1 eq), isopropanol (100 ml), rt, NaB(CN)H ₃ (0.6 eq), AcOH (1.2 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.6 eq), rt durante la noche
(c)-2	10	IV.a (1 g/1 eq), EtOH (20 ml), rt, AcOH (2.4 eq), NaB(CN)H ₃ (1.2 eq), rt por 3 días
(c)-3	17	IV.a (9.5 g/1 eq), isopropanol (100 ml), 10°C, NaB(CN)H ₃ (0.65 eq), AcOH (1.2 eq) rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.5 g), AcOH (0.5 ml), 6 h 40°C, rt durante la noche
(c)-4	18	IV.a (18 g/1 eq), MeOH (120 ml), AcOH (1.2 eq), rt, NaB(CN)H ₃ (1 eq), rt durante la noche
(c)-5	18	IV.a (15.7 g/1 eq), isopropanol (100 ml), AcOH (1.25 eq), rt, NaB(CN)H ₃ (1 eq), rt durante 3 días, AcOH (2.5 ml), NaB(CN)H ₃ (1 g), 4 h 40°C, rt durante la noche
(c)-6	7	IV.a (1.9 g/1 eq), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (0.65 eq), AcOH (1.3 eq), rt durante la noche, NaB(CN)H ₃ (0.3 eq), rt durante 3 días
(c)-7	12	IV.a (100 g/1 eq), MeOH (1400 ml), rt, NaB(CN)H ₃ (2.19 eq), HCl (1N en MeOH, 1000 ml), 40°C, rt durante la noche
(c)-8	19	IV.a (889 g/1 eq), MeOH (3000 ml), AcOH (400 g), rt-30°C, NaB(CN)H ₃ (1.09 eq), rt durante la noche

Paso (d):

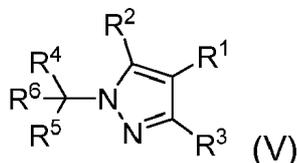
#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
---	---------------------------------------	-------------

ES 2 741 831 T3

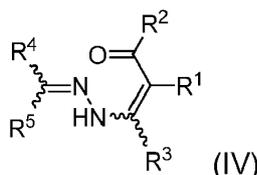
#	Corresponde a la entrada x en tabla D	Condiciones
(d)-1	13	V.a (17 g/1 eq), EtOH (150 ml), NaOH (2M en H ₂ O, 4.49 g/2.3 eq), rt durante la noche, NaOH (2M en H ₂ O, 25 ml), rt 24 h
(d)-2	1	V.a (15.3 g/1 eq), EtOH (80 ml), NaOH (2.5 eq), H ₂ O (40 ml), rt durante la noche
(d)-3	12	V.a (120 g/1 eq), MeOH (1400 ml), NaOH (5.96 eq), H ₂ O (58.54 eq), rt durante la noche
(d)-4	7	V.a (2.15 g/1 eq), EtOH 30 ml), NaOH(2M en H ₂ O, 2.5 eq), 45°C 2.5 h
(d)-5	19	NaOH (10% en H ₂ O, 3 eq), rt, V.a (724 g/1 eq), 1 h 95°C

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de pirazol de la fórmula V, o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



5 que comprende el paso de formación de ciclo de un compuesto carbonílico con insaturación α,β , sustituido con hidrazona de la fórmula IV



haciéndolo reaccionar con un reactivo que comprende un grupo R⁶,

en la que

10 R¹ es seleccionado de H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en la que los átomos de C pueden estar no sustituidos, puede estar parcial o completamente halogenado o puede ser sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

15 OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ y arilo, en la que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x;

R² es seleccionado de H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en el que los átomos de C pueden ser no sustituidos, pueden estar parcial o completamente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

20 C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ y arilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x; y

R³ es seleccionado de H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, pueden estar parcial o totalmente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

25 OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ y arilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x;

y en el que

30 R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente uno de otro de H, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, pueden estar parcial o totalmente halogenados o pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes;

haloalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₄- alquilo C₁-C₁₀, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, o estar parcial o totalmente sustituidos por sustituyentes R^y idénticos o diferentes;

35 C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, C(Y)NRⁱNR^eR^f, alquilenilo C₁-C₅-OR^a, alquilenilo C₁-C₅-CN, alquilenilo C₁-C₅-C(Y)OR^c, alquilenilo C₁-C₅-NR^eR^f, alquilenilo C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, alquilenilo C₁-C₅-S(O)_mR^d, alquilenilo C₁-C₅-S(O)_mNR^eR^f, alquilenilo C₁-C₅-NRⁱNR^eR^f;

heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, hetarilo, arilo, heterociclil-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₀ - alquilo C₁-C₅, cicloalquenilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₅, hetaril-alquilo C₁-C₅, aril-alquilo C₁-C₅, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y

idénticos o diferentes;

grupos -D-E, en los que

D es un enlace directo, alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cuyas cadenas de carbono pueden estar parcial o completamente sustituidas por Rⁿ, y

- 5 E es un carbo- o heterociclo no aromático con 3 a 12 miembros, que puede contener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyo carbo- o heterociclo puede estar parcial o completamente sustituido por Rⁿ;

y

grupos -A-SO_m-G, en los que

- 10 A es alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en el que los átomos de C pueden estar no sustituidos, o parcial o totalmente sustituidos por R^p, y

G es haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ el cual puede estar halogenado;

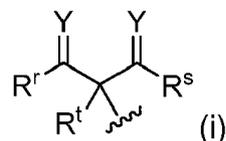
o

- 15 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbo- o heterociclo no aromático con 3 a 12 miembros, cuyo heterociclo puede contener 1, 2, 3, 4, o 5 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, y cuyo carbo- o heterociclo puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l;

y en el que

- 20 R⁶ es seleccionado de H, CN, fluoroalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, cicloalquilenilo C₃-C₆, cicloalquilenilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₂, arilo, aril-alquilo C₁-C₂, hetarilo, hetaril-alquilo C₁-C₂, en el que las cadenas de carbono o unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas, parcial o completamente sustituidas por sustituyentes R^x idénticos o diferentes; OR^a, SR^a, NR^eR^f, y

grupos de general la fórmula (i)



- 25 y en el que

- 30 R^a, R^b son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilenilo C₃-C₆, cicloalquilenilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilenilo C₃-C₆, alquilenilo C₂-C₄, haloalquilenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

- 35 R^c es seleccionado de H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ metilo, C₃-C₁₀-halocicloalquilo, cicloalquilenilo C₃-C₆, cicloalquilenilo C₃-C₆ metilo, halocicloalquilenilo C₃-C₆, alquilenilo C₂-C₁₀, haloalquilenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo en los seis últimos radicales mencionados puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o

- 40 R^c junto con el grupo C(Y)O forma una sal [C(Y)O]⁻NR₄⁺, [C(Y)O]⁻M_a⁺ o [C(Y)O]^{-1/2}M_{ea}²⁺, en las que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo, y en el que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄;

R^d es seleccionado de alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilenilo C₃-C₆, cicloalquilenil C₃-C₆ metilo, halocicloalquilenilo C₃-C₆, alquilenilo C₂-C₄, haloalquilenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo,

aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

5 R^e, R^f son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenil C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ carbonilo, haloalquil C₁-C₄ carbonilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo, heterocicilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, heterocicilil carbonilo, heterocicilil-C₁-C₄-sulfonilo, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, hetarilo, hetarilcarbonilo, hetarilsulfonilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o

15 R^e y R^f junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede ser sustituido por otro heteroátomo que es seleccionado de O, S y N como un átomo que es miembro del anillo y en el que el heterociclo puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

20 R^g, R^h son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterocicilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

25 Rⁱ es seleccionado de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆ metilo, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenil C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo arilo puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que son seleccionados independientemente uno de otro de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

30 R^j es halógeno, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, haloalcoxi C₁-C₁₀, benciloxi, S(O)_mR^k, cicloalquilo C₃-C₆, o un heterociclo con 3 a 6 miembros, que puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyos grupos R^j son no sustituidos o parcial o completamente sustituidos por R^m, y en el que dos grupos R^j conectados al mismo átomo o átomos adyacentes de anillo pueden juntos formar un carbo- o heterociclo con 3 a 6 miembros, cuyo heterociclo puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyos ciclos pueden estar parcial o totalmente sustituidos por radicales R^m;

35 R^k es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆, cuyo ciclo puede estar parcial o totalmente sustituido por R^l;

R^l es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄ carbonilo, o alcoxi C₁-C₄ carbonilo;

R^m es halógeno, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o S(O)_mR^k;

40 Rⁿ es halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilideno C₁-C₄, o S(O)_mR^o, dos grupos Rⁿ adyacentes pueden formar junto con los átomos a los cuales están unidos un carbo- o heterociclo con 3 a 8 miembros, que puede contener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyas unidades estructurales Rⁿ cíclicas pueden ser sustituidas por halógeno, R^o, o R^l;

45 R^o es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o alcoxi C₁-C₄;

R^p es halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₂, o dos grupos R^p pueden formar juntos un anillo carbo- o heterocíclico con 3 a 6 miembros, cuyo heterociclo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N-R^l, O, y S, en el que S puede estar oxidado, cuyo anillo carbo- o heterocíclico es no sustituido o parcial o completamente sustituido por grupos R^q;

50 R^q es halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄;

R^r y R^s son seleccionados independientemente uno de otro de R^b, OR^{c1}, y NR^gR^h;

R^{c1} es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀ metilo, C₃-C₁₀-halocicloalquilo, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenil C₃-C₆ metilo, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en el que el anillo en los últimos seis radicales mencionados puede ser no sustituido o puede ser sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes que, independientemente uno de otro, son seleccionados de halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R^t es H o R^a;

R^x es halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, alquilenilo C₁-C₅-NHC(O)OR^c, alquil C₁-C₁₀ carbonilo, haloalquilo C₁-C₄ carbonilo, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, haloalcoxi C₁-C₄ carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo con 5 a 7 miembros, hetarilo con 5 o 6 miembros, arilo, cicloalcoxi C₃-C₆, heterociciloxi con 3 a 6 miembros, o ariloxi, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 radicales R^y; y

R^y es seleccionado de halógeno, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, benciloximetilo, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, alquil C₁-C₄ carbonilo, haloalquil C₁-C₄ carbonilo, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, haloalcoxi C₁-C₄ carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄;

y en el que

Y es O o S;

Y¹ es O, S, o N-R^{1a};

R^{1a} es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₂, arilo, o hetarilo; y

M es 0, 1 o 2.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, o hetarilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R_y y R_x;

en el que R^c es H, alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄, o en el que R^c junto con el grupo C(Y)O forma una sal [C(Y)O]-NH₄⁺, [C(Y)O]-M_a⁺ o [C(Y)O]^{-1/2}M_{ea}²⁺, en la que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo;

en el que R^d es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o hetarilo;

en el que Y es O; y

en el que Y¹ es O o NR^{1a}, en el que R^{1a} es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o hetarilo;

y en el que preferiblemente

R¹ es CN, C(Y)OR^c,

en el que Y es O, y R^c es alquilo C₁-C₄ o bencilo.

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R² es alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, o hetarilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden estar no sustituidas o pueden estar sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x,

y en el que preferiblemente

R² es alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, o puede estar parcial o completamente halogenado.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R³ es H, alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, o hetarilo, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o pueden ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x;

5 y en el que preferiblemente

R³ es H.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² y R³ son diferentes uno de otro.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

10 R⁴ es seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y

cicloalquilo C₃-C₁₀, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y idénticos o diferentes; y

15 R⁵ es seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y

cicloalquilo C₃-C₁₀, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^y idénticos o diferentes;

y en el que preferiblemente

20 R⁴ es seleccionado de alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

cicloalquilo C₃-C₆, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂; y

25 R⁵ es seleccionado de alquilo C₁-C₄, el cual puede ser no sustituido, puede estar parcial o completamente halogenado, o puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, en el que R^x es seleccionado de CN y C(O)NH₂, y

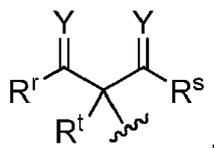
cicloalquilo C₃-C₆, el cual puede ser no sustituido o puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^y idénticos o diferentes, en el que R^y es seleccionado de halógeno, CN y C(O)NH₂;

30 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el reactivo que comprende el grupo R⁶ es

(i) un agente reductor, en el que R⁶ es H,

35 (ii) un reactivo organometálico, en el que R⁶ es seleccionado de fluoroalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, heterociclilo, heterociclilo-alquilo C₁-C₂, arilo, aril-C₁-C₂-alquilo, hetarilo, hetaril-alquilo C₁-C₂, en el que las cadenas de carbono o unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas, parcial o completamente sustituidas por sustituyentes R^x idénticos o diferentes, o

(iii) un reactivo nucleofílico de la fórmula H-R⁶, M_a⁺R⁶⁻ o ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, en el que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo, y en el que R⁶ es seleccionado de CN, OR^a, SR^a, NR^eR^f, y grupos de la fórmula general (i)



40 en la que R^a, R^e, R^f, R^r, R^s y R^t son como se definió anteriormente;

y en el que el agente reductor (i) es preferiblemente seleccionado de

(ia) donadores de hidruro iónico seleccionados del grupo que consiste en hidruros complejos de boro y aluminio,

(ib) donadores de hidruro no iónico seleccionados del grupo que consiste en dihidrógeno, el cual es usado de modo particular preferiblemente en combinación con un catalizador de metal, éster de Hantzsch, 1,4-dihidrobenceno, isopropanol, ácido fórmico, y formiato de amonio, y

- 5 (ic) donadores de electrones, que son usados en combinación con protones, en el que los electrones son donados por un cátodo o un metal seleccionados de Li, Na, K, Mg, Zn, Fe, y Al;

y en el que el reactivo organometálico (ii) preferiblemente comprende Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn, o In como metal, y es de modo particular preferiblemente trimetil(trifluorometil)silano;

- 10 en el que el reactivo (iii) nucleofílico es preferiblemente seleccionado de cianuro de sodio, cianuro de potasio y cianuro de hidrógeno.

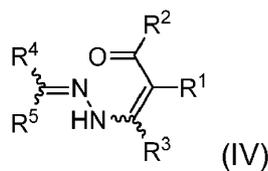
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

R⁶ es seleccionado de H, CN, y fluoroalquilo C₁-C₂;

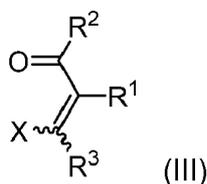
en el que preferiblemente

R⁶ es H.

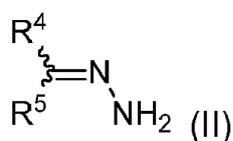
- 15 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además el paso de preparación del compuesto carbonílico con insaturación α,β, sustituido con hidrazona de la fórmula IV



por reacción de un compuesto carbonílico con insaturación α,β de la fórmula III



- 20 con un compuesto de hidrazona de la fórmula II



en el que

X es un grupo saliente

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió en las reivindicaciones 1 a 7.

- 25 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que

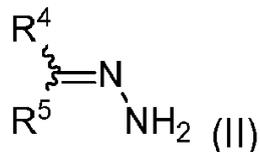
X es halógeno, OH, C₁-C₁₀-alcoxi, cicloalcoxi C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)O-, alquil C₁-C₁₀-S(O)₂O-, haloalquil C₁-C₁₀-S(O)₂O-, fenil-S(O)₂O-, toluil-S(O)₂O-, (alquiloxi C₁-C₁₀)₂P(O)O-, alquil C₁-C₁₀ tio, cicloalquil C₃-C₁₀ tio, alquil C₁-C₁₀-C(O)S-, NH₂, alquilo C₁-C₁₀ amino, dialquil C₁-C₁₀-amino, morfolino, N-metilpiperazino o aza-cicloalquilo C₃-C₁₀;

y en el que preferiblemente

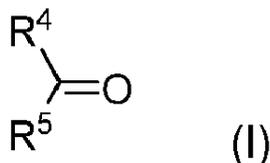
- 30 X es halógeno, alcoxi C₁-C₄, dialquil C₁-C₄ amino, morfolino, N-metilpiperazino o aza- cicloalquilo C₅-C₆.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que comprende además el paso de preparación del

compuesto de hidrazona de la fórmula II



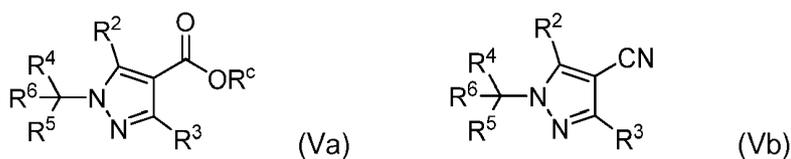
mediante reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula I



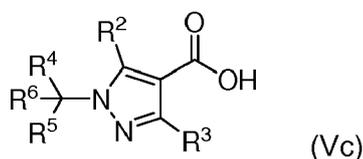
5 con hidracina o una sal de la misma,

en el que R^4 y R^5 son como se definió en las reivindicaciones 1, 6 y 7.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto de la fórmula V es un compuesto de la fórmula Va o Vb



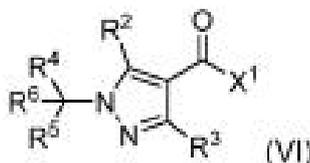
10 y en el que el proceso comprende además el paso de conversión del compuesto de la fórmula Va o Vb hasta un compuesto de la fórmula Vc



en el que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en las reivindicaciones 1, 3 a 7 y 9; y

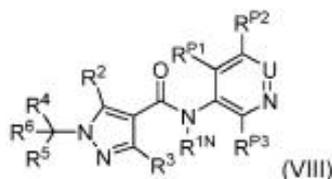
en el que R^c en la fórmula Va es alquilo C_1 - C_4 o aril-alquilo C_1 - C_4 .

15 13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 12, en el que el proceso comprende además el paso de conversión de un compuesto de la fórmula Vc en un compuesto de la fórmula VI

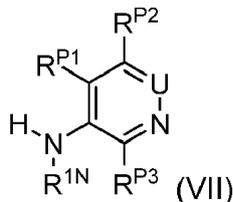


20 en el que X^1 es un grupo saliente, el cual es preferiblemente seleccionado de halógeno, N_3 , p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y es de modo particular preferiblemente cloro, y en el que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en las reivindicaciones 1, 3 a 7 y 9.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el proceso comprende además el paso de conversión del compuesto de la fórmula VI en un compuesto de la fórmula VIII



mediante reacción del compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII



en el que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió en la reivindicaciones 1, 3 a 7 y 9, y en el que

5 U es N o CRU;

R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}, y RU son seleccionados independientemente uno de otro de H, halógeno, alquilo C₁-C₄, C₁-C₃-haloalquilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ tio, haloalquil C₁-C₃-tio, alquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, haloalquil C₁-C₃-sulfonilo, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; y

10 R^{1N} es H, CN, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, halocicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₃-C₁₀, alquileno C₁-C₅-CN, OR^a, alquileno C₁-C₅-OR³, C(Y)R^b, alquileno C₁-C₅-C(Y)R^b, C(Y)OR^c, alquileno C₁-C₅-C(Y)OR^c, S(O)₂R^d, NR^eR^f, alquileno C₁-C₅-NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, alquileno C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, S(O)mNR^eR^f, C(Y)NRⁱNR^eR^f, alquileno C₁-C₅-S(O)₂R^d, alquileno C₁-C₅-S(O)mNR^eR^f, alquileno C₁-C₅-C(Y)NRⁱNR^eR^f, arilo, heterociclilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₅, cicloalquil C₃-C₁₀ - alquilo C₁-C₅, heterociclil-C₁-C₅-alquilo o hetaril-alquilo C₁-C₅, en el que las unidades estructurales cíclicas pueden ser no sustituidas o puede ser sustituidas por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x.

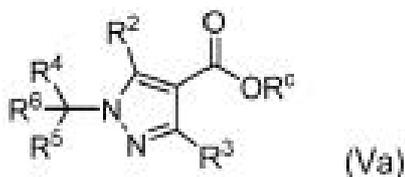
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que

U es N o CH;

20 R^{P1}, R^{P2}, R^{P3} son H; y

R^{1N} es H, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂-alquilo-C₁-C₂.

16. Un compuesto de la fórmula Va o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



en el que

25 R² es CH₃, R³ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R₂ es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R₂ es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H⁴, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R₂ es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H⁴, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R₂ es CH₃, R₃ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

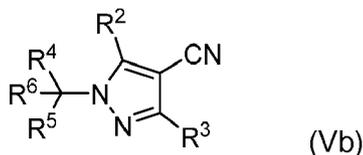
30 y en el que

R^c es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄, o en el que R_c junto con el grupo C(O)O forma una sal [C(O)O]⁻NR⁴⁺,

$[C(O)O]M_a^+$ o $[C(O)O]^{-1/2}M_{ea}^{2+}$, en el que M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo; y en el que los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno son seleccionados independientemente uno de otro de H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄;

o

- 5 un compuesto de la fórmula Vb o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



en el que

R_2 es CH₃, R_3 es H, R^4 es CH(CH₃)₂, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

R_2 es CH₃, R_3 es H, R^4 es CHFCH₃, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

- 10 R_2 es CH₃, R_3 es H, R^4 es 1-CN-cC₃H₄, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

R_2 es CH₃, R_3 es H, R^4 es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

R_2 es CH₃, R_3 es H, R^4 y R^5 juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R^6 es H.

17. Un compuesto de la fórmula Vc o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



- 15 en el que

R^2 es CH₃, R^3 es H, R^4 es CH(CH₃)₂, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

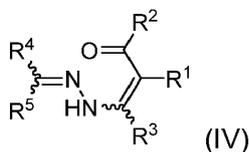
R^2 es CH₃, R^3 es H, R^4 es CHFCH₃, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

R^2 es CH₃, R^3 es H, R^4 es 1-CN-cC₃H₄, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

R^2 es CH₃, R^3 es H, R^4 es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 es CH₃ y R^6 es H; o

- 20 R^2 es CH₃, R^3 es H, R^4 y R^5 juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R^6 es H.

18. Un compuesto de la fórmula IV o una sal, estereoisómero, tautómero u óxido en N de ellos



en el que

R^1 es CN, C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)OCH₂C₆H₅, o COOH;

- 25 R^2 es CH₃, R^3 es H, y

R^4 es CH(CH₃)₂, y R^5 es CH₃; o

R^4 es CHFCH₃, y R^5 es CH₃; o

R^4 es 1-CN-CC₃H₄, y R^5 es CH₃; o

R^4 es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, y R^5 es CH₃; o

R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂.