

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 874**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07C 251/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2017 PCT/EP2017/051524**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2017 WO17133942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2017 E 17701485 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3411360**

54 Título: **Proceso de hidrogenación catalítica para preparar pirazoles**

30 Prioridad:

02.02.2016 EP 16153833

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

25.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLAUBER, ERIC GEORGE;
RACK, MICHAEL;
SOERGEL, SEBASTIAN;
GOCKEL, BIRGIT y
GOETZ, ROLAND**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 795 874 T3

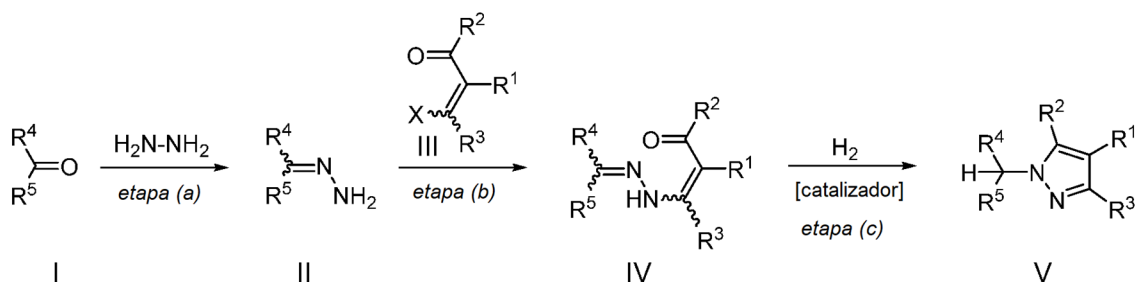
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

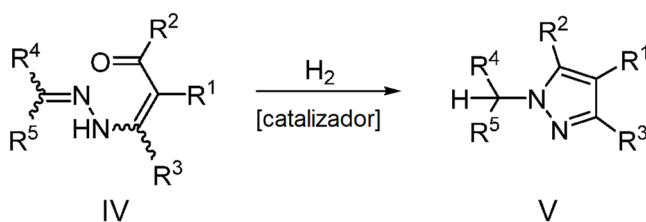
Proceso de hidrogenación catalítica para preparar pirazoles

La presente invención se refiere a un proceso catalítico para preparar pirazoles que comprende la etapa de ciclar compuestos de carbonilo α,β -insaturados sustituidos con hidrazona haciéndolos reaccionar con hidrógeno en una mezcla de reacción que comprende como componentes (a) un catalizador de hidrogenación, (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, (c) un disolvente prótico, y opcionalmente (d) un disolvente aprótico.

A este respecto, la presente invención también cubre la preparación de compuestos de carbonilo α,β -insaturados sustituidos con hidrazona. La preparación de pirazoles puede realizarse de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:

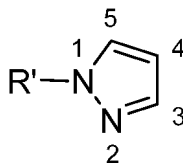


La presente invención se refiere particularmente a la etapa final de ciclar los compuestos de carbonilo α,β -insaturados sustituidos con hidrazona de fórmula IV (también denominados precursores de pirazol IV) en las condiciones de reacción mencionadas anteriormente para proporcionar los compuestos de pirazol deseables de fórmula V.



Los compuestos de pirazol, en particular los derivados del ácido 4-pirazol carboxílico, tal como los ésteres, nitrilos, ácidos y derivados de ácidos activados, son compuestos intermedios versátiles para la preparación de productos químicos finos derivados del pirazol, tal como los compuestos en el campo farmacéutico o agroquímico. En particular, los compuestos son compuestos intermedios versátiles para la preparación de pesticidas derivados de pirazol, tales como los compuestos de 4-pirazol N-(het)arilamida, que se sabe que son particularmente útiles para combatir las plagas de invertebrados (véase el documento WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738 y WO 2010/112177). De particular interés son los compuestos de pirazol y los derivados del ácido 4-pirazol carboxílico, que están sustituidos en un átomo de nitrógeno y opcionalmente también están sustituidos en la posición 3 y/o 5 porque también los pesticidas derivados del pirazol, incluidos los compuestos de 4-pirazol amida mencionados anteriormente a menudo comprenden restos pirazol, que se sustituyen en consecuencia.

Se observa que la numeración de los átomos de un compuesto de pirazol N-sustituido es habitualmente como sigue.



Las posiciones de los sustituyentes se indican con los mismos números. El sustituyente en el átomo de nitrógeno se denomina generalmente como el sustituyente N en lugar del sustituyente en la posición 1, aunque esto también es adecuado. La posición 2, es decir, el segundo átomo de nitrógeno de los compuestos de pirazol N-sustituidos, generalmente no está sustituido. En cambio, las posiciones 3, 4 y 5 pueden estar cada una de ellas sustituidas.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de procesos para la preparación de compuestos de pirazol N-sustituidos.

Un problema particular asociado a la preparación de los compuestos de pirazol N-sustituídos es la regioselectividad, si los sustituyentes están presentes en la posición 3 y/o 5 del anillo de pirazol, en particular, si un sustituyente está presente en la posición 3, pero no en la posición 5, si un sustituyente está presente en la posición 5, pero no en la posición 3, o si hay sustituyentes diferentes en la posición 3 y 5. En consecuencia, existe una necesidad particular de un proceso para preparar regioselectivamente compuestos de pirazol N-sustituídos, que tienen un sustituyente en la posición 3 o en la posición 5 o diferentes sustituyentes en la posición 3 y 5 del anillo de pirazol. En vista de la preparación de compuestos de 4-pirazol N- (het)arilamida como pesticidas, dicho proceso debería ser particularmente adecuado para obtener regioselectivamente derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituído, que tienen un sustituyente en la posición 3 o en la posición 5 o diferentes sustituyentes en la posición 3 y 5 del anillo de pirazol.

Existen principalmente dos procesos conocidos para la preparación de derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 3 y/o 5-sustituídos.

En primer lugar, dichos derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo α,β -insaturado, p.ej., una cetona α,β -insaturada, que contiene un grupo saliente en la posición β , con un derivado de hidrazina, que tiene un sustituyente en uno de los dos átomos de nitrógeno. En vista del hecho de que el derivado de hidrazina sustituido comprende dos grupos amino, que a menudo son muy similares en términos de su reactividad nucleófila, generalmente se obtienen dos regioisómeros del compuesto de pirazol N-sustituído deseable porque el átomo de nitrógeno sustituido o el átomo nitrógeno no sustituido del derivado de hidrazina puede reaccionar. Las reacciones, en donde los derivados de hidrazina sustituídos se usan en forma de sales, ya se han descrito, por ejemplo, en los documentos JP 2007/326784, WO 2010/142628, y WO 2012/019015, y las reacciones, en donde se usan derivados de hidrazina sustituídos mono-protegidos, se han descrito en el documento WO 2012/019015. Sin embargo, el problema de la regioselectividad en términos del patrón de sustitución 3/5 de los derivados del ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituído resultante no se ha podido resolver.

En segundo lugar, los derivados del ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 3 y/o 5-sustituídos, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo α,β -insaturado, p.ej., una cetona α,β -insaturada, que contiene un grupo saliente en la posición β , con hidrazina y a continuación N-alquilando el derivado de pirazol resultante. Debido a la tautomería del compuesto de pirazol, que se obtiene como intermedio, se obtienen generalmente tras la alquilación dos regioisómeros del compuesto de pirazol N-sustituído deseable. Dichas secuencias de reacción se han descrito, por ejemplo, en Heterocycles 2000, 2775, Liebigs Annalen der Chemie 1985, 794, o en el Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 1109.

Un proceso para preparar regioselectivamente ciertos derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 3-sustituídos, pero no 5-sustituídos, se conoce a partir del documento EP 2671873. Dicho proceso se realiza comprendiendo la ciclación de un compuesto de carbonilo α,β -insaturado sustituido por hidrazona bajo irradiación con luz UV.

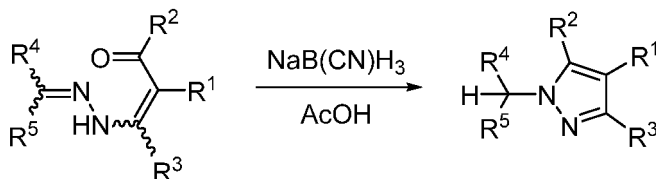
Aunque el proceso proporciona regioselectivamente ciertos derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están solo 3-sustituídos, el proceso es desventajoso porque el proceso funciona solo para ciertos sustituyentes en N y 3, y el grupo imino de la hidrazona es dividido por ciclación, para que el proceso produzca material residual equimolar.

Un proceso para preparar regioselectivamente derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 3-sustituídos o 3 y 5-sustituídos con diferentes sustituyentes, fue publicado por Glorius et al. en Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 7790, y Green Chem. 2012, 14, 2193. Dicho proceso se realiza haciendo reaccionar un compuesto de enamina con un exceso de un compuesto de nitrilo adecuado en presencia de cantidades estequiométricas o catalíticas de cobre.

Aunque el proceso proporciona regioselectivamente derivados de ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 3-sustituídos o 3 y 5-sustituídos con diferentes sustituyentes, el proceso es desventajoso porque tiene que utilizarse un exceso de al menos tres equivalentes del compuesto de nitrilo, de modo que el proceso no es rentable. Además, el proceso no se ha descrito para HCN como compuesto de nitrilo, muy probablemente por el motivo de que el HCN se polimerizaría en las condiciones de reacción, de modo que no tendría lugar una reacción de ciclación con el compuesto de enamina según el esquema de reacción anterior. En consecuencia, los derivados del ácido 4-pirazol carboxílico N-sustituídos, que están 5-sustituídos, pero no 3-sustituídos, obviamente no pueden obtenerse de acuerdo con el proceso descrito por Glorius et al.

En este contexto, se describió un proceso mejorado para la preparación regioselectiva de compuestos de pirazol N-sustituídos en el documento PCT/EP2015/067507. De acuerdo con este proceso, los pirazoles pueden prepararse ciclando compuestos de carbonilo α,β -insaturados sustituídos con hidrazona haciéndolos reaccionar con un determinado reactivo, por ejemplo un agente reductor. De acuerdo con los ejemplos del documento PCT/EP2015/067507, dicho reactivo es preferiblemente cianoborohidruro de sodio, que se hace reaccionar con los

compuestos de carbonilo α,β -insaturados sustituidos con hidrazona en presencia de ácido acético para proporcionar los compuestos de pirazol deseables.



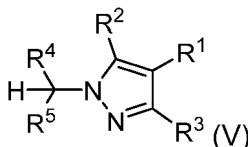
5 Sin embargo, este proceso tiene la desventaja de que el agente reductor debe usarse al menos en cantidades estequiométricas. Además, el agente reductor ejemplificado cianoborohidruro de sodio es altamente tóxico y costoso, por lo que no es adecuado para la aplicación a gran escala. Otra desventaja a este respecto es el tedioso tratamiento con el cianoborohidruro de sodio, especialmente a escala de producción.

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para preparar compuestos de pirazol N-sustituidos. Dependiendo del patrón de sustitución de los compuestos de pirazol, también se desea proporcionar un proceso que sea regioselectivo. Además, se desea que el proceso sea rentable y adecuado para aplicaciones a gran escala. A este respecto, también se desea reducir las reacciones secundarias, de modo que se puedan obtener altos rendimientos de los compuestos de pirazol deseables.

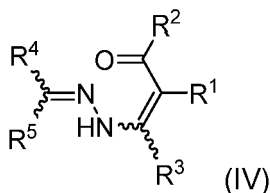
15 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso, que permita la preparación de compuestos de pirazol N-sustituidos a partir de materiales de partida disponibles de forma fácil y económica. En particular, se desea que el proceso se pueda realizar como un procedimiento en una sola etapa, en el que el precursor de pirazol se prepara y a continuación se convierte en el compuesto de pirazol sin purificación previa. En este sentido, también se desea proporcionar una composición que comprenda el precursor de pirazol, que pueda usarse como material de partida para la preparación del compuesto de pirazol.

20 Los objetos subyacentes a la invención se logran mediante el proceso y la composición descritos en detalle en las reivindicaciones y en lo sucesivo.

En particular, en el presente documento se divulga un proceso para preparar un compuesto de pirazol de fórmula V, o una sal, estereoisómero, tautómero o N-óxido del mismo



que comprende la etapa de ciclar un compuesto de carbonilo α,β -insaturado sustituido por hidrazona de fórmula IV



25 haciéndolo reaccionar con hidrógeno, en donde el compuesto de fórmula IV se proporciona en una mezcla de reacción que comprende como componentes:

- 30 (a) un catalizador de hidrogenación;
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis;
 (c) un disolvente prótico; y, opcionalmente
 (d) un disolvente aprótico;

y en donde

35 R^1 se selecciona de H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_{10} , alquenoilo C_2-C_{10} , alquiniilo C_2-C_{10} , en donde los grupos alifáticos no están sustituidos, están parcialmente o totalmente halogenados, o están sustituidos por

- uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^x; OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NRgR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, y arilo, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales R^y y R^x;
- 5 R² se selecciona de H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en donde los grupos alifáticos no están sustituidos, están parcialmente o totalmente halogenados, o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^x; C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ y arilo, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales R^y y R^x; y
- 10 R³ se selecciona de H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en donde los grupos alifáticos no están sustituidos, están parcialmente o totalmente halogenados, o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^x; OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NRgR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, y arilo, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales R^y y R^x;
- 15 y en donde
- R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente el uno del otro entre H, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en donde los grupos alifáticos no están sustituidos, están parcialmente o totalmente halogenados, o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^x; haloalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₁₀, en donde los grupos no están sustituidos, o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^y; C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, C(Y)NRNR^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-NRⁱN-ReR^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 donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^y; grupos D-E, en donde
- 20 D es un enlace directo, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, cuyas cadenas de carbono no están sustituidas o están sustituidas por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes Rⁿ, y E es un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 elementos no aromático, heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-Rⁱ, O y S, en donde S está oxidado o no oxidado, y en donde el carbociclo o heterociclo está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes Rⁿ; y grupos -A-SO_m-G, en donde
- 30 A es alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en donde los grupos alifáticos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^p, y G es haloalquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, cuyos grupos no están sustituidos o están sustituidos por halógeno; o
- 35 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo no aromático de 3 a 12 elementos, heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-Rⁱ, O y S, en donde S está oxidado o no oxidado, y en donde el carbociclo o heterociclo está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes Rⁱ;
- 40 y en donde
- R^a, R^b se seleccionan independientemente el uno del otro entre H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilmetilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo 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 donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 45 R^c se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, halocicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilmetilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₁₀, alquinilo 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 donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o
- 50 R^c junto con los grupos C(Y)O forman una sal [C(Y)O]⁻NR₄⁺, [C(Y)O]⁻M_a⁺ o [C(Y)O]⁻½M_{ea}²⁺, en donde M_a es un metal alcalino y M_{ea} es un metal alcalinotérreo, y en donde los sustituyentes R del átomo de nitrógeno se seleccionan independientemente el uno del otro entre H, alquilo C₁-C₁₀, fenilo y fenil-alquilo C₁-C₄;
- 55 R^d se selecciona entre alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilmetilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo 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 donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre
- 60

- 5 R^e, R^f halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
se seleccionan independientemente el uno del otro entre H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilmetilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, hetarilo, hetarilcarbonilo, hetarilsulfonilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes los cuales, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; o
- 10 R^e y R^f junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 o 6 elementos, saturado o insaturado, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como un átomo elemento del anillo, y en donde el heterociclo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 15 R^g, R^h se seleccionan independientemente el uno del otro entre 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, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 20 R^i se selecciona entre H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, cicloalquenilmetilo C₃-C₆, halocicloalquenilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, arilo, y aril-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo arilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, C(O)NH₂, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 25 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 de 3 a 6 elementos, el cual contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-R^l, O y S, en donde S está oxidado o no está oxidado, cuyos grupos R^j no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^m, y en donde dos grupos R^j conectados al mismo o a átomos del anillo adyacentes pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo de 3 a 6 elementos, heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-R^l, O y S, en donde S está oxidado o no está oxidado, y en donde los grupos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^m;
- 30 R^k es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆, en donde el grupo cíclico no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^l;
- 35 R^l es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, o alcocixarbonilo C₁-C₄;
- 40 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;
- 45 R^n 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; o dos grupos Rⁿ adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 8 elementos, heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-R^l, O y S, en donde S está oxidado o no está oxidado, y en donde los restos Rⁿ cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por halógeno, R^o, o R^l;
- 50 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 juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 elementos, heterociclo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N-R^l, O y S, en donde S está oxidado o no está oxidado, y en donde los grupos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes R^q;
- 55 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^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, alquilcarbonilo C₁-C₁₀, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alcocixarbonilo C₁-C₄, haloalcoxicarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 7 elementos, heteroarilo de 5 o 6 elementos, arilo, cicloalcoxi C₃-C₆, heterocicliloxi o ariloxi de 3 a 6 elementos, en donde los restos cíclicos no están sustituidos o están sustituidos por uno o más radicales R^y idénticos o diferentes; y
- 60 R^y 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, benciloximetilo, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, alquilcarbonilo C₁-C₄, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alcocixarbonilo C₁-C₄, haloalcoxicarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄;
- 65 y en donde

Y es O o S; Y¹ es O, S, o N-R^{1a}; R^{1a} es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo o hetarilo; y m es 0, 1 o 2.

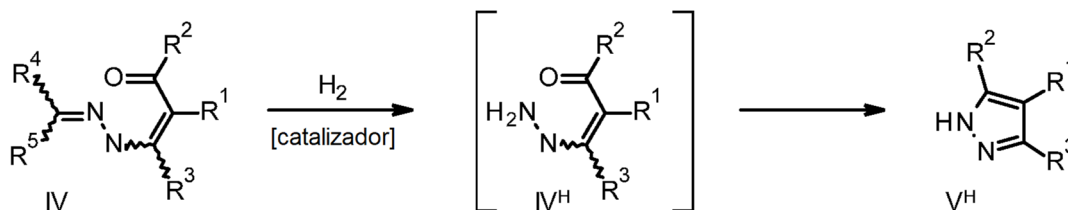
El proceso como se ha definido anteriormente es adecuado para proporcionar una variedad de compuestos de pirazol V N-sustituídos.

5 El proceso también proporciona los compuestos de pirazol V deseables regioselectivamente, lo cual es particularmente relevante, si los compuestos de pirazol V están 3 o 5 sustituidos o sustituidos con diferentes sustituyentes en la posición 3 y 5. La regioselectividad es posible debido al hecho de que las posiciones de los sustituyentes ya están predefinidas en los precursores de pirazol IV, que luego se ciclan para dar los compuestos de pirazol V.

10 El proceso también es rentable y adecuado para aplicaciones a gran escala en vista del hecho de que la reacción de ciclación puede realizarse catalíticamente con hidrógeno como agente reductor barato.

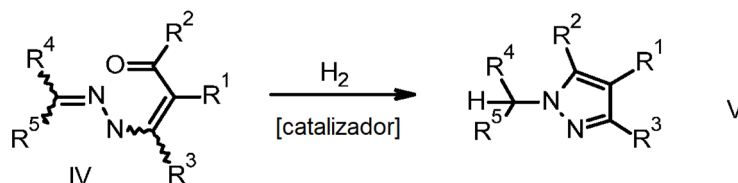
Sin embargo, se ha descubierto que el uso de hidrógeno como agente reductor en presencia de un catalizador de hidrogenación también puede provocar una reacción secundaria no deseable. En particular, se ha observado que el enlace C=N del grupo hidrazona de los precursores de pirazol IV a menudo se reduce por completo antes de la reacción de ciclación. En consecuencia, la siguiente secuencia de reacción tiene lugar dando los NH-pirazoles V^H no deseables a través de los precursores de NH-pirazol IV^H, en lugar de los compuestos de pirazol V N-sustituídos deseables.

15



20 Sorprendentemente, se ha descubierto que esta reacción secundaria no deseable puede reducirse efectivamente, si el precursor de pirazol IV se proporciona en una mezcla de reacción que comprende como componentes no solo un catalizador de hidrogenación, sino también un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y un disolvente prótico. Debido a la presencia del ácido y el disolvente prótico, se puede evitar que el enlace C=N del grupo hidrazona de los precursores de pirazol IV se reduzca completamente antes de la reacción de ciclación. En consecuencia, se elimina en gran medida la secuencia de reacción anterior que da lugar a los NH-pirazoles V^H no deseables a través de los precursores de NH-pirazol IV^H. En cambio, los precursores de pirazol IV se reducen en gran medida solo parcialmente en el enlace C=N y a continuación se ciclan directamente para dar los compuestos de pirazol V N-sustituídos deseables de acuerdo con la siguiente ecuación.

25

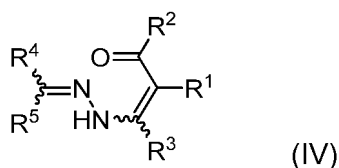


30 Por tanto, se ha descubierto que si la ciclación de los precursores de pirazol IV se realiza de acuerdo con la presente invención, se puede obtener un gran exceso de los compuestos de pirazol N-sustituídos deseables en comparación con los compuestos de NH-pirazol V* no deseables. En consecuencia, se pueden obtener altos rendimientos de los compuestos de pirazol V.

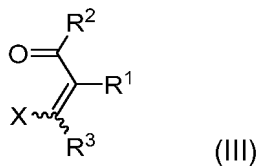
35 En vista de lo anterior, el proceso de la presente invención proporciona la ventaja de que la ciclación de precursores de pirazol IV proporciona regioselectivamente los compuestos de pirazol N-sustituídos deseables con hidrógeno como agente reductor barato y un sistema catalítico, que suprime las reacciones secundarias no deseables en la medida en que pueden obtenerse altos rendimientos de los compuestos de pirazol N-sustituídos deseables.

40 Otra ventaja del proceso de la presente invención es que los precursores de pirazol IV pueden obtenerse a partir de materiales de partida disponibles de forma fácil y económica. En particular, los precursores de pirazol IV se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de hidrazona II (el propio compuesto II se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo I adecuado con hidrazina), con un compuesto de carbonilo α,β-insaturado de fórmula III.

En vista de lo anterior, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso, en donde el compuesto de carbonilo α,β -insaturado sustituido por hidrazona de fórmula IV

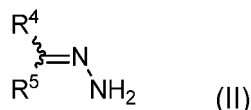


se preparar por reacción de un compuesto de carbonilo α,β -insaturado de fórmula III



5

con un compuesto hidrazona de fórmula II en donde

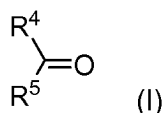


10

X es halógeno, OH, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)O-, alquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, haloalquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, fenil-S(O)₂O-, toлил-S(O)₂O-, (alquiloxi C₁-C₁₀)₂P(O)O-, alquiltio C₁-C₁₀, cicloalquiltio C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)S-, NH₂, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₁₀, morfolino, N-metilpiperazino, o aza-cicloalquilo C₃-C₁₀; y es preferentemente OCH₂CH₃;

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

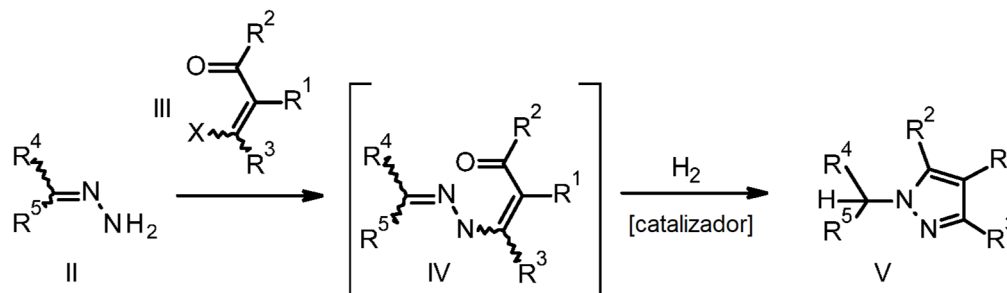
Además, ciertas realizaciones más preferidas de la invención se refieren a un proceso, en donde el compuesto de hidrazona de fórmula II anterior se prepara haciendo reaccionar un compuesto carbonilo de fórmula I



15

con hidrazina o una sal de la misma, en donde R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

En relación con la preparación de los precursores de pirazol IV, sorprendentemente se ha descubierto que no es necesario purificar los precursores de pirazol IV antes de la reacción de ciclación para dar los compuestos de pirazol V, de modo que se produzca una reacción en una sola etapa de acuerdo con la siguiente ecuación.



20

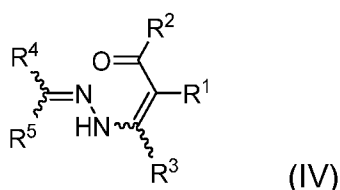
En relación con la reacción de una sola etapa, se ha encontrado que no necesariamente debe eliminarse el disolvente, en donde se prepara el precursor de pirazol IV, incluso si dicho disolvente es un disolvente aprótico. En cambio, puede ser suficiente simplemente agregar un disolvente prótico, preferentemente etanol, antes de la reacción de ciclación. Además, por supuesto, se requiere agregar un catalizador de hidrogenación, que

preferentemente comprende paladio o platino. Además, se puede agregar un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis para aumentar los rendimientos del compuesto de pirazol V.

De particular relevancia en relación con la presente invención son los compuestos de pirazol V y los precursores de pirazol IV, en donde
 5 R¹ es C(O)OCH₂CH₃; R² es CH₃; R³ es H; R⁴ es CH(CH₃)₂; y R⁵ es CH₃.

En relación con la reacción de una sola etapa mencionada anteriormente, la presente invención, por lo tanto, también se refiere a una composición que comprende

(1) un compuesto de fórmula IV



10

en donde

R¹ es C(O)OCH₂CH₃; R² es CH₃; R³ es H; R⁴ es CH(CH₃)₂; y R⁵ es CH₃; y

(2) al menos un componente seleccionado entre

15

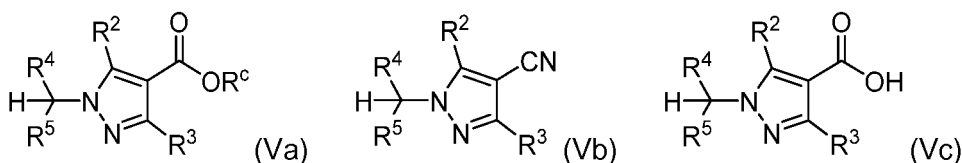
(a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino,

(b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y

(c) etanol.

20

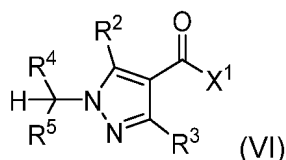
Debe entenderse que los compuestos de pirazol V, que se preparan de acuerdo con el proceso de la presente invención, comprenden preferentemente un sustituyente R¹, que es adecuado para otras reacciones de acoplamiento, en particular reacciones de amidación. Preferentemente, los compuestos de pirazol V se seleccionan entre los compuestos de pirazol Va, Vb o Vc como se representa a continuación, en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido anteriormente, y en donde R^c en la fórmula Va es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄.



25

Ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso, en donde el compuesto de fórmula V es un compuesto de fórmula Va o Vb, y en donde dicho compuesto de fórmula Va o Vb está en una etapa de reacción adicional convertida en un compuesto de fórmula Vc, en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido anteriormente, y en donde R^c en la fórmula Va es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄.

Además, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso, en donde el compuesto de fórmula Vc se convierte en una etapa de reacción adicional en un compuesto de fórmula VI

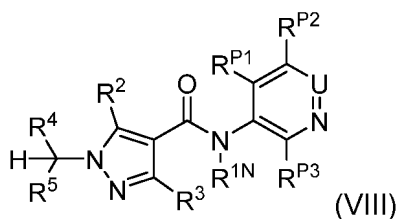


30

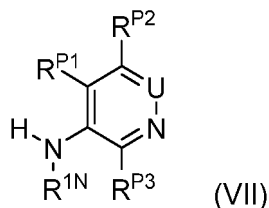
en donde X¹ es un grupo saliente, preferentemente un grupo saliente seleccionado entre ésteres activos, azida y halógenos, particularmente preferentemente p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi o Cl, y en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

35

Además, ciertas realizaciones preferidas de la invención se refieren a un proceso, en donde el compuesto de fórmula VI anterior se convierte en una etapa de reacción adicional en un compuesto de fórmula VIII



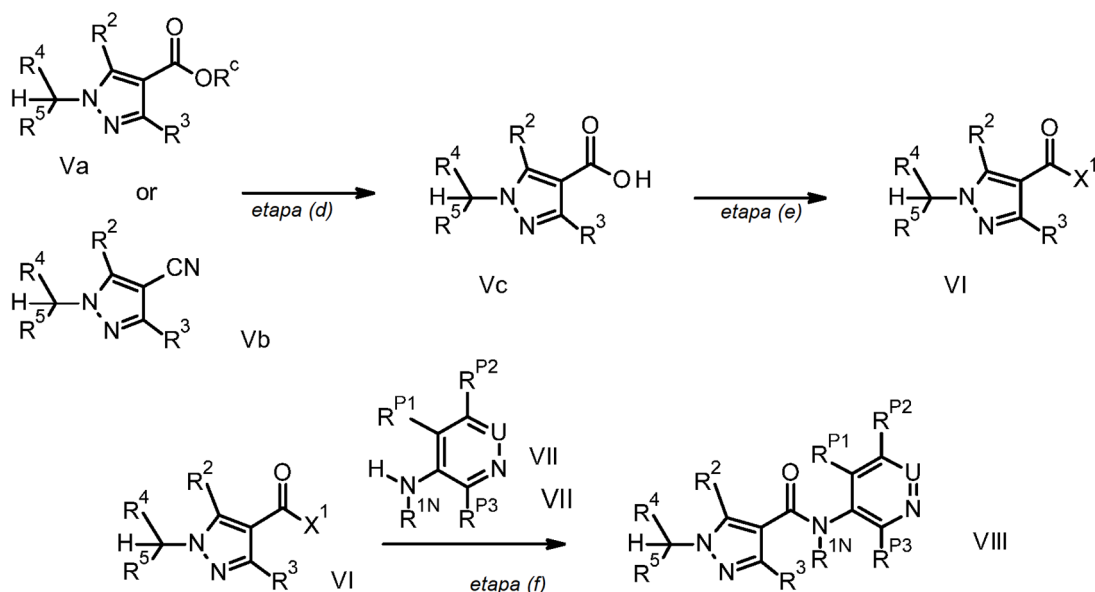
haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula VII



en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido anteriormente, y en donde

- 5 U es N o CR^U;
 R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}, y R^U se seleccionan independientemente uno del otro entre H, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₃, alquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfinilo C₁-C₃, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino 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, 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)NRgR^h, alqueno C₁-C₅-C(Y)NRgR^h, S(O)_mNR^eR^f, C(Y)NRⁱNR^eR^f, alqueno C₁-C₅-S(O)₂R^d, alqueno C₁-C₅-S(O)_mNR^eR^f, alqueno C₁-C₅-C(Y)NRⁱNR^eR^f, arilo, heterocíclico, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₅, heterocíclico-alquilo C₁-C₅ o hetaril-alquilo C₁-C₅, en donde los restos cíclicos pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales R^y y R^x,
- 15
- 20 y en donde preferentemente U es N o CH; R^{P1}, R^{P2}, R^{P3} son H; y R^{1N} es H, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂-alquilo-C₁-C₂.

Por tanto, los compuestos de pirazol Va, Vb y Vc pueden convertirse adicionalmente de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:



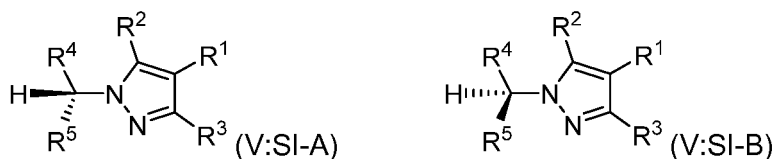
Se pueden encontrar realizaciones adicionales de la presente invención en las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos. Debe entenderse que las características mencionadas anteriormente y las que aún deben ilustrarse a continuación del objeto de la invención se prefieren no solo en la combinación dada respectiva, sino también en otras combinaciones sin abandonar el alcance de la invención.

5 En el contexto de la presente invención, los términos utilizados genéricamente se definen como sigue:
La expresión "compuesto(s) de acuerdo con la invención" en el contexto de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII como se ha definido anteriormente y comprende en lo sucesivo el compuesto(s) como se define en el presente documento, así como estereoisómeros, sales, tautómeros o N-óxidos de los mismos. La expresión "compuesto(s) de la presente invención" debe entenderse como equivalente al término "compuesto(s) de
10 acuerdo con la invención".

Se observa que los compuestos de fórmula IV de la invención también pueden denominarse compuestos de carbonilo α,β -insaturados de fórmula IV o como precursores de pirazol IV o precursores IV. Además, los compuestos de fórmula V, pueden denominarse compuestos de pirazol V o pirazoles V.

15 Los N-óxidos de los compuestos de la presente invención pueden obtenerse solo, si los compuestos contienen un átomo de nitrógeno, que se puede oxidar. Este es principalmente el caso de los compuestos de fórmulas II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, pero no necesariamente el caso de los compuestos de fórmulas I y III. En consecuencia, la expresión "compuesto(s) de acuerdo con la invención" solo cubrirá estereoisómeros, sales y tautómeros de los compuestos de fórmulas I y III, si estos compuestos no contienen un sustituyente de nitrógeno, lo que permitiría la formación de un N-óxido. Los N-óxidos pueden prepararse principalmente por métodos estándar, p.ej., por el método
20 descrito en Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Sin embargo, se prefiere de acuerdo con la invención que los compuestos intermedios I, II, III y IV en la preparación de los compuestos de Fórmula V no están presentes en forma de N-óxidos. Además, si se desea convertir compuestos de fórmula Va o Vb en compuestos de fórmula Vc, o convertir compuestos de fórmula Vc en compuestos de fórmula VI, o convertir compuestos de fórmula VI en compuestos de fórmula VIII, también se prefiere que los compuestos no están presentes en forma de N-óxidos.
25 Por otro lado, en condiciones de reacción adecuadas, no se puede evitar que los N-óxidos se formen al menos como compuestos intermedios.

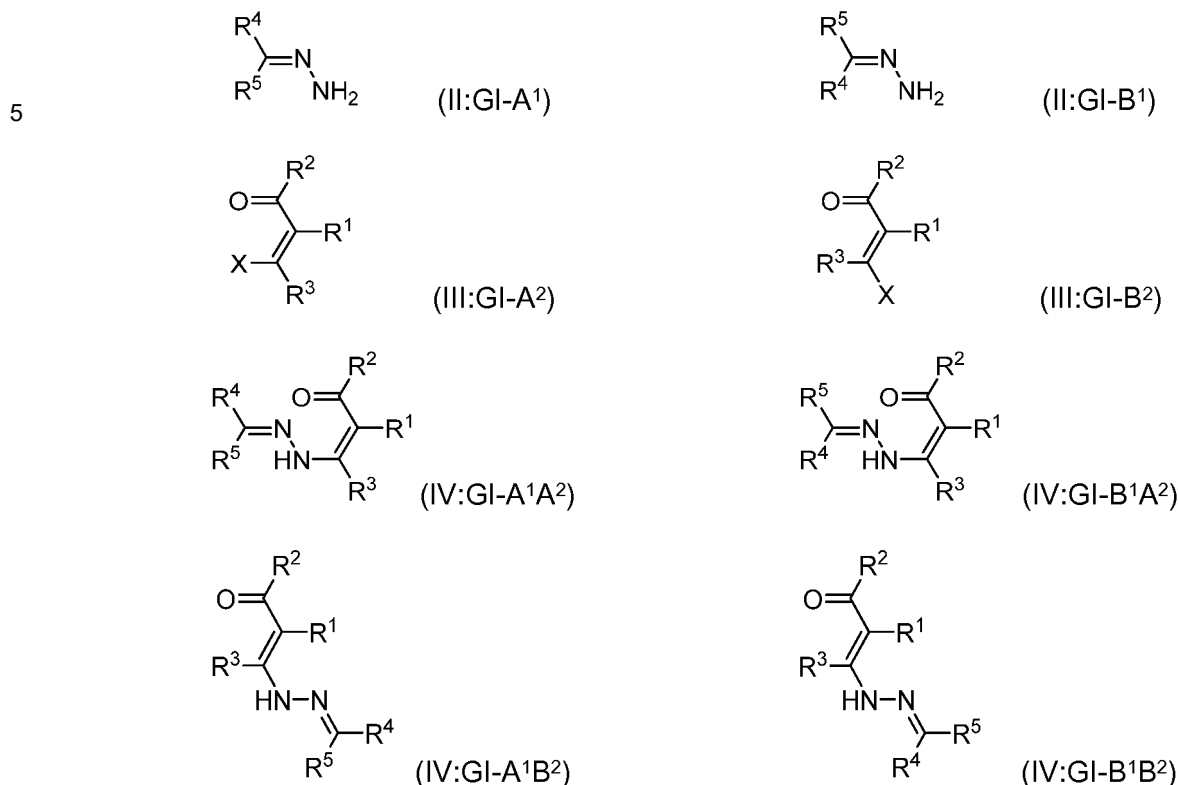
Los estereoisómeros de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII estarán presentes, si los compuestos contienen uno o más centros de quiralidad en los sustituyentes. En este caso, los compuestos estarán presentes en forma de diferentes enantiómeros o diastereómeros, si está presente más de un centro de quiralidad.
30 Los compuestos de la presente invención cubren todos los estereoisómeros posibles, es decir, enantiómeros individuales o diastereómeros, así como mezclas de los mismos. Con respecto a los compuestos de Fórmula V, se observa que también está presente un centro de quiralidad en la fórmula genérica, si los sustituyentes R^4 y R^5 son diferentes de H y diferentes uno del otro. Dicho centro de quiralidad se forma de nuevo cuando los compuestos de fórmula V se preparan a partir de los compuestos de fórmula IV. En particular, el átomo de carbono hibridado sp^2 , al que los sustituyentes R^4 y R^5 están unidos en los compuestos de fórmula IV, pueden ser atacados desde dos lados durante la hidrogenación, de modo que se pueden obtener principalmente dos configuraciones en el átomo de carbono hibridado sp^3 . Los dos posibles estereoisómeros de los compuestos de fórmula V, V:SI-A y V:SI-B, que se pueden obtener de acuerdo con el proceso de acuerdo con la presente invención, se muestran a continuación.



40 Los estereoisómeros análogos también son posibles para los compuestos de fórmula Va, Vb, Vc, VI y VIII. Por tanto, si los sustituyentes R^4 y R^5 son diferentes de H y diferentes uno del otro, de modo que está presente un centro de quiralidad, las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII como se utilizan en el presente documento, están destinadas en cada caso a cubrir dos estereoisómeros análogos a los dos estereoisómeros como se muestra arriba. Por razones de claridad, no se distingue entre los dos estereoisómeros de las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII a lo largo de toda la memoria descriptiva. En su lugar, el grupo $-CR^4R^5H$ se muestra sin ninguna indicación respecto a la estructura tridimensional, pero debe entenderse que las fórmulas genéricas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII en cada caso abarcan ambos posibles estereoisómeros, si el grupo $-CR^4R^5H$ es quiral.
45

Los isómeros geométricos de los compuestos de la presente invención son habitualmente posibles, si los compuestos contienen al menos un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno porque pueden estar presentes los isómeros E y Z de los compuestos. Los compuestos de la presente invención cubren todos los isómeros geométricos posibles, es decir, isómeros E o Z individuales así como mezclas de los mismos. Con respecto a los compuestos de Fórmulas II, III y IV, se observa que un doble enlace carbono-carbono y/o un doble enlace carbono-nitrógeno ya está presente en la fórmula genérica. Como en cada caso los isómeros E y Z están
50

destinados a ser cubiertos, las fórmulas genéricas se representan con líneas onduladas a los sustituyentes, lo que indica que los dos sustituyentes en un átomo de carbono hibridado sp^2 pueden estar presentes en cada posición. Los posibles isómeros E y Z para los compuestos de 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) se muestran a continuación.



10 Por tanto, si los isómeros E y Z son posibles, las fórmulas genéricas II, III y IV como se utilizan en el presente documento están destinadas en cada caso a cubrir todos los isómeros geométricos como se muestran arriba, lo cual está indicado por las líneas onduladas a los sustituyentes en las fórmulas genéricas.

15 Los tautómeros de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros imina-enamina, tautómeros amida-imídicos y similares. Dicha tautomería es posible, por ejemplo, para las fórmulas genéricas I, II, III, IV y VIII (si R^{1N} es H). Dependiendo de los sustituyentes, los cuales se definen para los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, se pueden formar otros tautómeros. Los compuestos de la presente invención cubren todos los tautómeros posibles.

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

30 Los cationes, que provienen de una base, con la que reaccionan los compuestos de la presente invención, son p. ej., cationes de metal alcalino M_a⁺, cationes de metal alcalinotérreo M_{ea}²⁺ o cationes amonio NR₄⁺, en donde los metales alcalinos son preferentemente sodio, potasio o litio y los cationes de metales alcalinotérreos son preferentemente magnesio o calcio, y en donde los sustituyentes R del catión amonio NR₄⁺ se seleccionan preferentemente independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₀, fenil y fenil-alquilo C₁-C₂.

Los aniones, que provienen de un ácido, con los cuales han reaccionado los compuestos de la presente invención, son p. ej. cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato y los aniones de ácidos alcanóicos C₁-C₄,

preferentemente formiato, acetato, propionato y butirato.

Los compuestos de la invención pueden estar en 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 diferentes formas cristalinas de los respectivos compuestos, así como sus sales amorfas o cristalinas.

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los elementos individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

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

El término "alquilo" como se utiliza en el presente documento y los restos alquilo de alquilamino, alquilcarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y alcoxisulfonilo indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, *terc*-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.

El término "haloalquilo" como se utiliza en el presente documento y en los restos haloalquilo de haloalquilcarbonilo, haloalcoxycarbonilo, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo, indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo están parcialmente o totalmente sustituidos con átomos de halógeno. Restos de haloalquilo preferidos se seleccionan entre haloalquilo C_1-C_4 , más preferentemente entre haloalquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_2 , en particular entre fluoroalquilo C_1-C_2 , tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "alcoxi" como se utiliza en el presente documento indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que está unido mediante un átomo de oxígeno y tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, *terc*-butiloxi, y similares.

El término "alcoxialquilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a alquilo que comprende habitualmente de 1 a 10, frecuentemente de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono, en donde 1 átomo de carbono está sustituido por un radical alcoxi que comprende habitualmente de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos son CH_2OCH_3 , $CH_2-OC_2H_5$, 2-(metoxi)etil, y 2-(etoxi)etil.

El término "haloalcoxi" como se utiliza en el presente documento indica en cada caso un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo están parcialmente o totalmente sustituidos con átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Los restos haloalcoxi preferidos incluyen haloalcoxi C_1-C_4 , en particular fluoroalcoxi C_1-C_2 , tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "alquiltio" (alquilsulfanilo: alquil-S) como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (= alquiltio C_1-C_4), más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, que se une a través de un átomo de azufre. El término "haloalquiltio" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquiltio como se menciona anteriormente en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "alquilsulfinilo" (alquilsulfoxilo: alquilo $C_1-C_6-S(=O)-$), como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada (como se ha mencionado anteriormente) que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (= alquilsulfinilo C_1-C_4), más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono unidos a través del átomo de azufre del grupo sulfinilo a cualquier posición en el grupo alquilo.

El término "haloalquilsulfinilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilsulfinilo como se

ha mencionado anteriormente en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con flúor, cloro, bromo y/o yodo.

5 El término "alquilsulfonilo" (alquil-S(=O)₂-) como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (= alquilsulfonilo C₁-C₄), preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, que está unido mediante el átomo de azufre del grupo sulfonilo a cualquier posición en el grupo alquilo.

El término "haloalquilsulfonilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se ha mencionado anteriormente en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con flúor, cloro, bromo y/o yodo.

10 El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O) al resto de la molécula.

El término "haloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo como se ha definido anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con flúor, cloro, bromo y/o yodo.

15 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "haloalcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo como se ha mencionado anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con flúor, cloro, bromo y/o yodo.

20 El término "alquenilo" como se utiliza en el presente documento indica en cada caso un radical hidrocarbonado monoinsaturado que tiene habitualmente de 2 a 10, frecuentemente de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, alilo(2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo y similares.

25 El término "haloalquenilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con átomos de halógeno.

El término "alquinilo" como se utiliza en el presente documento indica en cada caso un radical hidrocarbonado monoinsaturado que tiene habitualmente de 2 a 10, frecuentemente de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propargil(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.

30 El término "haloalquinilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno están parcialmente o totalmente sustituidos con átomos de halógeno.

35 El término "cicloalquilo" como se utiliza en el presente documento y en los restos cicloalquilo de cicloalcoxi y cicloalquiltio indica en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene generalmente de 3 a 10 o de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo y ciclodecilo o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 El término "halocicloalquilo" como se utiliza en el presente documento y en los restos halocicloalquilo de halocicloalcoxi y halocicloalquiltio indica en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene generalmente de 3 a 10 átomos de C o de 3 a 6 átomos de C, en donde al menos uno, p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de hidrógeno, se reemplazan por halógeno, en particular por flúor o cloro. Los ejemplos son 1- y 2-fluorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-difluorociclopropilo, 1,2,2-trifluorociclopropilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropilo, 1- y 2-clorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-diclorociclopropilo, 1,2,2-triclorociclopropilo, 2,2,3,3-tetraclorociclopropilo, 1-,2- y 3-fluorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-difluorociclopentilo, 1-, 2- y 3-clorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-diclorociclopentilo y similares.

45 El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "halocicloalcoxi" se refiere a un grupo halocicloalquilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "cicloalquiltio" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de azufre al resto de la molécula.

El término "halocicloalquiltio" se refiere a un grupo halocicloalquilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de azufre al resto de la molécula.

- 5 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente el cual está unido mediante un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= cicloalquilmetilo), al resto de la molécula.

10 El término "cicloalquenilo" como se usa en el presente documento y en los restos cicloalquenilo de cicloalqueniloxi y cicloalqueniltio indica en cada caso un radical no aromático monocíclico monoinsaturado que tiene habitualmente de 3 a 10, p. ej. 3 o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, cicloheptilo o ciclooctenilo.

15 El término "halocicloalquenilo" como se utiliza en el presente documento y en los restos halocicloalquenilo de halocicloalqueniloxi y halocicloalqueniltio indica en cada caso un radical no aromático monocíclico monoinsaturado que tiene habitualmente de 3 a 10, p. ej. 3 o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, en donde al menos uno, p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de hidrógeno, se reemplazan por halógeno, en particular por flúor o cloro. Los ejemplos son 3,3-difluorociclopropen-1-ilo y 3,3-diclorociclopropen-1-ilo.

El término "cicloalqueniloxi" se refiere a un grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

20 El término "halocicloalqueniloxi" se refiere a un grupo halocicloalquenilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "cicloalqueniltio" se refiere a un grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de azufre al resto de la molécula.

El término "halocicloalqueniltio" se refiere a un grupo halocicloalquenilo como se ha definido anteriormente, el cual está unido a través de un átomo de azufre al resto de la molécula.

- 25 El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente el cual está unido mediante 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.

30 El término "carbociclo" o "carbociclilo" incluye en general un anillo monocíclico de 3 a 12 elementos, preferentemente de 3 a 8 elementos o de 5 a 8 elementos, más preferentemente de 5 o 6 elementos, que comprende de 3 a 12, preferentemente de 3 a 8 o de 5 a 8, más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono. Preferentemente, el término "carbociclo" abarca grupos cicloalquilo y cicloalquenilo como se ha definido anteriormente.

35 El término "heterocicloalquilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos saturados monocíclicos de 3 a 8 elementos, en particular de 6 elementos. Los radicales no aromáticos heterocíclicos generalmente comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como elemento del anillo, donde los átomos de S como elementos del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂.

El término "heterocicloalquenilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos monoinsaturados monocíclicos de 3 a 8 elementos, en particular de 6 elementos. Los radicales no aromáticos heterocíclicos generalmente comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como elemento del anillo, donde los átomos de S como elementos del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂.

40 El término "heterociclo" o "heterociclilo" incluye en general radicales no aromáticos heterocíclicos monocíclicos de 3 a 12 elementos, preferentemente de 3 a 8 elementos o de 5 a 8 elementos, más preferentemente 5 o 6 elementos, en particular de 6 elementos. Los radicales no aromáticos heterocíclicos habitualmente comprenden 1, 2, 3, 4, o 5, preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como elemento del anillo, donde los átomos de S como elementos del anillo pueden estar presentes como S, SO o SO₂. Los ejemplos de radicales heterocíclicos de 5 o 6 elementos comprenden anillos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, tales como oxinarilo, oxetanilo, tietanilo, tietanilo-S-óxido (S-oxotietanilo), tietanilo-S-dióxido (S-dioxotietanilo), pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, S-oxotiolanilo, S-dioxotiolanilo, dihidrotienilo, S-oxodihidrotienilo, S-dioxodihidrotienilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, 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. Los

ejemplos del anillo heterocíclico también comprenden 1 o 2 grupos carbonilo como elementos 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 mono-, bi- o tricíclicos que tienen generalmente de 6 a 14, preferentemente 6, 10 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Fenilo es preferido como grupo arilo.

El término "hetarilo" incluye radicales heteroaromáticos de 5 o 6 elementos que comprenden como elementos del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 elementos 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, 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, p. ej. 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, p. ej. 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, p. ej. 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" también incluye radicales heteroaromáticos de 8 a 10 elementos bicíclicos que comprenden como elementos del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde un anillo heteroaromático de 5 o 6 elementos está fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 elementos. Los ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 elementos fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 elementos incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, pirido[3,2-d]pirimidil o piridoimidazolilo y similares. Estos radicales hetarilo fusionados pueden estar unidos al resto de la molécula mediante un átomo del anillo del anillo heteroaromático de 5 o 6 elementos o mediante un átomo de carbono del resto fenilo fusionado.

Los términos "heterociclioxi", "hetariloxi", "ariloxi" y "fenoxi" se refiere a heterocicliilo, hetarilo y arilo como se ha definido anteriormente y fenilo, los cuales están unidos mediante un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

Los términos "heterocicliilsulfonilo", "hetarilsulfonilo", "arilsulfonilo" y "fenilsulfonilo" se refieren a heterocicliilo, hetarilo y arilo como se ha definido anteriormente y fenilo, respectivamente, los cuales están unidos mediante el átomo de azufre de un grupo sulfonilo al resto de la molécula.

Los términos "heterocicliilcarbonilo", "hetarilcarbonilo", "arilcarbonilo" y "fenilcarbonilo" se refieren a heterocicliilo, hetarilo y arilo como se ha definido anteriormente y fenilo, respectivamente, los cuales están unidos a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O) al resto de la molécula.

Los términos "heterocicliilalquilo" y "hetarilalquilo" se refiere a heterocicliilo o hetarilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente los cuales están unidos mediante un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= heterocicliilmetilo o hetarilmetilo, respectivamente), al resto de la molécula.

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

El término "arilalcoxi" y "benciloxi" se refiere a arilalquilo como se ha definido anteriormente y fenil-Ci-alquilo, respectivamente, los cuales están unidos mediante un átomo de oxígeno, al resto de la molécula.

Los términos "alquileno", "cicloalquileno", "heterocicloalquileno", "alquenileno", "cicloalquenileno", "heterocicloalquenileno" y "alquinileno" se refieren a alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo y alquinilo como se ha definido anteriormente, respectivamente, los cuales están unidos al resto de la molécula, mediante dos átomos, preferentemente mediante dos átomos de carbono, del respectivo grupo, de modo que representan un enlazador entre dos restos de la molécula.

La expresión "resto cíclico" se puede referir a cualquier grupo cíclico, los cuales están presentes en los compuestos de la presente invención, y los cuales son como se ha definido anteriormente, p. ej. cicloalquilo, cicloalquenilo, carbociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterociclo, arilo, hetarilo y similares.

Las observaciones hechas a continuación sobre realizaciones preferidas de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII, se prefieren por sí mismas, así como preferentemente en combinación entre sí, así como en combinación con las preferencias con respecto a las etapas del proceso de la invención.

En vista del hecho de que los compuestos de fórmula V de la presente invención pueden obtenerse de acuerdo con

5 la secuencia que comprende las etapas (a) I -> II, (b) II + III -> IV, y (c) IV -> V como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo, y en vista del hecho de que los compuestos de fórmula V, si se proporcionan p. ej. como compuestos de fórmula Va y Vb, pueden convertirse además de acuerdo con la secuencia que comprende las etapas (d) Va o Vb -> Vc, (e) Vc -> VI, y (f) VI + VII -> VIII como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo, los sustituyentes, los cuales son preferidos para los compuestos de fórmula V también serán preferidos para sus precursores I, II, III y IV, siempre que los sustituyentes estén presentes, y los mismos sustituyentes también se preferirán para los compuestos, los cuales se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula Va, Vb y Vc, es decir, los compuestos de fórmula I y VIII, siempre que los sustituyentes estén presentes.

10 Por lo tanto, las siguientes preferencias respecto a los sustituyentes no solo se refieren a los compuestos de fórmula V, sino también a los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI, VII y VIII si están presentes. En particular, los significados del sustituyente preferido se refieren a los compuestos de fórmula IV y V como se usa en la etapa (c) esencial del proceso de la invención, el cual se describe con detalle más adelante.

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

15 En la invención, R¹ es C(Y)OR^c, en donde Y es O y R^c es alquilo C₁-C₄ o bencilo. A este respecto, R^c es preferentemente etilo, *terc*-butilo, o bencilo, y más preferentemente etilo o *terc*-butilo. En una realización particularmente preferida, R¹ es C(O)OCH₂CH₃.

El sustituyente R² está presente en la posición 5 del anillo de pirazol de los compuestos de fórmulas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII. Además, el sustituyente R² está presente en los precursores III y IV de los compuestos de fórmula V.

20 En la invención R² es CH₃, o fluorometilo, y particularmente preferido es que R² sea CH₃, CF₂H o CF₃.

En una realización particularmente preferida, R² es CH₃.

El sustituyente R³ está presente en la posición 3 del anillo de pirazol de los compuestos de fórmulas V, Va, Vb, Vc, VI y VIII. Además, el sustituyente R³ está presente en los precursores III y IV de los compuestos de fórmula V.

En la invención R³ es H.

25 Como ya se indicó anteriormente, el proceso de acuerdo con la presente invención es particularmente ventajoso respecto a la regioselectividad para la preparación de los compuestos de pirazol N-sustituídos, los cuales están sustituidos.

Por ejemplo, se prefiere que R² sea CH₃ y R³ sea H.

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

30 En la invención, R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, el cual no está sustituido, está parcialmente halogenado; y R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₄.

Se prefiere particularmente que R⁴ y R⁵ sean diferentes entre sí. Por ejemplo, R⁵ puede ser alquilo C₁-C₂, el cual no está sustituido, aunque R⁴ puede ser alquilo C₁-C₄, el cual no está sustituido, o está parcialmente halogenado.

Lo más preferentemente, R⁵ es CH₃, aunque R⁴ es alquilo C₁-C₄.

35 Para los compuestos de la presente invención, en particular para los compuestos IV y V,

R¹ es C(O)OR^c, en donde R^c es alquilo C₁-C₄ o bencilo;

R² es CH₃ o fluorometilo; CH₃ es particularmente preferido;

R³ es H;

R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, grupo que no está sustituido, o está parcialmente halogenado, y

40 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, preferentemente CH₃.

Es más preferido que R¹ sea C(O)OCH₂CH₃; R² es CH₃; R³ es H; R⁴ es CH(CH₃)₂; y R⁵ es CH₃.

Además, las siguientes combinaciones de sustituyentes se divulgan en el presente documento en los compuestos de fórmula IV y V, y los otros compuestos del proceso están presentes.

45 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 35 Combinación, en la cual R¹ es C(O)OCH₂C₆H₅, 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 36 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

5 Tabla 37 Combinación, en la cual R¹ es CF₃, R² es C(O)NH-(3-C(O)NHCH₂C₆H₅,4-Cl-C₆H₃), R³ es C₂F₅ y la combinación de R⁴ y R⁵ corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla A

N.º	R ⁴	R ⁵
A-1	CH ₃	CH ₃
A-2	CF ₃	CH ₃
A-3	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-4	1-CN-C-C ₃ H ₄	CH ₃
A-5	CHFCH ₃	CH ₃
A-6	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
A-7	H	H

Las combinaciones A-1 a A-6 de las Tablas 1 a 9 son realizaciones preferidas de la invención.

10 Las preferencias anteriores en términos de los sustituyentes de los compuestos de la invención deben entenderse como preferidas por sí mismas, pero también en combinación con las siguientes realizaciones preferidas con respecto a las condiciones de reacción y los componentes relevantes del proceso de la invención.

15 Como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere a un proceso catalítico para preparar compuestos de pirazol V que comprende la etapa de ciclar compuestos de carbonilo α,β-insaturados sustituidos con hidrazona IV, es decir, precursores de pirazol IV, haciéndolos reaccionar con hidrógeno en una mezcla de reacción que comprende como componentes (a) un catalizador de hidrogenación, (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, (c) un disolvente prótico; y opcionalmente (d) un disolvente aprótico.

En las secuencias de reacción anteriores, dicha etapa de reacción se denomina etapa (c).

20 Debe entenderse que el proceso puede comprender además las etapas de reacción (a) y (b) como se ha definido anteriormente para la preparación de los precursores de pirazol IV, y las etapas de reacción (d), (e) y (f) para transformaciones adicionales de los compuestos de pirazol V. Sin embargo, la presente invención se centra particularmente en la ciclación de los precursores de pirazol IV de acuerdo con la etapa (c) como se ha definido anteriormente para obtener los compuestos de pirazol V.

25 Las realizaciones preferidas con respecto a las etapas de reacción (a) a (f), en particular con respecto a la etapa de reacción (c) de la invención, se definen con más detalle a continuación en el presente documento.

En general, las etapas de reacción se realizan en recipientes de reacción habituales para tales reacciones, llevándose las reacciones a cabo de forma continua, semicontinua o por lotes.

30 En general, las etapas de reacción se llevan a cabo preferentemente a presión atmosférica. Sin embargo, la etapa de reacción (c) también se puede llevar a cabo a una presión de hidrógeno de más de 1 bar (más de 100 kPa), preferentemente de al menos 5 bar, más preferentemente de 1 a 50 bar, por razones técnicas, habitualmente se aplica una presión de 5 a 20 bar.

35 Las temperaturas y los tiempos de duración de las reacciones pueden variar en amplios intervalos, que el experto en la materia conoce por reacciones análogas. Las temperaturas a menudo dependen de la temperatura de reflujo de los disolventes. Otras reacciones se llevan a cabo preferentemente a temperatura ambiente, es decir, a 25 °C o a 0 °C. El final de la reacción puede controlarse mediante métodos conocidos por un experto en la materia, p. ej. cromatografía en capa fina o HPLC.

Si no se indica lo contrario, las reacciones molares de los reactantes, que se usan en las reacciones, están en el intervalo de 0,2:1 a 1:0,2, preferentemente de 0,5:1 a 1:0,5, más preferentemente de 0,8:1 a 1:0,8. Preferentemente, se usan cantidades equimolares.

40 Si no se indica lo contrario, los reactantes pueden en principio ponerse contacto entre sí en cualquier secuencia

deseable.

El experto en la materia sabe cuándo los reactantes o reactivos son sensibles a la humedad, por lo que la reacción debe llevarse a cabo bajo gases protectores, como bajo una atmósfera de nitrógeno, y deben usarse disolventes secos.

- 5 El experto en la materia también conoce el mejor tratamiento de la mezcla de reacción después del final de la reacción.

La etapa de reacción esencial (c) del proceso de la presente invención se describe a continuación en el presente documento. Las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente y las que aún deben ilustrarse a continuación de la etapa de reacción (c) del proceso de la invención deben entenderse como preferidas solas o en combinación entre sí.

En una realización (proceso por lotes) para la etapa de reacción (c), el precursor de pirazol IV se proporciona en una mezcla de reacción que comprende como componentes

- 15 (a) un catalizador de hidrogenación;
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis;
 (c) un disolvente prótico; y, opcionalmente
 (d) un disolvente aprótico;

y a continuación se hace reaccionar con hidrógeno para dar los compuestos de pirazol, V deseables.

En otra realización (proceso semicontinuo) para la etapa de reacción (c), se proporciona una mezcla de reacción que comprende como componentes

- 20 (a) un catalizador de hidrogenación;
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis;
 (c) un disolvente prótico; y, opcionalmente
 (d) un disolvente aprótico;

la mezcla de reacción se presuriza con hidrógeno;

- 25 y a continuación se administra una solución de precursor IV en un disolvente prótico para dar los compuestos de pirazol, V deseables.

La velocidad de dosificación de la solución del compuesto IV a la mezcla de reacción depende de la cantidad de reactantes. Una dosificación más lenta generalmente aumenta el rendimiento y la selectividad del pirazol V. El tiempo de dosificación depende del volumen de la solución a dosificar y del recipiente de reacción. Por razones prácticas, la dosificación se completa en hasta 12 horas, preferentemente hasta cuatro horas. Una vez completada la dosificación, la reacción se completa después de una o dos horas de agitación.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "catalizador de hidrogenación" cubre catalizadores de hidrogenación heterogéneos y homogéneos, pero preferentemente se refiere a catalizadores heterogéneos. En la técnica se sabe que el platino, el paladio, el rodio y el rutenio forman catalizadores muy activos. Los catalizadores de metales no preciosos, como los catalizadores a base de níquel (como el níquel Raney y el níquel Urushibara) son alternativas económicas. Los catalizadores de hidrogenación preferidos de acuerdo con la invención se proporcionan adicionalmente a continuación.

40 En una realización preferida de la invención, el catalizador de hidrogenación comprende platino o paladio. El platino o el paladio se pueden proporcionar sobre un vehículo, por ejemplo, sobre carbono, carbonato de calcio, carbonato de estroncio, carbonato de bario, alúmina, sulfato de bario, tierra de diatomeas, o silicato de magnesio. Preferentemente, el platino o el paladio se proporcionan sobre carbono.

En una realización preferida de la invención, el catalizador de hidrogenación se selecciona entre Pd/C, Pt/C, y PtO₂.

Se ha descubierto que los catalizadores de platino son particularmente ventajosos en términos de aumentar los rendimientos de los pirazoles V deseables y en términos de la prevención de la formación de los NH-pirazoles V^H.

- 45 En algunas realizaciones particularmente preferidas de la invención, el catalizador de hidrogenación se selecciona por lo tanto entre Pt/C, y PtO₂. Lo más preferido en el contexto de la presente invención es que el catalizador de hidrogenación sea Pt/C.

En una realización preferida de la invención, el catalizador de hidrogenación está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de al menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Preferentemente, el catalizador de hidrogenación está presente en una cantidad de al menos 0,1 % en moles, más preferentemente, al menos un 0,3 % en moles. También se puede preferir usar al menos 0,5 % en moles.

5 En vista de los costes del catalizador de hidrogenación, es ventajoso usar cantidades bastante bajas del catalizador. Por tanto, se puede preferir un límite superior del 5 % en moles del catalizador de hidrogenación basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Un experto sabe que cantidades mayores del catalizador de hidrogenación no afectan negativamente a la reacción de hidrogenación.

10 Por tanto, las cantidades adecuadas pueden estar en el intervalo de 0,05 a 5,0 % en moles, preferentemente de 0,1 a 1,0 % en moles o de 0,5 a 1,0 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

Sin embargo, en el caso del lecho fijo, también se pueden usar cantidades de más de 5,0 % en moles.

En una realización preferida, el catalizador de hidrogenación comprende Pt o Pd, y está presente en una cantidad de al menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

15 En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación comprende Pt o Pd, y está presente en una cantidad de al menos 0,1 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación comprende Pt o Pd, y está presente en una cantidad de al menos 0,5 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

En una realización preferida, el catalizador de hidrogenación es PtO₂, y está presente en una cantidad de al menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

20 En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación es PtO₂ y está presente en una cantidad de al menos 0,1 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación es PtO₂ y está presente en una cantidad de al menos 0,5 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

25 En una realización preferida, el catalizador de hidrogenación es Pt/C y está presente en una cantidad de al menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación es Pt/C y está presente en una cantidad de al menos 0,1 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

En otra realización preferida, el catalizador de hidrogenación es Pt/C y está presente en una cantidad de al menos 0,5 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

30 El ácido en la mezcla de reacción se selecciona entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted, y ácidos de Lewis.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido de Brønsted" se refiere a un ácido, que dona un protón en una reacción ácido-base. En el contexto de la donación del protón, un ácido de Brønsted HA puede considerarse que se disocia en A⁻ y H⁺. El valor pK_a define la fuerza del ácido de Brønsted. Cuanto mayor es el valor del pK_a, menor es el grado de disociación a cualquier pH dado (ecuación de Henderson-Hasselbalch) es decir, más débil es el ácido. Normalmente, los valores de pK_a se miden en soluciones acuosas diluidas a temperatura ambiente (es decir, 25 °C). Los valores de pK_a para muchos ácidos en agua son bien conocidos y se pueden encontrar en las referencias disponibles, tales como D. H. Ripplin, D. A. Evans, Chem 206 (11/4/05).

40 En general, se acepta un amplio intervalo de valores de pK_a para los ácidos de Brønsted como se usan de acuerdo con la presente invención.

45 En términos de rendimiento, se prefiere utilizar un ácido de Brønsted con un pK_a de menos de 6, preferentemente menos de 5 o menos de 4,5. Preferentemente, el pK_a puede estar en el intervalo de -3 a 6, preferentemente de -3 a 5 o de -3 a 4,5. Se puede usar ventajosamente ácidos de Brønsted bastante fuertes con un pK_a de -3 a 3. En el caso de ácidos de Brønsted bastante fuertes con un pK_a de -3 a 3, se puede preferir usar cantidades bastante bajas del ácido como se define adicionalmente a continuación.

En términos de la prevención de la formación del NH-pirazol V*, se puede preferir usar un ácido de Brønsted más

débil con un pK_a en el intervalo de -0,5 a 6, preferentemente de -0,5 a 5 o incluso de más de 3 a 5. En el caso de ácidos de Brønsted más débiles, se puede preferir usar cantidades mayores del ácido como se define adicionalmente a continuación.

- 5 En una realización, el ácido de Brønsted se selecciona entre ácidos alcanoicos C_1-C_4 , ácidos haloalcanoicos C_1-C_4 , ácidos arilcarboxílicos, ácidos alquilsulfónicos C_1-C_4 , ácidos arilsulfónicos, ácidos cicloalifático sulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno.

Ácidos alcanoicos C_1-C_4 , en particular se pueden usar al mismo tiempo en la mezcla de reacción ácido acético y ácido fórmico como disolventes próticos. En una realización preferida, el ácido de Brønsted se selecciona por lo tanto entre ácidos alcanoicos C_1-C_4 .

- 10 En otra realización preferida, el ácido de Brønsted se selecciona entre ácidos haloalcanoicos C_1-C_4 , ácidos arilcarboxílicos, ácidos alquilsulfónicos C_1-C_4 , ácidos arilsulfónicos, ácidos cicloalifático sulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión ácidos alcanoicos " C_1-C_4 " se refiere a ácidos carboxílicos R^A-CO_2H , en donde el grupo R^A se selecciona entre alquilo C_1-C_4 . Los ejemplos de ácidos alcanoicos C_1-C_4 son ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Los ácidos alcanoicos C_1-C_4 preferidos, que también se pueden usar como disolventes próticos, son ácido fórmico y ácido acético, en particular ácido acético (AcOH).

- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos haloalcanoicos C_1-C_4 " se refiere a ácidos carboxílicos R^B-CO_2H , en donde el grupo R^B se selecciona entre haloalquilo C_1-C_4 . Los preferidos son los "ácidos acético halogenados", es decir, derivados halogenados del ácido acético, en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno están sustituidos por halógenos idénticos o diferentes. Los ácidos acético halogenados preferidos incluyen ácido trifluoroacético (TFA), ácido tricloroacético (TCAA) y ácido cloroacético (Cl-AcOH). Un ácido acético halogenado preferido es el ácido trifluoroacético (TFA).

- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos arilcarboxílicos" generalmente se refiere a ácidos carboxílicos R^C-CO_2H , en donde el grupo R^C es arilo, en donde el grupo arilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, NO_2 , CN, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 . El propio grupo arilo puede ser fenilo o naftilo. Los ejemplos de ácidos arilcarboxílicos, son ácido benzoico, ácido 4-metilbenzoico, ácido 2-metilbenzoico, ácido 2,4-dimetilbenzoico, ácido 4-clorobenzoico, ácido 1-naftalencarboxílico, ácido 2-naftalencarboxílico, ácido 2-metil-1-naftalencarboxílico, ácido 4-metil-2-naftalencarboxílico, ácido 6-metil-2-naftalencarboxílico, ácido 1,4-dimetil-2-naftalencarboxílico, ácido 1,5-dimetil-2-naftalencarboxílico y ácido 5,6-dimetil-2-naftalencarboxílico. Un ácido carboxílico preferido es el ácido benzoico (C_6H_5-COOH).
- 30

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos alquilsulfónicos C_1-C_4 " se refiere a ácidos sulfónicos R^D-SO_3H , en donde R^D es alquilo C_1-C_4 . Los ejemplos de ácido alquilsulfónico C_1-C_4 son ácido metanosulfónico (= ácido metilsulfónico), ácido etanosulfónico, ácido 1-propanosulfónico, ácido 2-propanosulfónico, ácido 1-butanosulfónico, ácido 2-butanosulfónico y ácido 2-metil-2-propanosulfónico. Un ácido alquilsulfónico C_1-C_4 preferido es ácido metilsulfónico (MSA).

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos arilsulfónicos" se refiere a ácidos sulfónicos R^E-SO_3H , en donde R^E es arilo, en donde el grupo arilo no está sustituido o está parcialmente o totalmente sustituido por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 . El propio grupo arilo puede ser fenilo o naftilo. Los ejemplos de ácidos arilsulfónicos son ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-toluenosulfónico, ácido 2,4-xilensulfónico, ácido 1-naftalensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 2-metil-1-naftalensulfónico, ácido 4-metil-2-naftalensulfónico, ácido 6-metil-2-naftalensulfónico, ácido 1,4-dimetil-2-naftalensulfónico, ácido 1,5-dimetil-2-naftalensulfónico y ácido 5,6-dimetil-2-naftalensulfónico. Un ácido arilsulfónico preferido es ácido 4-toluenosulfónico, es decir, ácido toluensulfónico (PTSA).

- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos cicloalifático sulfónicos", como se utiliza en el presente documento, describe ácidos sulfónicos R^F-SO_3H , en donde el R^F se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_{10} y cicloalquilo C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_4 , en donde cicloalquilo C_3-C_{10} en cada caso es un resto mono o bicíclico, el cual no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre bromo, cloro, alquilo C_1-C_4 , o dos de dichos sustituyentes situados en el mismo átomo de carbono representan el átomo de oxígeno de un grupo carbonilo. Los ejemplos de ácidos cicloalifático sulfónicos son ácido ciclohexano sulfónico y ácido canforsulfónico.
- 50

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido sulfúrico" se refiere a H_2SO_4 .

Como se usa en el presente documento, la expresión "oxiácidos de fósforo" abarca cualquier ácido, el cual tiene un

grupo OH o un grupo NH₂ unido al fósforo, especialmente un ácido que tiene 1, 2 o 3 grupos OH o 1 grupo NH₂, los cuales están unidos a un átomo de fósforo en el estado de oxidación III o V. La expresión "oxiácidos de fósforo", como se utiliza en el presente documento, en particular abarca las siguientes clases de ácidos:

- 5 - Ácido fosfórico, sus oligómeros y sus mono- o di-ésteres del ácido ortofosfórico (H₃PO₄), ácido pirofosfórico, ácidos polifosfórico, aril dihidrógeno fosfatos, tales como fenil dihidrógeno fosfato o 1-naftil dihidrógeno fosfato, alquil dihidrógeno fosfato, tales como butil dihidrógeno fosfato o 2-etilhexil dihidrógeno fosfato, bencil dihidrógeno fosfato y derivados sustituidos de los mismos,
- Ácido fosfónico, y semiésteres del mismo,
- Ácidos fosfínicos, p. ej. ácidos aril fosfínico, tales como ácido fenil fosfínico,
- 10 - Amidatos fosfóricos, tales como dietil fosforamidato, dibencilfosforamidato o dibencilfosforamidato.

Un oxiácido de fósforo preferido es el ácido fosfórico (H₃PO₄).

Como se usa en el presente documento, la expresión "haluro de hidrógeno" incluye preferentemente HF, HCl, HBr, y HI, y es preferentemente HCl.

- 15 La expresión "sales de amonio de ácidos de Brønsted", como se utiliza en el presente documento, indica sales obtenidas neutralizando ácidos de Brønsted, en particular las mencionadas anteriormente como preferidas, con amoníaco o aminas orgánicas. En este contexto las aminas orgánicas se seleccionan preferentemente entre aminas aromáticas, tales como piridina o colidina, aminas heterocíclicas, tales como piperidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidona o morfolina, arilaminas, tales como anilina o 4-metil-anilina, alquilarilaminas mixtas secundarias y terciarias, tales como N-metil-anilina o N,N-dimetil-anilina, y aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como trietilamina, dietilamina, 1-propilamina o 2-ciclopropil-2-propilamina, seleccionadas particularmente entre piridina, colidina, morfolina y trietilamina, y específicamente seleccionadas entre piridina y trietilamina. Una sal de amonio preferida de un ácido de Brønsted es metilsulfonato de piridinio (MSA⁺pir). Un experto entiende generalmente un ácido de Lewis como un aceptor de pares de electrones. Los ácidos de Lewis preferidos para el proceso de acuerdo con la invención se seleccionan entre haluros de metales y metaloides y derivados de los mismos. Debe entenderse que la expresión "haluros de metales y metaloides" también cubre sus complejos con bases de Lewis, tales como Et₂O. Estos complejos (p. ej. BF₃*OEt₂, en donde BF₃ es el "haluro de un metal o metaloide" y Et₂O es la base de Lewis base) normalmente se disocian en las condiciones de reacción para proporcionar el ácido de Lewis. Los ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen MgF₂, BF₃*OEt₂, BCl₃, AlCl₃, AlF₃, ZnCl₂, FeCl₃, PF₅, SbF₅, TiCl₄, BiCl₃, GaCl₃, SnCl₄ y SiCl₄. En una realización preferida el ácido de Lewis usado en el proceso de la invención se selecciona entre BF₃*OEt₂, FeCl₃, TiCl₄ y AlCl₃ siendo el AlCl₃ particularmente preferido.
- 20
- 25
- 30

En una realización preferida de la invención, el ácido es

- 35 (b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácidos alcanoicos C₁-C₄, ácidos haloalcanoicos C₁-C₄, ácidos arilcarboxílicos, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, ácidos arilsulfónicos, ácidos cicloalifático sulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno,
- (b2) una sal de amonio de un ácido de Brønsted seleccionado entre ácidos alcanoicos C₁-C₄, ácidos haloalcanoicos C₁-C₄, ácidos arilcarboxílicos, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, ácidos arilsulfónicos, ácidos cicloalifático sulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno, o
- (b3) un ácido de Lewis seleccionado entre haluros de metales y metaloides.

40 En otra realización preferida de la invención, el ácido es

- (b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácidos haloalcanoicos C₁-C₄, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, ácidos arilsulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno,
- (b2) una sal de amonio de un ácido de Brønsted seleccionado entre ácidos haloalcanoicos C₁-C₄, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, ácidos arilsulfónicos, ácido sulfúrico, oxiácidos de fósforo, y haluros de hidrógeno, o (b3)
- 45 un ácido de Lewis seleccionado entre haluros de metales y metaloides.

En otra realización preferida de la invención, el ácido es

- (b1) un ácido de Brønsted con un pK_a de -3 a 3,
- (b2) una sal de amonio de un ácido de Brønsted con un pK_a de -3 a 3, o (b3) un ácido de Lewis seleccionado entre haluros de metales y metaloides.

50 En otra realización preferida, el ácido es

- (b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido acético (AcOH), ácido trifluoroacético (TFA), ácido tricloroacético (TCAA), ácido cloroacético (Cl-AcOH), ácido metilsulfónico (MSA), ácido p-toluensulfónico (PTSA),

ácido sulfúrico (H_2SO_4), y ácido fosfórico (H_3PO_4),

(b2) una sal de piridinio o trimetilamonio de un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido acético (AcOH), ácido trifluoroacético (TFA), ácido tricloroacético (TCAA), ácido cloroacético (Cl-AcOH), ácido metilsulfónico (MSA), ácido p-toluensulfónico (PTSA), ácido sulfúrico (H_2SO_4), y ácido fosfórico (H_3PO_4), o

5 (b3) un ácido de Lewis seleccionado entre $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, FeCl_3 , TiCl_4 , y AlCl_3 .

En una realización aún más preferida, el ácido es

(b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido acético (AcOH), ácido trifluoroacético (TFA), ácido tricloroacético (TCAA), ácido sulfúrico (H_2SO_4), y ácido fosfórico (H_3PO_4),

(b2) metilsulfonato de piridinio (MSA^*pir), o

10 (b3) un ácido de Lewis seleccionado entre $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, FeCl_3 , TiCl_4 , y AlCl_3 .

En una realización aún más preferida, el ácido es

(b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido trifluoroacético (TFA) y ácido sulfúrico (H_2SO_4),

(b2) metilsulfonato de piridinio (MSA^*pir), o

(b3) un ácido de Lewis seleccionado entre $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, FeCl_3 , TiCl_4 , y AlCl_3 .

15 En la realización más preferida, el ácido es

(b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido trifluoroacético (TFA) y ácido sulfúrico (H_2SO_4),

(b2) metilsulfonato de piridinio (MSA^*pir), o

(b3) un ácido de Lewis seleccionado entre $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, y AlCl_3 .

20 Por tanto, en una realización preferida, el ácido es AcOH , TFA, TCAA, Cl-AcOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-COOH}$, MSA, PTSA, H_2SO_4 , o H_3PO_4 , más preferentemente AcOH , TFA, TCAA, H_2SO_4 , o H_3PO_4 . En una realización más preferida, el ácido es TFA, TCAA, o H_2SO_4 . En la realización más preferida, el ácido es H_3PO_4 , TFA, o H_2SO_4 , particularmente H_2SO_4 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es H_3PO_4 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es TFA.

En una realización particularmente preferida, el ácido es H_2SO_4 .

25 Además, en una realización preferida, el ácido es una sal de piridinio o trimetilamonio de AcOH , TFA, TCAA, Cl-AcOH , MSA, PTSA, H_2SO_4 , o H_3PO_4 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es MSA^*pir .

Además, en una realización preferida, el ácido es $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, FeCl_3 , TiCl_4 , o AlCl_3 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$.

30 En una realización particularmente preferida, el ácido es FeCl_3 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es TiCl_4 .

En una realización particularmente preferida, el ácido es AlCl_3 .

Debe entenderse que también se pueden usar combinaciones de los ácidos definidos anteriormente. Por ejemplo, se puede usar preferentemente una combinación de (b1) un ácido de Brønsted y (b3) un ácido de Lewis.

35 Las cantidades del ácido pueden variar dependiendo de los costes y la acidez.

Como se ha comentado anteriormente, ácido acético, que es bastante barato, puede usarse ventajosamente en cantidades, de modo que también puede servir como disolvente prótico. Por ejemplo, se pueden usar 10 equivalentes o más de ácido acético en comparación con el precursor de pirazol IV (en donde los equivalentes se refieren a las cantidades molares). Se pueden agregar otros ácidos a la mezcla de reacción en cantidades estequiométricas o en cantidades subestequiométricas.

40 En una realización preferida de la invención, el ácido está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de al

5 menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV, preferentemente, el ácido está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de al menos 0,1 % en moles. Más preferentemente, el ácido está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de al menos 1 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Se prefiere particularmente que el ácido esté presente en una cantidad de al menos 5 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. En determinados casos, también se puede preferir usar al menos 40 % en moles del ácido o al menos 80 % en moles del ácido basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV.

10 La cantidad preferida del ácido depende de la naturaleza del ácido. En una realización el ácido, que es preferentemente un ácido de Brønsted, se usa en una cantidad de aproximadamente un equivalente, es decir, de 0,9 a 1,2 equivalentes en moles respecto al compuesto de fórmula IV. Para el H₂SO₄ se prefieren aproximadamente 0,5 equivalentes en moles, es decir, de 0,4 a 0,7 equivalentes en moles.

En principio, el ácido también se puede usar en cantidades bastantes altas. Si el ácido también sirve como disolvente prótico, en cualquier caso puede estar presente un gran exceso de ácido. En otros casos, pueden ser adecuadas cantidades de hasta 200 % en moles (es decir, 2 equiv.).

15 Por tanto, las cantidades preferidas del ácido pueden estar en el intervalo de 0,05 a 200 % en moles, preferentemente de 0,1 a 200 % en moles, más preferentemente de 1 a 200 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Un intervalo preferido es de 5 a 200 % en moles. Se pueden usar, por ejemplo, de 5 a 15 % en moles, de 15 a 25 % en moles, de 25 a 35 % en moles, de 35 a 45 % en moles, de 45 a 55 % en moles, de 55 a 65 % en moles, de 65 a 75 % en moles, de 75 a 85 % en moles, de 85 a 95 mol % en moles, o de 95 a 105 % en moles.

En general, los ácidos de Brønsted se usan normalmente en cantidades mayores que los ácidos de Lewis.

Preferentemente, los ácidos de Brønsted se usan en una cantidad de al menos 1 % en moles, preferentemente al menos 5 % en moles, más preferentemente al menos 40 % en moles, basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Las cantidades adecuadas pueden variar dependiendo de la fuerza del ácido.

25 En el caso de ácidos de Brønsted con un pK_a de -3 a 3, se prefiere utilizar cantidades de al menos 1 % en moles, preferentemente cantidades en el intervalo de 1 % en moles a 100 % en moles, más preferentemente de 5 % en moles a 100 % en moles.

30 En el caso de ácidos de Brønsted con un pK_a de más de 3 a 5, se prefiere utilizar cantidades de al menos 5 % en moles, preferentemente, al menos 40 % en moles. Puede ser adecuado usar cantidades de 40 % en moles a 200 % en moles, o el ácido se puede usar como disolvente prótico, p. ej., en cantidades de 10 equivalentes o más.

Preferentemente, las sales de amonio de los ácidos de Brønsted se usan en una cantidad de al menos 5 % en moles, preferentemente al menos 40 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Un intervalo preferido es de 40 % en moles a 200 % en moles.

35 Preferentemente, los ácidos de Lewis se usan en una cantidad de al menos 1 % en moles, preferentemente al menos 5 % en moles basado en la cantidad molar del precursor de pirazol IV. Un intervalo preferido es de 1 % en moles a 200 % en moles, preferentemente de 5 % en moles a 100 % en moles.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren las siguientes combinaciones B-1 a B-14 del catalizador de hidrogenación (componente (a)) y del ácido (componente (b)) como se define en la Tabla B.

Tabla B

N.º	(a)	(b)
B-1	Pt/C	TFA
B-2	Pt/C	H ₂ SO ₄
B-3	Pt/C	MSA*pir
B-4	Pt/C	H ₃ PO ₄
B-5	Pt/C	BF ₃ *OEt ₂
B-6	Pt/C	TiCl ₄
B-7	Pt/C	AlCl ₃
B-8	PtO ₂	TFA
B-9	PtO ₂	H ₂ SO ₄

(continuación)

N.º	(a)	(b)
B-10	PtO ₂	MSA*pir
B-11	PtO ₂	H ₃ PO ₄
B-12	PtO ₂	BF ₃ *OEt ₂
B-13	PtO ₂	TiCl ₄
B-14	PtO ₂	AlCl ₃

Combinaciones especialmente preferidas son las combinaciones B-1 a B-7, siendo particularmente preferida la combinación B-1, B-2 y B-7 en términos de los rendimientos y siendo particularmente preferida B-1, B-4 y B-7 en términos de la selectividad de la reacción de ciclación.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente prótico" generalmente incluye disolventes que tienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un átomo de nitrógeno (como en un grupo amina), de modo que puedan donar principalmente protones (H⁺) a los reactivos.

Los disolventes próticos preferidos incluyen alcoholes C₁-C₄, alcanodiolos C₂-C₄, éter alcoholes, agua, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos.

- 10 Los alcoholes C₁-C₄ generalmente incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, y *terc*-butanol. Los alcoholes C₁-C₄ preferidos incluyen metanol (MeOH), etanol (EtOH), n-propanol e isopropanol. Se prefiere metanol y etanol. Particularmente preferido es el etanol. Otro disolvente particularmente preferido es el metanol.

Alcanodiolos C₂-C₄ preferidos incluyen etilenglicol o propilenglicol.

- 15 Éter alcoholes preferidos incluyen dietilenglicol.

En una realización, el disolvente prótico se selecciona entre alcoholes C₁-C₄, agua, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos. Un ejemplo de mezcla es etanol/ácido acético.

En una realización preferida, el disolvente prótico es ácido acético.

- 20 En otra realización preferida, el disolvente prótico se selecciona entre alcoholes C₁-C₄ y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, el disolvente prótico es metanol o etanol o isopropanol. En una realización particularmente preferida, el disolvente prótico es etanol.

Se ha descubierto sorprendentemente que el uso de etanol como disolvente en la mezcla de reacción es particularmente ventajoso en términos de aumentar los rendimientos de los pirazoles V deseables y en términos de la prevención de la formación de los NH-pirazoles V^H.

- 25 De acuerdo con la presente invención, se prefieren las siguientes combinaciones C-1 a C-6 del catalizador de hidrogenación (componente (a)) y del disolvente prótico (componente (c)) como se define en la Tabla C.

Tabla C

N.º	(a)	(c)
C-1	Pt/C	CH(CH ₃) ₂ OH
C-2	Pt/C	CH ₃ CH ₂ OH
C-3	Pt/C	CH ₃ OH
C-4	PtO ₂	CH(CH ₃) ₂ OH
C-5	PtO ₂	CH ₃ CH ₂ OH
C-6	PtO ₂	CH ₃ OH

Especialmente preferidas son las combinaciones C-1 a C-3, siendo particularmente preferidas las combinaciones C-2 y C-3.

- 30 Además, de acuerdo con la presente invención se prefieren las siguientes combinaciones D-1 a D-42 del catalizador de hidrogenación (componente (a)), del ácido (componente (b)) y del disolvente prótico (componente (c)) como se

define en la Tabla D.

Tabla D

N.º	(a)	(b)	(c)
D-1	Pt/C	TFA	CH(CH ₃) ₂ OH
D-2	Pt/C	H ₂ SO ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-3	Pt/C	MSA*pir	CH(CH ₃) ₂ OH
D-4	Pt/C	BF ₃ *OEt ₂	CH(CH ₃) ₂ OH
D-5	Pt/C	H ₃ PO ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-6	Pt/C	TiCl ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-7	Pt/C	AlCl ₃	CH(CH ₃) ₂ OH
D-8	Pt/C	TFA	CH ₃ CH ₂ OH
D-9	Pt/C	H ₂ SO ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-10	Pt/C	MSA*pir	CH ₃ CH ₂ OH
D-11	Pt/C	BF ₃ *OEt ₂	CH ₃ CH ₂ OH
D-12	Pt/C	H ₃ PO ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-13	Pt/C	TiCl ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-14	Pt/C	AlCl ₃	CH ₃ CH ₂ OH
D-15	Pt/C	TFA	CH ₃ OH
D-16	Pt/C	H ₂ SO ₄	CH ₃ OH
D-17	Pt/C	MSA*pir	CH ₃ OH
D-18	Pt/C	BF ₃ *OEt ₂	CH ₃ OH
D-19	Pt/C	H ₃ PO ₄	CH ₃ OH
D-20	Pt/C	TiCl ₄	CH ₃ OH
D-21	Pt/C	AlCl ₃	CH ₃ OH
D-22	PtO ₂	TFA	CH(CH ₃) ₂ OH
D-23	PtO ₂	H ₂ SO ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-24	PtO ₂	MSA*pir	CH(CH ₃) ₂ OH
D-25	PtO ₂	BF ₃ *OEt ₂	CH(CH ₃) ₂ OH
D-26	PtO ₂	H ₃ PO ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-27	PtO ₂	TiCl ₄	CH(CH ₃) ₂ OH
D-28	PtO ₂	AlCl ₃	CH(CH ₃) ₂ OH
D-29	PtO ₂	TFA	CH ₃ CH ₂ OH
D-30	PtO ₂	H ₂ SO ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-31	PtO ₂	MSA*pir	CH ₃ CH ₂ OH
D-32	PtO ₂	BF ₃ *OEt ₂	CH ₃ CH ₂ OH
D-33	PtO ₂	H ₃ PO ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-34	PtO ₂	TiCl ₄	CH ₃ CH ₂ OH
D-35	PtO ₂	AlCl ₃	CH ₃ CH ₂ OH
D-36	PtO ₂	TFA	CH ₃ OH
D-37	PtO ₂	H ₂ SO ₄	CH ₃ OH
D-38	PtO ₂	MSA*pir	CH ₃ OH
D-39	PtO ₂	BF ₃ *OEt ₂	CH ₃ OH
D-40	PtO ₂	H ₃ PO ₄	CH ₃ OH
D-41	PtO ₂	TiCl ₄	CH ₃ OH
D-42	PtO ₂	AlCl ₃	CH ₃ OH

Combinaciones especialmente preferidas son las combinaciones D-8 a D-14, siendo particularmente preferida la combinación D-8, D-9, D-11 y D-14. En otra realización son particularmente preferidas D-9, D-12 y D-16.

Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente aprótico" se refiere a disolventes que no pueden donar protones. El disolvente aprótico es solo un componente opcional de la mezcla de reacción de la invención y, por ejemplo, puede estar presente como codisolvente.

5 En una realización, el disolvente aprótico se selecciona de disolventes aromáticos, disolventes alcano, disolventes éter, disolventes éster y mezclas de los mismos.

10 Disolventes aromáticos preferidos son p. ej. benceno, tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), mesitileno, clorobenceno (MCB), 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno o mezclas de los mismos. Los disolventes aromáticos más preferidos se seleccionan entre tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), clorobenceno, y mezclas de los mismos. Particularmente preferido es el tolueno como disolvente aromático.

Los disolventes alcano preferidos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, éter de petróleo, o mezclas de los mismos, e hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, o mezclas de los mismos. Un disolvente alcano particularmente preferido es el heptano.

15 Disolventes éter preferidos son éteres de cadena abierta y cíclicos, en particular dietil éter, metil-*terc*-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano (THF), 2-metiltetrahydrofurano (CH₃-THF), o mezclas de los mismos. Disolventes éter preferidos se seleccionan entre tetrahydrofurano (THF), 2-metiltetrahydrofurano (CH₃-THF), metil-*terc*-butil-éter (MTBE), y mezclas de los mismos. Un disolvente éter particularmente preferido es MTBE. Disolventes éster preferidos incluyen ésteres carboxílicos tales como acetato de etilo o acetato de butilo. Otros disolventes apróticos preferidos incluyen acetona, acetonitrilo y dimetilformamida.

20 En una realización preferida de la invención, el disolvente aprótico se selecciona entre tolueno (C₆H₅-CH₃), xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), clorobenceno (MCB), heptano, tetrahydrofurano (THF), 2-metiltetrahydrofurano (CH₃-THF), metil-*terc*-butil-éter (MTBE), 1,4-dioxano, acetato de etilo (EtOAc), acetato de butilo, acetona, acetonitrilo, y mezclas de los mismos.

25 Como se indicó anteriormente, el disolvente aprótico es un componente opcional de la mezcla de reacción y, por lo tanto, puede estar presente o no presente en la mezcla de reacción, en donde el precursor IV de pirazol se proporciona para la reacción de ciclación. Normalmente, el disolvente aprótico, si está presente, es el disolvente, en donde se ha preparado el precursor de pirazol. Si el disolvente no se elimina después de la preparación del precursor de pirazol, la reacción de ciclación también se puede realizar en presencia del disolvente aprótico, aunque no es esencial que el disolvente aprótico esté presente en la mezcla de reacción. Sin embargo, se requiere la presencia de un disolvente aprótico de acuerdo con la invención.

30 Por lo tanto, debe entenderse que las mezclas de reacción preferidas de acuerdo con las combinaciones D-1 a D-42 como se ha definido anteriormente pueden comprender de acuerdo con una realización además un disolvente aprótico como componente (d), que puede ser p. ej. C₆H₅-CH₃, MTBE, o EtOAc.

35 Por otro lado, las mezclas de reacción preferidas no comprenden además un disolvente aprótico como componente (d). Las combinaciones particularmente preferidas D-1 a D-42 pueden no comprender además un disolvente aprótico como componente (d).

40 Como se ha comentado anteriormente, el precursor de pirazol IV se proporciona en una mezcla de reacción que comprende los componentes (a), (b), (c), y opcionalmente (d) como se definió anteriormente. Las cantidades adecuadas de los componentes (a) y (b) se han definido anteriormente. Un experto conoce cantidades adecuadas del disolvente para la reacción.

45 Para mejorar la selectividad de la reacción de ciclación en la que se evita la formación de los NH-pirazoles V* no deseables, una estrategia es trabajar a concentraciones bastante bajas. Esto se aplica en particular si el proceso se realiza por lotes. Otras estrategias para mejorar la selectividad incluyen modificar el ácido, p. ej. usando un ácido más débil o dosificando el ácido. Además, puede ser ventajoso agregar un eliminador de agua a la mezcla de reacción, por ejemplo tamices moleculares, sales de sodio, magnesio y calcio (preferentemente sulfato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro cálcico), ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, óleum, anhídrido acético, cloruros de alquilacilo, cloruros de benzóilo, cloruros de sulfurilo, carbodiimidias, resinas u óxidos a base de aluminio o silicio.

50 En una realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula IV está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de como máximo 50 % en peso, preferentemente, como máximo 20 % en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

La concentración preferida del compuesto IV en la mezcla de reacción es de 5 a 20 % en peso. En una realización

más preferida, el compuesto de fórmula IV está por lo tanto presente en la mezcla de reacción en una cantidad de como máximo 10 % en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

5 Los intervalos de la cantidad preferida del compuesto de fórmula IV en la mezcla de reacción son de 0,1 a 20 % en peso, preferentemente de 1 a 10 % en peso, más preferentemente de 1 a 5 % en peso basado en el peso total de la mezcla de reacción. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV puede estar presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 5 ± 1 % en peso. Una concentración más baja generalmente favorece la formación del pirazol V.

10 En un proceso semi-discontinuo, el compuesto de fórmula IV está en una solución dosificada en la mezcla de reacción. La concentración de IV en el disolvente no es crítica, el límite superior está dado solo por la solubilidad de IV en el disolvente, y es habitualmente del 20-50 % en peso. Al dosificar lentamente la solución de IV en la mezcla de reacción, la concentración de IV sin reaccionar en la mezcla de reacción es muy baja. La concentración final del pirazol V en la mezcla de reacción está habitualmente en el intervalo de 5 a 20 % en peso, preferentemente de 10 a 15 % en peso.

15 Un experto es consciente de que las concentraciones pueden ser mayores en un proceso continuo o semicontinuo. A este respecto, se pueden usar también concentraciones de más de 10 % en peso o más de 20 % en peso, p. ej. de 20 a 80 % en peso o de 20 a 50 % en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

El precursor de pirazol IV que se proporciona en la mezcla de reacción como se ha definido anteriormente se hace reaccionar con hidrógeno de acuerdo con la invención, lo que da como resultado la formación de los compuestos de pirazol de fórmula V mediante una reacción de ciclación.

20 El hidrógeno se proporciona normalmente en forma gaseosa. Los recipientes de reacción adecuados para tales reacciones de hidrogenación son conocidos por un experto. A este respecto se proporcionan a continuación más detalles.

En una realización de la invención, la reacción con hidrógeno se realiza a una temperatura de al menos -20 °C, preferentemente de al menos 0 °C.

25 En una realización preferida, la reacción con hidrógeno se realiza a una temperatura de -20 °C a 40 °C, de 0 a 40 °C, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 15 °C, a temperatura ambiente (es decir, 20 - 25 °C) o a temperatura ambiente de 25 °C a 35 °C.

En una realización de la invención, el hidrógeno se proporciona con una presión de al menos 1 bar (100 kPa).

En una realización preferida, el hidrógeno se proporciona con una presión de al menos 5 bar (500 kPa).

30 Un experto es consciente de que la presión de hidrógeno depende de los recipientes de reacción. Si el proceso se realiza como un proceso discontinuo, la presión de hidrógeno preferentemente no excede los 100 bar (10000 kPa), mientras que en un proceso continuo, pueden ser adecuadas presiones de hasta 500 bar (50000 kPa). Una presión más alta generalmente aumenta la selectividad de la reacción y evita la formación de subproductos. Sin embargo, por razones técnicas, la reacción se realiza preferentemente a una presión de 5 a 80 bar, particularmente de 5 a 20 bar.

35 En una realización de la invención, el proceso se realiza

(i) como un proceso discontinuo, en donde el hidrógeno se proporciona con una presión de 5 a 80 bar (500 a 8000 kPa), preferentemente de 5 a 50 bar (500 a 5000 kPa), particularmente de 5 a 20 bar (500 a 2000 kPa), p. ej. 10 bar (1000 kPa); o

40 (ii) como un proceso continuo, en donde el hidrógeno se proporciona con una presión de 5 a 500 bar (500 a 50000 kPa), preferentemente de 10 a 250 bar (1000 a 25000 kPa), particularmente de 50 a 100 bar (5000 a 10000 kPa).

En otra realización el proceso se realiza como un proceso semi-discontinuo con una presión de 5 a 500 bar (500 a 50000 kPa), preferentemente de 10 a 250 bar (1000 a 25000 kPa), particularmente de 5 a 25 bar (5000 a 2500 kPa); p. ej. 10 a 20 bar (1000 a 2000 kPa).

45 Si se usan reactores de microflujo, un intervalo de presión preferido es de 10 a 500 bar (1000 a 50000 kPa), preferentemente de 100 a 500 bar (10000 a 50000 kPa).

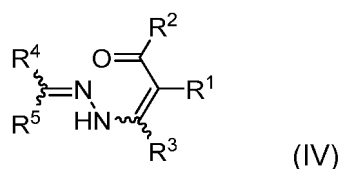
En vista de lo anterior, se enfatiza que la etapa de reacción (c) del proceso de la invención se puede operar en modo discontinuo, semi-discontinuo o continuo usando un reactor de tanque agitado convencional. También se pueden

5 usar reactores catalíticos multifásicos continuos alternativos, donde el catalizador puede ser fijo (lecho de goteo o tecnología de columna empaquetada) o móvil (columna de burbujas de lodo, reactor de chorro/circuito o reactor de elevación de aire). En este sentido, se hace referencia a E. H. Stitt (Chemical Engineering Journal, 2002, 90, 47-60). También se pueden utilizar los nuevos reactores de flujo continuo usando una suspensión acuosa (película descendente o reactores Corning) como se describe por M. Irfan et al. (ChemSusChem 2011, 4, 300-316) o un catalizador soportado (lecho empaquetado, monolítico o revestido en la pared) como se describe por R. Munirathinam et al. (Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 1093-1123).

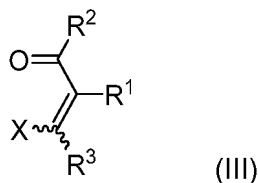
10 Como ya se indicó anteriormente, el proceso de la invención puede comprender además las etapas de reacción (a) y (b) como se ha definido anteriormente para la preparación de los precursores de pirazol IV. Estas etapas de reacción del proceso de la presente invención se describen a continuación en el presente documento.

Las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente y las que aún deben ilustrarse a continuación de las etapas de reacción (a) y (b) del proceso de la invención deben entenderse como preferidas solas o en combinación entre sí y en combinación con las preferencias con respecto a la etapa del proceso (c).

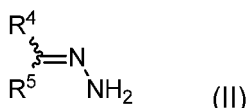
15 Además de la etapa de proceso esencial (c), el proceso de la invención en una realización preferida además comprende la etapa (b) de preparar el compuesto de carbonilo α,β -insaturado sustituido por hidrazona de fórmula IV



haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo α,β -insaturado de fórmula III



con un compuesto de hidrazona de fórmula II



20 en donde
X es halógeno, OH, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)O-, alquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, haloalquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, fenil-S(O)₂O-, toлил-S(O)₂O-, (alquiloxi C₁-C₁₀)₂P(O)O-, alquiltio C₁-C₁₀, cicloalquiltio C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)S-, NH₂, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₁₀, morfolino, N-metilpiperazino, o aza-cicloalquilo C₃-C₁₀; y es preferentemente OCH₂CH₃; y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

25

En determinadas realizaciones preferidas X es halógeno, alcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, morfolino, N-metilpiperazino, o aza-cicloalquilo C₅-C₆.

En una realización preferida X es halógeno, preferentemente cloro.

En otra realización preferida X es dialquilamino C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

30 En una realización más preferida, X es dialquilamino C₁-C₄, preferentemente dimetilamino o dietilamino.

En otra realización más preferida, X es alcoxi C₁-C₄, en particular alcoxi C₁-C₂, preferentemente OCH₂CH₃.

Debe entenderse que las preferencias anteriormente definidas respecto a los sustituyentes R¹, R², y R³ también se aplican en combinación con las preferencias respecto al sustituyente X a los compuestos de fórmula III. Por ejemplo, se prefiere que en los compuestos de fórmula III, R¹, R², y R³ correspondan a una combinación de acuerdo con una

cualquiera de las Tablas 1 a 9, y X sea Cl. Además, se prefiere que en los compuestos de fórmula III, R¹, R², y R³ correspondan a una combinación de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 9, y X sea OCH₃. Además, se prefiere que en los compuestos de fórmula III, R¹, R², y R³ correspondan a una combinación de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 9, y X sea OCH₂CH₃. Además, se prefiere que en los compuestos de fórmula III, R¹, R², y R³ correspondan a una combinación de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 9, y X sea N(CH₃)₂. Además, se prefiere que en los compuestos de fórmula III, R¹, R², y R³ correspondan a una combinación de acuerdo con una cualquiera de las Tablas 1 a 9, y X sea N(CH₂CH₃)₂.

La reacción puede realizarse en cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica. En particular, la reacción se puede llevar a cabo por medio de un proceso, en donde el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, ya sea en ausencia de un disolvente o en un disolvente orgánico, en donde opcionalmente puede estar presente un catalizador básico.

Las temperaturas de reacción adecuadas para la reacción están en el intervalo de -20 °C a 50 °C, preferentemente de 15 °C a 40 °C, más preferentemente de 20 a 25 °C. Normalmente se prefiere que los compuestos de fórmulas II y III se mezclen entre sí a temperaturas inferiores a 0 °C, preferentemente aproximadamente -20 °C y que la mezcla se deje calentar a continuación a una temperatura de reacción definida anteriormente.

Los tiempos de reacción global pueden variar en un intervalo amplio, p. ej. de 1 hora a 1 día, preferentemente de 3 a 12 horas.

El compuesto de fórmula II puede proporcionarse como el producto bruto de la etapa (a), es decir, sin realizar ninguna etapa de purificación antes de la etapa (b), o como parte de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a), al que a continuación se puede agregar el compuesto de fórmula III.

El compuesto de fórmula (III) está disponible en el mercado o puede prepararse según métodos conocidos en la técnica.

Preferentemente, el compuesto de fórmula III se usa en cantidades en el intervalo de 0,1 a 10,0 mol, preferentemente de 0,8 a 1,5 mol, más preferentemente de 0,9 a 1,3 mol por mol del compuesto de fórmula II.

En principio, la reacción se puede realizar fácilmente sin tener que usar un catalizador. Sin embargo, la reacción puede realizarse también en presencia de un catalizador adecuado. Los catalizadores básicos preferidos incluyen BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ y NEt₃. Si se utiliza un catalizador básico, se prefieren cantidades en el intervalo de 0,01 a 2,0 mol, preferentemente de 1,0 a 2,0 mol, por mol del compuesto de fórmula II.

Si hay presente un disolvente, se prefiere que el disolvente sea un disolvente orgánico, ya sea un disolvente aprótico o prótico o una mezcla de los mismos.

Se puede preferir que la etapa de proceso (b) de la invención se realice en un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos preferidos ya se han definido anteriormente e incluyen disolventes aromáticos, disolventes alcano, disolventes éter, disolventes éster y mezclas de los mismos, especialmente tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), clorobenceno (MCB), heptano, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (CH₃-THF), acetato de etilo, acetato de butilo y mezclas de los mismos. Los disolventes apróticos particularmente preferidos en relación con la etapa (b) del proceso de la invención son los disolventes éter como se ha definido anteriormente, preferentemente THF, CH₃-THF, y MTBE, en particular MTBE, y los disolventes aromáticos como se han definido anteriormente, en particular tolueno.

Como alternativa, se puede preferir que la etapa de proceso (b) de la invención se realice en un disolvente prótico. Los disolventes próticos ya se han definido anteriormente. Los disolventes apróticos preferidos en relación con la etapa (b) del proceso de la invención son alcoholes C₁-C₄, en particular etanol.

Como es evidente, la etapa del proceso (b) también se puede realizar en una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente aprótico, por ejemplo en una mezcla de un disolvente éter o un disolvente aromático y un alcohol C₁-C₄, preferentemente en una mezcla de MTBE y etanol o en una mezcla de tolueno y etanol.

La realización de la etapa (b) en un disolvente prótico o en una mezcla de disolventes que comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico proporciona la ventaja de que se obtiene una composición, que puede usarse directamente para la reacción de ciclación posterior de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención simplemente añadiendo los componentes (a) y (b) de la mezcla de reacción definida anteriormente.

Por otro lado, si la etapa (b) se realiza en un disolvente aprótico, se requiere agregar los componentes (a), (b) y (c) de la mezcla de reacción definida anteriormente antes de realizar la reacción de ciclación. En determinadas situaciones, se puede preferir realizar un intercambio de disolvente, es decir, sustituir el disolvente aprótico por el

disolvente prótico.

En cualquier caso, se prefiere que el precursor de pirazol IV obtenido después de la etapa (b) del proceso de la invención no se purifique antes de la reacción de ciclación posterior.

5 Por tanto, en una realización preferida, la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V y la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realizan en un procedimiento de una sola etapa, en donde el compuesto de fórmula IV se somete a la reacción de ciclación sin purificación previa.

Dependiendo del disolvente, en donde se realiza la etapa (b), se prefieren las siguientes realizaciones para la etapa (c) del proceso de la invención, si se realiza por separado o si se realiza en un procedimiento de una sola etapa. Se prefiere que

10 (i) si la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realiza en un disolvente prótico o en una mezcla de disolventes que comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico, la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V se realice en el mismo disolvente o mezcla de disolventes como se usa en la etapa de preparación del compuesto de fórmula IV; o

15 (ii) si la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realiza en un disolvente aprótico, el disolvente aprótico se reemplaza por un disolvente prótico, o se agrega un disolvente prótico antes de la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V.

En relación con la opción (i), por supuesto también se puede preferir que se añada una cantidad adicional del disolvente prótico, para aumentar la cantidad del disolvente prótico. Se prefiere, sin embargo, que no se agregue ningún otro disolvente que el o los disolventes ya utilizados para la preparación del compuesto de fórmula IV.

20 En relación con la opción (ii), se puede preferir la opción de realizar un intercambio de disolvente, en donde al menos el 90 % en peso, preferentemente al menos el 99 % en peso del disolvente aprótico se elimina y se añade un disolvente prótico para sustituir al disolvente aprótico eliminado. Por ejemplo, se puede realizar un intercambio de disolvente, en donde un disolvente éter se sustituye por un alcohol C₁-C₄, o preferentemente MTBE se sustituye por etanol.

25 La etapa (a) del proceso de la invención cubre la preparación de los compuestos de hidrazona de fórmula II, en donde el monohidrato de hidrazina o una solución de hidrazina, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula I, ya sea en ausencia de un disolvente o en un disolvente acuoso orgánico, en donde opcionalmente puede estar presente un ácido catalizador básico o un catalizador ácido.

En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

30 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un catalizador.

Las temperaturas de reacción adecuadas para la reacción están en el intervalo de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 15 °C a 50 °C, más preferentemente de 20 a 25 °C. En determinadas situaciones, puede preferirse comenzar a una temperatura más baja de 20 a 25 °C durante aproximadamente 1 hora y a continuación calentar la mezcla de reacción a una temperatura superior de 50 a 80 °C. En otras situaciones, puede preferirse comenzar a una temperatura media de 30 a 50 °C durante aproximadamente 1 hora y a continuación agitar la mezcla de reacción a una temperatura de 20 a 25 °C.

Los tiempos de reacción global pueden variar en un intervalo amplio, p. ej. de 1 hora a 3 días. Por lo tanto, se prefiere que la reacción se controle por métodos analíticos y se detenga después de la conversión completa del compuesto de fórmula I en fórmula II.

40 El compuesto de fórmula I está disponible en el mercado o puede prepararse según métodos conocidos en la técnica.

Como ya se indicó anteriormente, la hidrazina se proporciona preferentemente en forma del monohidrato o en forma de una solución de dicho monohidrato en agua. Las concentraciones preferidas para soluciones acuosas de monohidrato de hidrazina están en el intervalo de 45 a 100 % en peso, preferentemente de 60 a 100 % en peso, por ejemplo, de 80 a 100 % o 70 a 90 % en peso de monohidrato de hidrazina basado en el peso total de la solución. Preferentemente, la hidrazina se usa como monohidrato de hidrazina al 100 % o como una solución acuosa de monohidrato de hidrazina con una concentración de aproximadamente 80 % en peso de monohidrato de hidrazina basado en el peso total de la solución.

Preferentemente, la hidrazina se usa al menos en cantidades estequiométricas. Preferentemente, la hidrazina se usa en cantidades en el intervalo de 1,0 a 10,0 mol, preferentemente de 1,0 a 2,0 mol, más preferentemente de 1,0 a

1,5 mol por mol del compuesto de fórmula I.

Por razones prácticas, se prefiere que el compuesto de fórmula I se agregue al monohidrato de hidrazina o una solución del mismo y no al revés, de modo que se evite que esté presente un exceso del compuesto de fórmula I respecto a la hidrazina en la mezcla de reacción cuando se mezclan los dos componentes.

5 Si hay presente un disolvente, se prefiere que el disolvente sea un disolvente orgánico, ya sea un disolvente aprótico o prótico o una mezcla de los mismos. Disolventes apróticos adecuados incluyen disolventes aromáticos, éteres o mezclas de los mismos. Disolventes aromáticos preferidos son p. ej. benceno, tolueno, xileno (orto-xileno, meta-xileno o para-xileno), mesitileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno o
10 mezclas de los mismos. 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 los mismos. Como disolventes próticos se prefieren normalmente los disolventes próticos. Los disolventes próticos adecuados son alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcanodiolos C₂-C₄, tales como etilenglicol o propilenglicol, y éter alcoholes tales como dietilenglicol, y mezclas de
15 de los mismos, en particular etanol.

La reacción también se puede realizar en la 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 toluenosulfónico; ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metilsulfónico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico; ácidos alquilcarboxílicos, tales como ácido acético; sales
20 de metales de tierras raras; y ácidos de 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.

El catalizador ácido o básico se usa preferentemente en cantidades en el intervalo de 0,001 a 10 mol, preferentemente de 0,01 a 0,5 mol, más preferentemente de 0,02 a 0,3 mol, por mol del compuesto de fórmula I. Para los catalizadores ácidos, se pueden preferir cantidades en el intervalo de 0,05 a 0,2 mol por mol del compuesto de fórmula I. Para los catalizadores básicos, se pueden preferir cantidades en el intervalo de 0,15 a 0,25 o de 0,2 a
25 0,3 mol por mol del compuesto de fórmula I.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula II no se purifican antes de la preparación de los compuestos de fórmula IV de acuerdo con la etapa (b) del proceso de la invención.

30 Por tanto, en una realización preferida, la etapa de preparar los precursores de pirazol de fórmula IV y la etapa de preparar el compuesto de fórmula II se realizan en un procedimiento de una sola etapa, en donde el compuesto de fórmula II se usa para la etapa de reacción (b) sin purificación previa.

En una realización particularmente preferida, las etapas de proceso (a), (b), y (c) se realizan como un procedimiento de una sola etapa.

35 El proceso de la invención puede también comprender etapas de reacción (d), (e) y (f) para transformaciones adicionales de los compuestos de pirazol V, los cuales se obtienen de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención.

Las condiciones de reacción para la etapa (d) del proceso de la invención son las siguientes.

40 En la etapa (d), un compuesto de fórmula Va o Vb se convierte en un compuesto de fórmula Vc. Normalmente, dicha reacción puede entenderse como una reacción de hidrólisis porque se hidroliza un éster o un nitrilo para dar el ácido libre. Sin embargo, otras reacciones de conversión de ésteres o nitrilos en los ácidos libres, tales como la conversión de ésteres de *tert*-butilo en los ácidos libres mediante la adición de ácido trifluoroacético, también están cubiertas por la invención.

45 Si la reacción de acuerdo con la etapa (d) es una reacción de hidrólisis, la reacción se puede llevar a cabo por medio de un proceso, en donde el compuesto de fórmula Va o Vb se hace reaccionar con agua, p. ej. en presencia de una base o en presencia de un ácido, o mediante un proceso, en donde el compuesto de fórmula Va o Vb se hace reaccionar con una base soluble en agua, preferentemente una base oxo, en un disolvente acuoso, o mediante un proceso, en donde el compuesto de fórmula Va o Vb se hace reaccionar con un hidróxido en un disolvente acuoso u orgánico prótico. Dichas reacciones de hidrólisis pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos conocidos en
50 la técnica.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere que la etapa (d) se realice disolviendo un compuesto de fórmula Va en un disolvente prótico, ya sea un disolvente acuoso tal como agua o en un disolvente orgánico prótico, tal como

un alcohol a C₁-C₄-alcohol, p. ej., metanol, etanol o isopropanol, y añadiendo un hidróxido.

Hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, sódico o potásico, y mezclas de los mismos. El hidróxido sódico es particularmente preferido.

5 Se prefiere que el hidróxido sódico se use en cantidades de 1 a 10 mol, preferido de 2,0 a 6,0 mol, p. ej. de 2,0 a 3,0 mol o de 5,0 a 6,0 mol, por mol del compuesto de fórmula Va. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden variar de 20 a 100 °C, p. ej. de 20 a 25 °C o de 50 a 100 °C.

Los tiempos de reacción pueden variar de 1 hora a 2 días, p. ej. de 1 a 3 horas o de 12 horas a 24 horas o de 1 a 2 días.

10 La conversión de los compuestos de fórmula Va en compuestos de fórmula Vc puede potenciarse, y la conversión completa puede garantizarse más fácilmente, si el alcohol, que se forma tras la hidrólisis de los compuestos de fórmula Va, se elimina de la mezcla de reacción, p. ej. por destilación.

15 Las conversiones de compuestos de fórmula Vb en compuestos de fórmula Vc se realizan ventajosamente en un medio ácido, preferentemente en la presencia de H₂SO₄ o en la presencia de HCl en MeOH. Como compuestos intermedios, se forman compuestos de iminoéster, los cuales se hidrolizan a continuación a los ácidos deseados de fórmula Vc.

Los compuestos resultantes de fórmula Vc se pueden purificar por métodos conocidos en la técnica, p. ej. por cristalización en condiciones de pH adecuadas.

Las condiciones de reacción para las etapas (d) y (f) del proceso son las siguientes.

En la etapa (e), el compuesto de fórmula Vc se activa convirtiéndole en el derivado ácido activado de fórmula VI.

20 Los reactantes de acoplamiento de péptidos adecuados, que se pueden usar para introducir el grupo saliente X¹ de los compuestos de Fórmula VI a partir de los compuestos de fórmula V, se describen en Han et al. in Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467.

En este sentido, de acuerdo con la 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).

25 Además de la conversión de los compuestos de fórmula Vc en derivados de ácido activado de fórmula VI por medio de estos reactivos de acoplamiento de péptidos, también se ha descrito en la técnica cómo introducir grupos salientes tales como halógeno, N₃, p-nitrofenoxi y pentafluorofenoxi en los compuestos de fórmula Vc para dar los compuestos correspondientes de fórmula VI. En este sentido, se hace referencia a los documentos WO 2009/027393 y WO 2010/034737.

30 El compuesto de fórmula VI puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula VIII o aislarse. Se prefiere, sin embargo, que el compuesto de fórmula VI se convierta directamente en el compuesto de fórmula VIII.

La conversión de compuestos de fórmula VI en compuestos de fórmula VIII haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VI con compuestos de fórmula VIII ya se ha descrito en los documentos WO 2009/027393 y WO 2010/034737.

35 Debe entenderse que la etapa de reacción esencial del proceso de la invención es la etapa de reacción (c), es decir, la preparación de los compuestos de pirazol V a partir de los precursores de pirazol IV.

40 A este respecto, y en particular en relación con un proceso continuo, también puede preferirse preparar ciertas composiciones, que pueden usarse como materiales de partida para la preparación de la mezcla de reacción definida anteriormente que comprende el precursor de pirazol IV, el cual se somete a continuación a la reacción de ciclación inducida por hidrógeno en la etapa (c) del proceso de la invención.

Esto se ilustra en la Figura 1, la cual muestra un esquema preferido para realizar la etapa de reacción (c) del proceso de la invención

45 - proporcionando una primera composición (denominada "IV + EtOH (c)") que comprende el precursor de pirazol IV y etanol, es decir, el componente (c) de la mezcla de reacción deseable, y una segunda composición (denominada "(b) + EtOH (c)") que comprende un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, es decir, el componente (b) de la mezcla de reacción deseable, y etanol, es decir, el componente (c) de la mezcla de reacción deseable, y

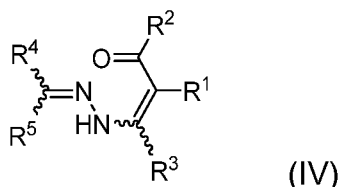
- combinar dichas composiciones con Pt/C como catalizador de hidrogenación, es decir, el componente (a), en un recipiente de reacción adecuado para formar la mezcla de reacción deseable para la reacción de ciclación del precursor de pirazol IV, y
- someter dicha mezcla de reacción que comprende el precursor de pirazol a una presión de 10 a 50 bar a una temperatura de 0 a 40 °C,
- proporcionar una mezcla de producto que comprende el pirazol V, el ácido (b) y etanol (c), por lo que la mezcla del producto ya se ha separado del catalizador de hidrogenación (a).

Debe entenderse, sin embargo, que los componentes (a), (b), (c) y opcionalmente (d), así como el compuesto IV, pueden mezclarse entre sí en cualquier secuencia deseable, y pueden proporcionarse ya sea solos o en forma de una composición como se define más adelante en el presente documento.

En vista de los significados de los sustituyentes preferidos de los compuestos de fórmula IV y V de acuerdo con la invención como se ha definido anteriormente, así como los componentes preferidos de la mezcla de reacción, en donde los compuestos de fórmula IV se proporcionan para la reacción de ciclación, las siguientes composiciones son de particular relevancia para el proceso de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende

(1) un compuesto de fórmula IV



en donde

R¹ es C(O)OCH₂CH₃; R² es CH₃; R³ es H; R⁴ es CH(CH₃)₂; y R⁵ es CH₃, es el compuesto IV.1, y

(2) al menos un componente seleccionado entre

- (a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino,
- (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y
- (c) etanol.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición A que comprende

- (1) el compuesto IV.1, y
- (2) (a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino.

Preferentemente, el catalizador de hidrogenación es Pt/C, o PtO₂.

En una realización particularmente preferida, el catalizador de hidrogenación es Pt/C.

Esta composición puede combinarse con los componentes (b) y (c) de la mezcla de reacción como se ha definido anteriormente para realizar la reacción de ciclación en presencia de hidrógeno de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una composición B que comprende

- (1) el compuesto IV.1, y
- (2) (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted, y ácidos de Lewis.

Los ácidos preferidos se han definido anteriormente.

En una realización preferida, el ácido es

- (b1) un ácido de Brønsted seleccionado entre ácido trifluoroacético (TFA), ácido fosfórico (H₃PO₄) y ácido sulfúrico (H₂SO₄),

- (b2) metilsulfonato de piridinio (MSA*pir), o
- (b3) un ácido de Lewis seleccionado entre $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$, FeCl_3 , TiCl_4 , y AlCl_3 .

En una realización preferida, el ácido es TFA.

En una realización preferida, el ácido es H_2SO_4 .

- 5 En una realización preferida, el ácido es MSA*pir.

En una realización preferida, el ácido es $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$.

En una realización preferida, el ácido es FeCl_3 .

En una realización preferida, el ácido es TiCl_4 .

En una realización preferida, el ácido es AlCl_3 .

- 10 Esta composición puede combinarse con los componentes (a) y (c) de la mezcla de reacción como se ha definido anteriormente para realizar la reacción de ciclación en presencia de hidrógeno de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una composición C que comprende (1) el compuesto IV.1, y (2) (c) etanol.

- 15 Esta composición puede combinarse con los componentes (a) y (b) de la mezcla de reacción como se ha definido anteriormente para realizar la reacción de ciclación en presencia de hidrógeno de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención.

Hay que destacar que la composición C anterior es particularmente ventajosa para los fines de la presente invención, no solo porque el etanol es un disolvente particularmente preferido para la etapa de reacción (c) de la invención, sino también porque la mezcla de reacción, en donde se proporciona el compuesto de fórmula IV, se prepara preferentemente mezclando la composición C (que comprende el precursor de pirazol IV y el componente (c)) con el componente (b), opcionalmente proporcionado una cantidad adicional de disolvente, y a continuación añadiendo el catalizador de hidrogenación (a). En este sentido, se hace referencia nuevamente a la Figura 1.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una composición D que comprende

- 25 (1) el compuesto IV.1, y
(2) (c) un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ o mezclas del mismo, preferentemente MeOH o EtOH, particularmente MeOH.

Esta composición puede combinarse con, es decir, dosificarse lentamente a la mezcla de reacción que comprende los componentes (a), (b) y (c) para realizar la reacción de ciclación en presencia de hidrógeno de acuerdo con la etapa (c) del proceso de la invención.

- 30 Particularmente para usar con la composición D, la mezcla de reacción comprende

- (2)(a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino, preferentemente Pt/C.
- (2)(b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis preferentemente seleccionados entre la lista anterior de ácidos, particularmente entre H_2SO_4 y H_3PO_4 ; y
- (2)(c) un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ o mezclas del mismo, preferentemente MeOH o EtOH, particularmente MeOH.

- 35 Hay que destacar que la composición D anterior es particularmente ventajosa para los fines de la presente invención, no solo porque el metanol es un disolvente particularmente preferido para la etapa de reacción (c) del proceso semicontinuo de la invención, sino también porque la mezcla de reacción, a la cual se dosifica la solución del compuesto de fórmula IV, permite una reacción muy selectiva del compuesto IV con el pirazol V.

- 40 Se entiende que las composiciones anteriormente definidas pueden comprender también combinaciones de los componentes (a), (b), y (c).

En una realización preferida, la presente invención, por lo tanto, se refiere a una composición que comprende

- (1) el compuesto IV.1, y
- (2)

- (a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino, y
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis; o

(2)

- 5 (a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino, y
 (c) etanol; o

(2)

- 10 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y
 (c) etanol.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una composición que comprende

- (1) el compuesto IV.1, y
 (2)

- 15 (a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino,
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y
 (c) etanol.

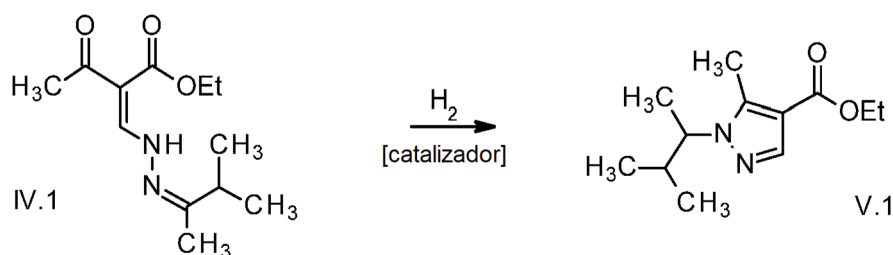
Ejemplos

I Caracterización/Detección

- 20 La detección de los compuestos puede hacerse mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) acoplada. Se ha usado el siguiente método:
 Agilent XDB-C18, 4,6 x 50 mm, 1,8 µm; fase móvil: A: agua + (0,1 % H₃PO₄); B: acetonitrilo (MeCN) + (0,1 % H₃PO₄); 0-10 min: 5 % A, 95 % B; 10-10,1 min: 95 % A, 5 % B; flujo: 1,2 ml/min en 10,1 min a 60 °C; detector UV 210 nm.

25 II Detección

La siguiente reacción se realiza en todos los experimentos de detección.



Todos los experimentos de selección se realizaron en un recipiente a presión Hastelloy.

- 30 Los análisis se ejecutaron usando HPLC y todos los resultados se presentan en % de área (= proporción entre el área de un pico de HPLC específico y el área total de todos los picos en porcentaje). La conversión se midió determinando el % de área del material de partida, compuesto IV.1. Además, los valores de % del área de ambos, el pirazol V.1 y el correspondiente NH-pirazol V^H.1, se determinan en cada caso. Los tiempos de retención son los siguientes:

V.1 (1,4-aducto): 6,3 min

V.1 (pirazol): 6,1 min

V^H.1 (NH-pirazol): 3,2 min

Ejemplo 1: Experimentos de detección

- 35 Compuesto IV. Se disolvió 1, 2-[[2-(2,2-dimetil-1-metil-etiliden)hidrazino]metilen]-3-oxo-butanoato de etilo (5 g, 0,02 mol), en 95 g de EtOH. A la solución se añadió primero Pt/C (0,7 g) seguido de ácido (H₂SO₄, 0,5 equiv, 0,9 g).

El recipiente de reacción se presurizó con hidrógeno a 10 bar y se calentó a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se tomó una muestra y la conversión se midió por HPLC. Además, se determinaron los valores de % del área del pirazol V.1, 1-(2,2-dimetil-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo, y el NH-pirazol V^H.1. Los resultados se proporcionan en la entrada 1 de la Tabla 1A.

- 5 Los ácidos adicionales enumerados en la Tabla 1A a continuación se analizaron de forma análoga o de acuerdo con las condiciones de reacción modificadas proporcionadas en la entrada respectiva de la Tabla 1A.

Tabla 1A:

N.º*	Ácido	Ácido [equiv]	Tiempo [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
1	H ₂ SO ₄	0,5	2	>95	74	17
2	MSA	1	2	> 95	51	48
3	AcOH	25**	2	64	39	4
4	TFA	0,5	2	> 95	85	16
5	TCAA	0,5	2	> 95	67	27
6	Cl-AcOH	0,5	2	33	14	18
7	H ₃ PO ₄	1	3	42	31	< 1
8	H ₃ PO ₄	1	8	> 95	90	10
9	AlCl ₃	0,1	3	> 95	> 90	2
10	BF ₃ *OEt ₂	0,1	3	52	44	2
11	MSA*pir	1	3	45	34	9

* Todas las reacciones se realizaron con 0,7 g de Pt/C en EtOH a 30 °C, presión 10 bar
 ** EtOH/AcOH = 1:1

Además, la influencia de la presencia de un disolvente aprótico se analizó de forma análoga usando una mezcla de disolventes como se define en la Tabla 1B a continuación y MSA (1 equiv) como el ácido.

10

Tabla 1B:

N.º*	Mezcla de disolventes	Tiempo [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
1	EtOH / Tolueno	3	>95	53	47
2	EtOH / EtOAc	3	> 95	62	34
3	EtOH / MTBE	3	> 95	49	45

* Todas las reacciones se realizaron con 0,7 g de Pt/C y con 1 equivalente de MSA a 30 °C, presión 10 bar

Ejemplo 2: Experimento de detección

- 15 A una suspensión de Pt/C (0,7 g) en 31 g de MeOH se añadieron 1,8 g (0,5 equiv) de H₂SO₄. El recipiente de reacción se presurizó con hidrógeno a 15 bar y se enfrió a 10 °C. A la mezcla de reacción se le dosificó una solución de 9 g de 2-[[2-(2,2-dimetil-1-metil-etilideno)hidrazino]metileno]-3-oxo-butanoato de etilo (0,04 mol, compuesto IV. 1) en 20 g de MeOH durante 240 min usando una bomba de HPLC. La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional después de la dosificación. A continuación la conversión se midió por HPLC: se determinaron los valores de % del área del pirazol V.1, 1-(2,2-dimetil-1-metil-etil)-5-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo y NH-pirazol V^H.1. Los resultados se proporcionan en la entrada 1 de la Tabla 2C.

- 20 Se realizaron ensayos adicionales de forma análoga o de acuerdo con el Ejemplo 2; los resultados se muestran en las Tablas 2C a 2G. Todos los ensayos se realizan con 0,7 g de catalizador Pt/C en las mismas cantidades de disolvente y compuesto IV.1.

Tabla 2C:

N.º*	Disolvente	Ácido [equiv]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
1	EtOH	H ₂ SO ₄ (0,50)	4	1	>95	93	7

(continuación)

N.º*	Disolvente	Ácido [equiv]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
2	MeOH	H ₂ SO ₄ (0,50)	4	1	>95	93	7
3	EtOH	H ₃ PO ₄ (1,0)	4	4	72	47	17

* Todas las reacciones se realizaron a 10 °C, presión 15 bar

Tabla 2D

N.º*	Disolvente	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo de dosificación / post agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
4	EtOH	10	15	4/1	>98	80,1	19,9
5	MeOH	10	15	4/1	>98	90,5	9,5
6	i-propanol	10	15	4/1	>95	53,8	46,2
7	n-butanol	10	15	4/1	>95	43,9	56,1
8	EtOH/Tolueno (1:1)	10	15	4/1	>98	78,7	21,3

Concentración de IV.1 en cantidad total de disolvente = 15 % en peso; Ácido = H₂SO₄, 0,5 equiv.

Tabla 2E

N.º*	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
9	10	5	4	1	>98	55,9	44,1
10	10	10	4	1	>98	70,0	30,0
11	10	15	4	1	>98	80,1	19,9
12	10	20	4	1	>98	86,0	14,0

Disolvente = EtOH, Concentración de IV.1 en cantidad total de disolvente = 15 % en peso; Ácido = H₂SO₄, 0,5 equiv.

Tabla 2F

N.º*	Temp. [°C]	Concentración* [%]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
13	10	10	4	1	>98	91,3	8,7
14	10	15	4	1	>98	80,1	19,9
15	10	20	4	1	>98	69,7	30,3

Disolvente = EtOH; Ácido = H₂SO₄, 0,5 equiv.; Presión 15 bar
* concentración de IV.1 en cantidad total de disolvente

Tabla 2G

N.º*	Temp. [°C]	Presión [bar]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
16	10	15	4	1	>98	80,1	19,9
17	10	15	10	1	>98	90,6	9,3

Disolvente = EtOH, Concentración de IV.1 en cantidad total de disolvente = 15 % en peso; Ácido = H₂SO₄, 0,5 equiv.

Tabla 2H

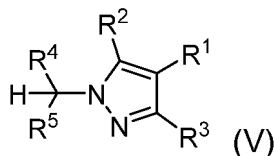
N.º*	Temp. [°C]	Ácido [equiv]	Tiempo de dosificación [h]	Tiempo post-agitación [h]	Conversión [%]	Pirazol V.1 [%área]	NH-pirazol V ^H .1 [%área]
------	------------	---------------	----------------------------	---------------------------	----------------	---------------------	--------------------------------------

ES 2 795 874 T3

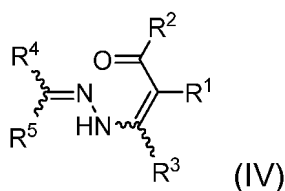
18	10	0,5	4	1	>98	80,1	19,9
19	10	1	4	1	>98	79,0	21,0
Disolvente = EtOH, Concentración de IV.1 en cantidad total de disolvente = 15 % en peso; Ácido = H ₂ SO ₄ , 0,5 equiv.; Presión= 15 bar							

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de pirazol de fórmula V, o una sal, estereoisómero, tautómero o N-óxido del mismo



5 que comprende la etapa de ciclar un compuesto de carbonilo α,β -insaturado sustituido por hidrazona de fórmula IV



haciéndolo reaccionar con hidrógeno, en donde el compuesto de fórmula IV se proporciona en una mezcla de reacción que comprende como componentes:

- 10 (a) un catalizador de hidrogenación;
 (b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis;
 (c) un disolvente prótico; y, opcionalmente
 (d) un disolvente aprótico;

y en donde

- 15 R¹ es C(O)OR^c, en donde R^c es alquilo C₁-C₄ o bencilo;
 R² es CH₃, o fluorometilo;
 R³ es H;
 R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, grupo que no está sustituido, o está parcialmente halogenado, y
 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₄.

20 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es CH₃; y R⁵ es CH₃.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es C(O)OCH₂CH₃; R² es CH₃; R⁴ es CH(CH₃)₂; y R⁵ es CH₃.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el catalizador de hidrogenación comprende paladio o platino.

25 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el catalizador de hidrogenación es Pt/C.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el catalizador de hidrogenación está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de al menos 0,05 % en moles basado en la cantidad molar del compuesto de fórmula IV.

30 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ácido se selecciona entre H₂SO₄, ácido metilsulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, H₃PO₄, y AlCl₃.

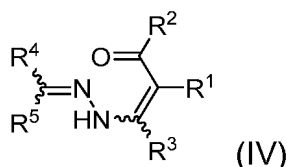
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente prótico se selecciona entre alcoholes C₁-C₄, alcanodiolos C₂-C₄, agua, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el disolvente prótico se selecciona entre metanol y etanol y mezclas de los mismos.

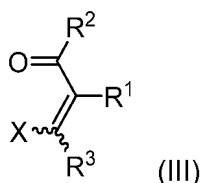
35 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el disolvente prótico se selecciona entre disolventes aromáticos, disolventes alcano, disolventes éter, disolventes éster y mezclas de los

mismos.

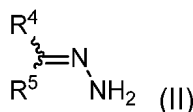
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de fórmula IV está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de como máximo 50 % en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.
- 5 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la reacción con hidrógeno se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C.
13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el hidrógeno se proporciona con una presión de 5 a 80 bar.
- 10 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde una solución del compuesto de fórmula IV en un disolvente de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 se dosifica a la mezcla de reacción que comprende los componentes a), b), c) y opcionalmente d) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los componentes son
- a) Pt/C, b) H₂SO₄, c) MeOH, y d) es, si está presente, tolueno, MTBE, o EtOAc.
15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el proceso de la invención además comprende la etapa de preparar el compuesto de carbonilo α,β-insaturado sustituido por hidrazona de fórmula IV



haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo α,β-insaturado de fórmula III



- 20 con un compuesto de hidrazona de fórmula II



en donde

- 25 X es halógeno, OH, alcoxi C₁-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)O-, alquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, haloalquilo C₁-C₁₀-S(O)₂O-, fenil-S(O)₂O-, toлил-S(O)₂O-, (alquilo) C₁-C₁₀)₂P(O)O-, alquiltio C₁-C₁₀, cicloalquiltio C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀-C(O)S-, NH₂, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₁₀, morfolino, N-metilpiperazino, o aza-cicloalquilo C₃-C₁₀;

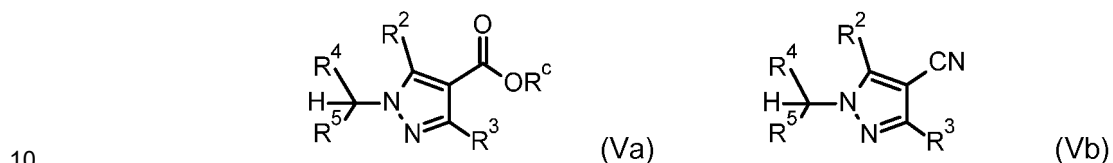
y R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde X es OCH₂CH₃.
- 30 17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en donde la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V y la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realizan en un procedimiento de una sola etapa, en donde el compuesto de fórmula IV se somete a la reacción de ciclación sin purificación previa.
18. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 15, 16, o 17, en donde

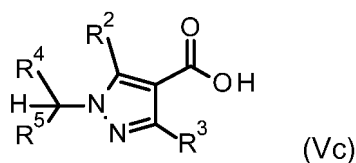
(i) si la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realiza en un disolvente prótico o en una mezcla de disolventes que comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico, la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V se realiza en el mismo disolvente o mezcla de disolventes como se usa en la etapa de preparación del compuesto de fórmula IV; o

5 (ii) si la etapa de preparar el compuesto de fórmula IV se realiza en un disolvente aprótico, el disolvente aprótico se reemplaza por un disolvente prótico, o se agrega un disolvente prótico antes de la etapa de preparar el compuesto de pirazol de fórmula V.

19. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el compuesto de fórmula V es un compuesto de fórmula Va o Vb

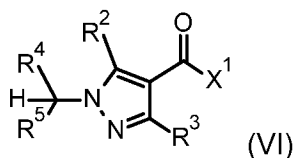


y en donde el proceso además comprende la etapa de convertir el compuesto de fórmula Va o Vb en un compuesto de fórmula Vc



15 en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y en donde R^c en la fórmula Va es alquilo C₁-C₄ o bencilo;

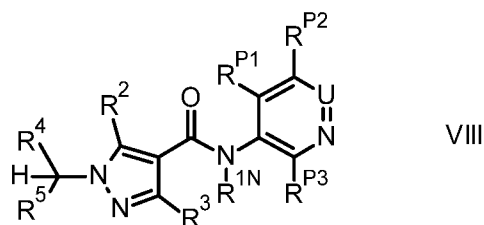
y en donde el compuesto de fórmula Vc se convierte en un compuesto de fórmula VI



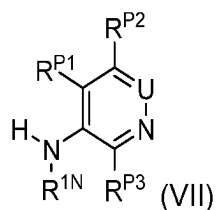
en donde X¹ es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y en donde R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20 20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde X¹ es cloro.

21. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, y en donde el proceso además comprende la etapa de convertir el compuesto de fórmula VI en un compuesto de fórmula VIII



haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII



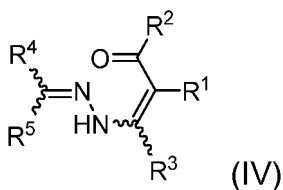
en donde R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, y en donde U es N o CH;

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

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

22. Una composición que comprende

(1) un compuesto de fórmula IV



en donde

10 R^1 es C(O)OCH₂CH₃; R^2 es CH₃; R^3 es H; R^4 es CH(CH₃)₂; y R^5 es CH₃; y (2) al menos un componente seleccionado entre

(a) un catalizador de hidrogenación que comprende paladio o platino,

(b) un ácido seleccionado entre ácidos de Brønsted, sales de amonio de ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis, y

15 (c) metanol o etanol.

Figura 1

