

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129345-00000-0000

Fecha: 2007-12-06 16:18:47

Int. 11 PATENTILYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 INYECCIONES

Lva. 378 FASE NACIONAL

Edición: 201

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 15/06/2008 P2007/000202

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: BRITANICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/001579

Fecha Junio 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/134466

Fecha Diciembre 21, 2006

6

Título (54) ARILPIRAZOLES SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) A01N 43/56, C07D 401/04, C07D 413/04, C07D 401/12, C07D 403/12

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 15, 2005

(31) Número de Solicitud

11/153.103

9

Comprobante de pago No. 07-98.631

Fecha Diciembre 4 de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-009534. Adjunto Copia Simple**

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2006/001579

Handwritten initials or signature in the top right corner.

DENIS BILLEN,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Bélgica

NATHAN ANTHONY LOGAN CHUBB,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

DAVID MORRIS GETHIN,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

KIM THOMAS HALL,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

LEE RICHARD ROBERTS,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

NIGEL DEREK ARTHUR WALSH,
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Irlandesa

[illegible]

MIT : 300176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,631
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2007

***** C O N F I D E N T I A L *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BARCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
J. ACITE S&S85K	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-06118-5	68226500	03/12/2007	6,123,900.00

C O N F I D E N T I A L

CANT.	CONTENIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	462,000.00
		TOTAL :	\$ 462,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSIBLE : _____

RECIBO DE CADA APLICACION AL EXPEDIENTE No.

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Monte y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial - Olarte"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Notarial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciled in

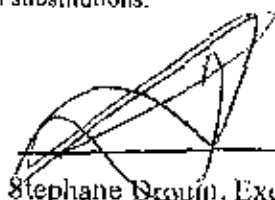
domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

X
X

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
17th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
suscrito el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

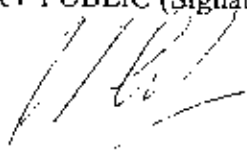
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

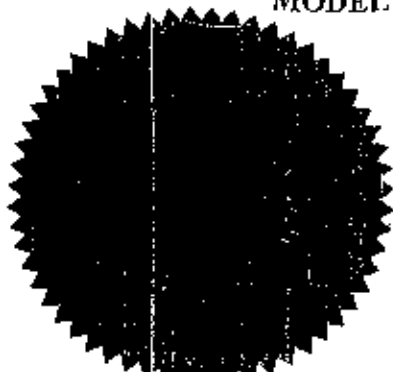
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



8
20

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **12 May 2006**

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H014598**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **S. Kemsley**



Sec

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

a
9

Sea conocido que yo **STEPHEN DAVID FINN** de 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire, Reino Unido, como notario publico
autorizado.

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente
PFIZER LIMITED.

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por Denis BILLEN, Nathan Anthony Logan CHUBB, David
Morris GETHIN, Kim Thomas HALL, Lee Richard ROBERTS y Nigel Derek
Arthur WALSHE.

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han
representado ante mí como presentación de dicho cliente ha representado a
ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente
auténticas.

Firmado y sellado el, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire, Reino Unido, el 16 de Noviembre de 2007.

Stephen Finn
Notario Publico

10
10

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: **Stephen David Finn**
3. obrando en su condición de **Notario Público**
4. lleva el sello/estampilla de **dicho Notario Público**

Certificado

- | | |
|--|---|
| 5. en Londres | 6. el 19 de noviembre de 2007 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H590006 | |
| 9. Sello / Estampilla | 10. Firma: P. Wilkinson |
| [Sello] | [Firmado](por el Secretario de Estado). |

ASIGNACION

Para la valiosa consideración pagada por mi (nosotros) by PFIZER LIMITED una corporación organizada bajo las leyes de Inglaterra que es dirección completa de la oficina de correos **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, Yo (nosotros) vende y asigna por este medio a **PFIZER LIMITED**, toda mi (nuestra) derecha, título e interés en y para mi (nuestro) invención para una nueva y útil mejora dentro de **ARILIPRAZOLES SUSTITUIDOS** en cuanto la Republica de Colombia se refiere, como completamente dispuesto descrito en la especificación yo (nosotros) autoriza por este medio a comisión de patentes de Colombia a publicar la patente dicha a **PFIZER LIMITED** de acuerdo a esta asignación.

Dando fe yo (nosotros) tiene

(firma ilegible) Denis BILLEN
Sándwich, Kent, England - 20 de Junio de 2006 - Denis BILLEN

(firma ilegible) Nathan Anthony Logan CHUBB
Sándwich, Kent, England - 20 de Junio de 2006 - Nathan Anthony Logan CHUBB

(firma ilegible) David Morris GETHIN
Sándwich, Kent, England- 20 de Junio de 2006- David Morris GETHIN

(firma ilegible) Kim Thomas HALL
Sándwich, Kent, England- 20 de Junio de 2006- Kim Thomas HALL

(firma ilegible) Lee Richard ROBERTS
Sándwich, Kent, England- 20 de Junio de 2006- Lee Richard ROBERTS

(firma ilegible) Nigel Derek Arthur WALSHE
Sándwich, Keut, England- 20 de Junio de 2006- Nigel Derek Arthur WALSHE

72

BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom, a duly authorised Notary
Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

PFIZER LIMITED.

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

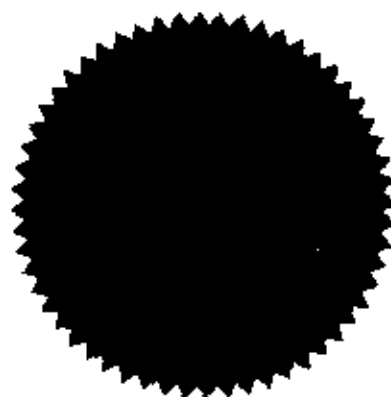
ASSIGNMENT signed by Denis BILLEN, Nathan Anthony Logan CHUBB,
David Morris GETHIN, Kim Thomas HALL, Lee Ricahrd ROBERTS and Nigel
Derek Arthur WALSHE..

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such
presentation that their said client has represented to them that the said annexed
document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire, United Kingdom on 16th November 2007.



Stephen Finn
Notary Public



(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
APOSTILLE
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

2. This public document / Le présent acte public
Has been signed by / A été signé par
Stephen David Finn
Notary Public

3. Acting in the capacity of / Agissant en qualité de
The Said Notary Public

4. Bears the seal/stamp of / Est revêtu du sceau/l'empreinte de
at London/Londres

5. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal des Affaires Etrangères et du Commonwealth

6. the date 19 November 2007

7. Signature: P. Wilkinson

Number/ sous No

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **SUBSTITUTED ARYLPYRAZOLES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Denis Billen
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - Denis BILLEN

Nathan Anthony Logan Chubb
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - Nathan Anthony Logan CHUBB

David Morris Gethin
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - David Morris GETHIN

Kim Thomas Hall
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - Kim Thomas HALL

Lee Richard Roberts
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - Lee Richard ROBERTS

Nigel Derek Arthur Walshe
Sandwich, Kent, England on 20/6/2006 - Nigel Derek Arthur WALSH

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2006 (21.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/134466 A1

(51) International Patent Classification:

A01N 43/56 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

European Patent Department, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB). WALSHE, Nigel, Derek, Arthur
[GB/IE]; Pfizer Research and Development, European
Patent Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/001579

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(22) International Filing Date: 6 June 2006 (06.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
11/153,103 15 June 2005 (15.06.2005) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER
LIMITED** (GB/GB); Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BILLEN, Denis**
[GB/GB]; Pfizer Research and Development, European
Patent Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). **CHUBB, Nathan, Antony, Logan**
[GB/GB]; Pfizer Research and Development, European
Patent Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). **GETHUN, David, Morris** [GB/GB];
Pfizer Research and Development, European Patent De-
partment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). **HALL, Kim, Thomas** [GB/GB]; Pfizer Research
and Development, European Patent Department, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **ROBERTS, Lee,
Richard** [GB/GB]; Pfizer Research and Development,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Gul-
dance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED ARYLPYRAZOLES AS PARASITICIDAL AGENTS

(57) Abstract: This invention relates to a combination product comprising a range of 1-aryl-4-cyclopropylpyrazoles in which there is at least one fluorine attached to the cyclopropyl ring, and one or more further therapeutic agents, particularly anti-parasitic agents.

SUBSTITUTED ARYLPYRAZOLES AS PARASITICIDAL AGENTS

This invention relates to pyrazole derivatives having parasitcidal properties. The compounds of interest are fluorinated cyclopropylarylpyrazoles and, more particularly, the invention relates to 1-aryl-4-cyclopropylpyrazoles in which there is at least one fluorine attached to the cyclopropyl ring.

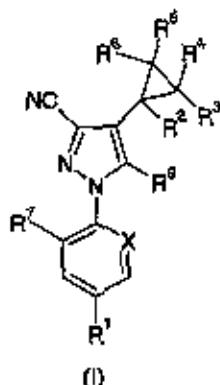
International Patent Application Publication No. (WO) 9824767, European Patent Application Publication No. (EP) 933363 and EP957094 describe 4-cyclopropyl arylpyrazoles having parasitcidal activity for the control of arthropods.

The prior art compounds do not always demonstrate good activity or a long duration of action against parasites. Similarly, some parasitcidal agents are useful only for a narrow spectrum of parasites. It is an aim of the present invention to overcome various disadvantages of or improve on the properties of prior art compounds. Thus it is an aim of the invention to provide an arylpyrazole which has improved activity relative to prior art compounds against parasites. The compounds of the present invention have especially good ability to control a broad spectrum of arthropods as shown by the results of tests demonstrating their potency and efficacy. In particular, the compounds of the present invention are significantly more active against fleas than similar prior art compounds.

It is a further aim to provide compounds with a long duration of action. Most preferably, the compounds control infestation by arthropods for a period of at least twenty-eight days. The extended duration of action is generally attributed to an extended half life of the compound in vivo in the host mammal.

It is also desirable that the compounds of the present invention should have an improved pharmacokinetic profile, improved safety, improved persistence and improved solubility.

Thus, according to the present invention, there is provided a compound of formula (I):



5 wherein:

R^1 is CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, or SF_5 ;

R^2 is H, fluoro, or C_{1-4} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen atoms independently selected from chloro and fluoro;

10 R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 independently represent H, C_{1-4} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen groups independently selected from chloro and fluoro, or a chloro or fluoro;

R^7 is Cl or fluoro;

X is CR^8 or N where R^8 is Cl or fluoro; and

R^9 is NR^aR^b ;

15 R^a is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, $C(O)OC_{1-6}$ alkyl and C_{1-6} alkanoyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from halo, het, phenyl, hydroxy, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkyl amino and di C_{1-6} alkyl amino;

20 R^b is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkanoyl and $C(O)OC_{1-6}$ alkyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from, halo, phenyl,

hydroxy, -COOH, -C(O)O C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino;

or R^a and R^b together with the N atom to which they are attached may form a three to seven - membered heterocyclic ring containing one or more further N, O or S atoms and wherein said heterocyclic ring may bear one or more optional substituents selected from oxo, halo, het, phenyl, hydroxy, -COOH, -C(O)O C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino; and

het represents a four- to seven-membered heterocyclic group, which is aromatic or non-aromatic and which contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur and mixtures thereof, and wherein said heterocyclic ring is optionally substituted, where the valence allows, with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, OC(O)C₁₋₆ alkyl, C(O)C₁₋₆ alkyl, C(O)OC₁₋₆ alkyl and NR^cR^d, where R^c and R^d are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl and C₂₋₆ alkenyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from halo, phenyl, hydroxy, -COOH, C(O)OC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

with the proviso that at least one of R², R³, R⁴, R⁵, or R⁶ is fluoro.

In the compounds according to formula (I), C₁₋₆ haloalkyl or C₁₋₆ haloalkoxy means a C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy substituted by 1 to 5 chloro or fluoro groups chosen independently. Also, 'halo' means a group selected from fluoro, bromo, chloro, bromo or iodo.

Suitably, R¹ is CF₃ or SF₅, preferably CF₃.

Suitably R² is CF₃ or CHF₂, preferably CF₃. In an alternative suitable embodiment, R² is fluoro.

Suitably, R^3 , R^4 , R^5 and R^6 independently represent H or fluoro.

Preferably, R^2 is CF_3 and R^3 , R^4 , R^5 and R^6 independently represent 2, 3 or 4 fluoro groups, more preferably 2 fluoro groups, most preferably on R^3 and R^4 and R^5 and R^6 represent H.

Similarly preferably, R^2 is CHF_2 and R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 independently represent 2, 3 or 4 fluoro groups, more preferably 2 fluoro groups, most preferably on R^3 and R^4 and R^5 and R^6 represent H.

Similarly preferably, R^2 is fluoro and R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 independently represent 2, 3 or 4 fluoro groups, more preferably R^3 and R^4 are both fluoro and R^5 and R^6 represent H or all of R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 are fluoro.

Preferably X is CR^8 . More preferably R^8 is chloro.

Other preferred compounds are those in which R^7 and R^8 are the same. More preferably, both R^7 and R^8 are Cl.

Suitably, R^a is $C(O)OC_{1-6}$ alkyl, e.g. ethyl, propyl or isopropyl, with optional substitution selected from one to five fluoro groups, e.g. to form 2,2,2-trifluoroethyl, di- C_{1-6} alkylamino, e.g. dimethylamino and het, e.g. pyrrolidinyl, pyridyl and imidazolyl. More suitably, R^a is ethoxycarbonyl, dimethylaminoethoxycarbonyl, 2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 4-pyridylmethoxycarbonyl, 3-pyridylmethoxycarbonyl, 2-pyridylmethoxycarbonyl, 1H-imidazol-5-ylmethoxycarbonyl or 2-pyrrolidin-1-ylethoxycarbonyl.

Equally suitably, R^a is C_{1-6} alkyl, e.g. methyl, with optional substitution selected from one to five fluoro groups, e.g. to form trifluoromethyl, C_{3-6} cycloalkyl, e.g. cyclohexyl,

phenyl and het, e.g. pyridyl, e.g. 4-pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl. More suitably, R^a is methyl or 4-pyridylmethyl.

Equally suitably, R^a and R^b together with the N atom to which they are attached
 5 form a pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl or 2-oxo-oxazolidinyl, e.g. 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl group, more suitably, a 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl group.

Suitably, R^b is hydrogen.

10 Preferably or alternatively, R^a is selected from NH₂, C₁₋₆ alkoxy-carbonylamino, with optional substitution on the alkoxy group by one to five fluoro groups, di-C₁₋₆ alkylamino and het, and C₁₋₆ alkylamino, with optional substitution on the alkyl group by one to five fluoro groups, C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl and het. Most preferably, R^a is NH₂.

15

Preferred individual compounds of the invention are selected from:
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

20 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

25 5-amino-4-(2,2-dichloro-1-fluorocyclopropyl)-1-(2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

30 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-

difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-4-[1-(chloro(fluoro)methyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(methylamino)-1H-pyrazole-3-carbonitrile

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(fluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluoro-1-

methylcyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;

1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
2-(dimethylamino)ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
5 2,2,2-trifluoroethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
10 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
15 isopropyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
pyridin-4-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
20 pyridin-3-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
pyridin-2-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
1H-imidazol-5-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
25 2-pyrrolidin-1-ylethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; and
5-amino-4-[1-[chloro(difluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; or a pharmaceutically acceptable
30 salt or prodrug thereof.

More preferred individual compounds of the present invention are selected from:

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

(-)-5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

5 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

10 5-amino-4-[1-(chloro(fluoro)methyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; and

15 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

Within the scope of the invention are so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have
20 little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. It will be appreciated that certain compounds of formula (I) may themselves act as prod-
25 drugs of other compounds of formula (I). Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

30 Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing the 5-amino substituent on the pyrazole ring in the compounds of formula

(I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-drug moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985); "Design and application of prodrugs," Textbook of Drug Design and Discovery, (3rd Edition), 2002, 410-458, (Taylor and Francis Ltd., London); and references therein.

5

Suitable prodrugs may have an N-containing group at the 5-position of the pyrazole ring of formula (I) and are bound to the ring through N. The 5-N group can be substituted once or twice. Examples of substituents include: alkyl amines, aryl amines, amides, ureas, carbamates, cyclic carbamates, imines, enamines, imides, cyclic imides, sulfenamides, and sulfonamides. The hydrocarbon portion of these groups contain C₁₋₆ alkyl, phenyl, heteroaryl such as pyridyl, C₂₋₆ alkenyl, and C₃₋₆ cycloalkyl; wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from: halo; hydroxy; C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy.

15

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing example and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

20 A prodrug according to the invention can be readily identified by administering it to a test animal and sampling a body fluid for a compound of formula (I).

In a further aspect, the present invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I), or a pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable salt thereof, or a pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable solvate (including hydrate) of either entity, as illustrated below.

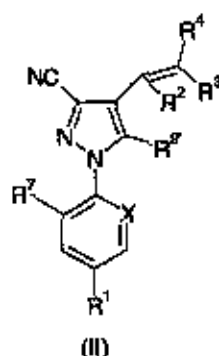
25 It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of the invention. This may be achieved by conventional methods, for example as

30

described in "Protective Groups In Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), and references therein.

Thus, the following processes are illustrative of the general synthetic procedures which may be adopted in order to obtain the compounds of the invention.

1. A compound of formula (I) may be prepared by cyclopropanation of an alkene of formula (II):

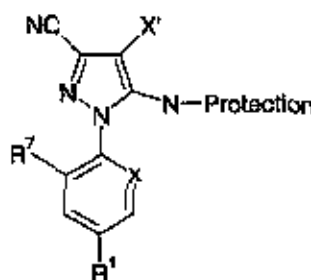


wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 and X are as previously defined for formula (I) and R^6 represents R^6 or N-protected R^6 , followed by deprotection where necessary. Suitable protection includes imidoformamide protection, for example using *N,N*-dimethylimidoformamide, which may be deprotected under standard conditions.

Compounds of formula (II) may be reacted with a carbenoid species, $:CR^5R^6$, in which R^5 and R^6 are as previously defined for formula (I), which may be generated *in situ*. For example, when $R^5=R^6=F$, a reactive species such as trimethylsilyl difluoro(fluorosulfonyl)acetate (TFDA) may be reacted with a compound of formula (II), where R^6 represents N-protected R^6 , with an optional apolar solvent at elevated temperature in the presence of sodium fluoride to yield a product of formula (I) after deprotection. Other specific methods include treatment of chloroform with base, preferably under phase transfer catalysis conditions, thermolysis of a suitable organometallic precursor such as an aryl trifluoromethyl, trichloromethyl, or phenyl(trifluoromethyl) mercury derivative or treatment with a diazoalkane in the presence of a transition metal catalyst and treatment with a

diazoalkane in the absence of a transition metal catalyst followed by thermolysis of the intermediate pyrazoline, or generation from a sulphur ylid.

A compound of formula (II), where R^9 represents an N-protected group, may be obtained from a compound of formula (IV):

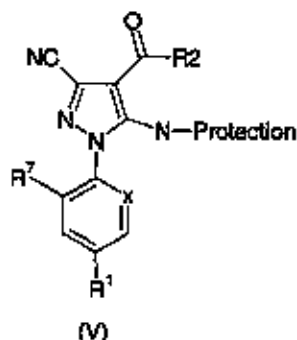


(IV)

wherein X' is bromo or iodo, and R¹, R⁷ and X are as previously defined for formula (IIa), for example, by a transition metal-catalysed cross-coupling reaction of (IV)

Suitably, the transition metal is palladium and the vinylation reagent is an organotin, organoboronic acid, or organozinc derivative. Alternatively, (IV) may be heated at reflux with suitably substituted alkenylboronic acids in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) and sodium hydrogen carbonate in a suitable solvent. Alternatively, (IV) may be treated with an organozinc compound, for example, activated zinc (such as Rieke zinc) under an inert atmosphere with a suitable bromoalkene such as bromotrifluoroethylene or bromodifluoroethylene in an aprotic solvent in the presence of a palladium (0) species such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) at elevated temperature. Alternatively, (IV) may be treated with activated zinc (Rieke zinc) in an aprotic solvent to yield the organozincate, which can then be crossed coupled to the haloalkene in the presence of a palladium (II) species such as dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) and a reducing agent such as diisobutylaluminium hydride under reflux in an aprotic solvent.

Compounds of formula (IV) may be useful for accessing intermediates of formula (V).



Thus, formula (IV) can be treated with a Grignard reagent such as isopropylmagnesium chloride under inert conditions using an aprotic solvent at reduced temperature before treatment with a chloroalkanoic acid chloride or anhydride, upon warming to room temperature the desired ketone species represented by formula (V) is produced.

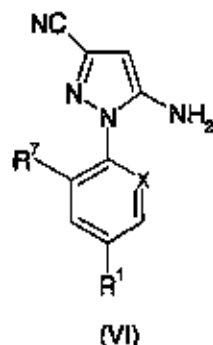
Compounds of formula (V) can be utilised to access compounds of formula (II) wherein R^3 and R^4 are H and R^9 is N-protected. Thus, formula (V) can be methylenated by treatment with a Wittig reagent under inert conditions at reduced temperature in a solvent such as tetrahydrofuran.

Compounds of formula (II), where R^9 is N-protected, can also be obtained from compounds of formula (V), by treatment with a haloalkene such as dibromodifluoromethane in the presence of triphenylphosphine and Rieke zinc in an aprotic solvent.

Alternatively, compounds of formula (II), where R^9 is N-protected, may be prepared from compounds of formula (IV) via an appropriate tertiary alcohol followed by standard chlorination-dehydrochlorination procedures.

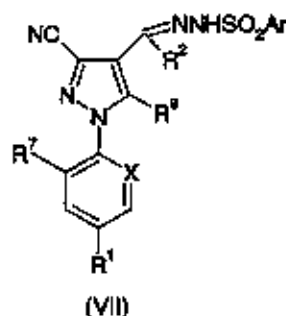
A compound of formula (IV) may be obtained from a compound of formula (VI) wherein R^1 , R^7 , and X are as previously defined for formula (I):

13

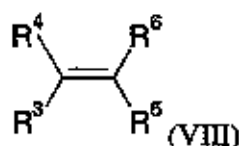


by two standard bromination/iodination and protection steps, either of which may be carried out first. Compounds of formula (VI) may be readily protected, for example as the imidoformamide, and can then be transformed directly into compounds of
 5 formula (V) by reaction with a reactive acid anhydride, in an apolar solvent.

2. A compound of formula (I) may also be prepared by generating the required carbenoid species from a pyrazole-containing precursor and treating it with an appropriate alkene. For example, the alkyl metal salt, preferably lithium, of a
 10 compound of formula (VII):



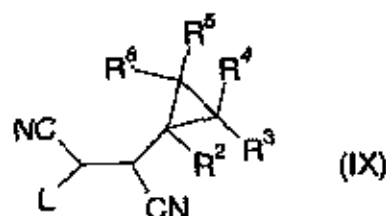
wherein Ar is phenyl or naphthyl, either of which is optionally substituted with C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₄ alkoxy or halo, and R¹, R², R⁷, R⁹ and X are as previously defined, may be thermally decomposed in the presence of a transition metal catalyst, such
 15 as rhodium (II) acetate, and an alkene of formula (VIII):



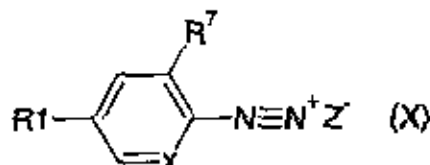
wherein R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as previously defined for formula (I), optionally in a suitable solvent such as dichloromethane and optionally under pressure, to give a compound of formula (I).

3. Compounds of formula (I) may be prepared by the Japp-Klingemann reaction. This reaction is described in Org. React., 1959, 10, 143-178. It is usually necessary to perform further synthetic steps to form 3,4,5-trisubstituted pyrazoles with more varied 4-substituents. *Furthermore, the groups that can be introduced in this way are limited to those derivable from the 4-substituent originally introduced.* However, we have found a process by which 3,4,5-trisubstituted 1-arylpyrazoles may be produced directly in a reaction which involves coupling of an aryl diazonium species with an appropriately substituted precursor bearing a desired substituent. The desired substituent is introduced concomitantly at the C-4 position in a process, which does not involve any rearrangement. Furthermore, the reaction produces the tri-substituted pyrazole directly. This removes the need for a lengthy synthetic procedure and the need for several work-ups of the intermediate products and results in good yields. The process has the significant advantage that the C-4 substituent may be built into the original tetrasubstituted ethane derivative which is one of the starting materials and which is reacted with the aryl diazonium species to form the pyrazole. Control of the position of substitution on the resulting pyrazole ring is therefore absolute in the reaction. Furthermore, a very wide variety of 4-substituents may be introduced conveniently and directly.

Thus, a compound of formula (I) in which R^9 is NH_2 , can be prepared by reacting a compound of formula (IX)



with a compound of formula (X)



optionally in the presence of an acid, wherein:

R¹ to R⁸ are as defined above in relation to the compounds of formula (I);

L is an activating group; and

5 Z is a compatible counter ion, followed by removal of group L.

The counter ion Z⁻ may be any suitable counter ion normally found in diazonium reactions. Preferably, Z⁻ is halogen, HSO₄⁻, or tetrafluoroborate and most preferably is tetrafluoroborate.

10

The group L is an electron withdrawing group which stabilises the anion intermediate in the process. Thus, preferably, L is a group which is capable of stabilising a negative charge on an adjacent carbon atom. The group L must also be removable. L can be removed under basic conditions, for example by base hydrolysis or can be removed by reduction and/or elimination. The group L is important as it serves to direct the reaction of the diazonium species with the compound of formula (IX) but then is removed in the subsequent stages of the reaction. Preferably L is an ester group or a group COR¹⁰. More preferably, L is a group selected from: -S(O)_pR¹¹ where p is 1 or 2, (R¹¹O)₂PO, COOR¹¹ and -COR¹⁰, wherein R¹⁰ is selected from: C₁₋₈ alkyl, di-C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₈ alkylthio, C₃₋₈ cycloalkyl, (CH₂)_nPh and (CH₂)_n heteroaryl wherein n = 0, 1 or 2, each of which groups may be optionally substituted on any carbon atom by one or more groups selected independently from: halogen, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ haloalkanoyl, C₁₋₄ alkylsulphinyl, C₁₋₄ haloalkylsulphinyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl, C₁₋₄ haloalkylsulphonyl, C₃₋₈ cycloalkyl and C₃₋₈ halocycloalkyl; and R¹¹ can be hydrogen; and wherein R¹¹ is selected from: C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, (CH₂)_nPh and (CH₂)_n heteroaryl wherein n = 0, 1 or 2, each of which groups may be optionally substituted on any carbon atom by one or more groups selected independently from: halogen, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄

20

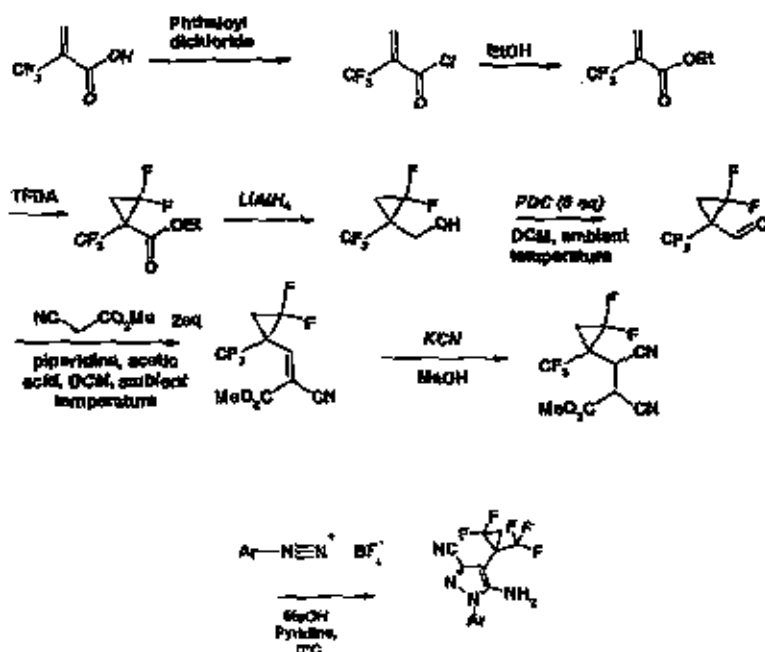
25

haloalkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} haloalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphinyl, C_{1-4} haloalkylsulphinyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} haloalkylsulphonyl, C_{3-8} cycloalkyl and C_{3-8} halocycloalkyl; and R^{11} can be hydrogen. Preferably L is a group selected from COR^{10} and $COOR^{11}$. Most preferably L is $-COOMe$ or $-COOEt$.

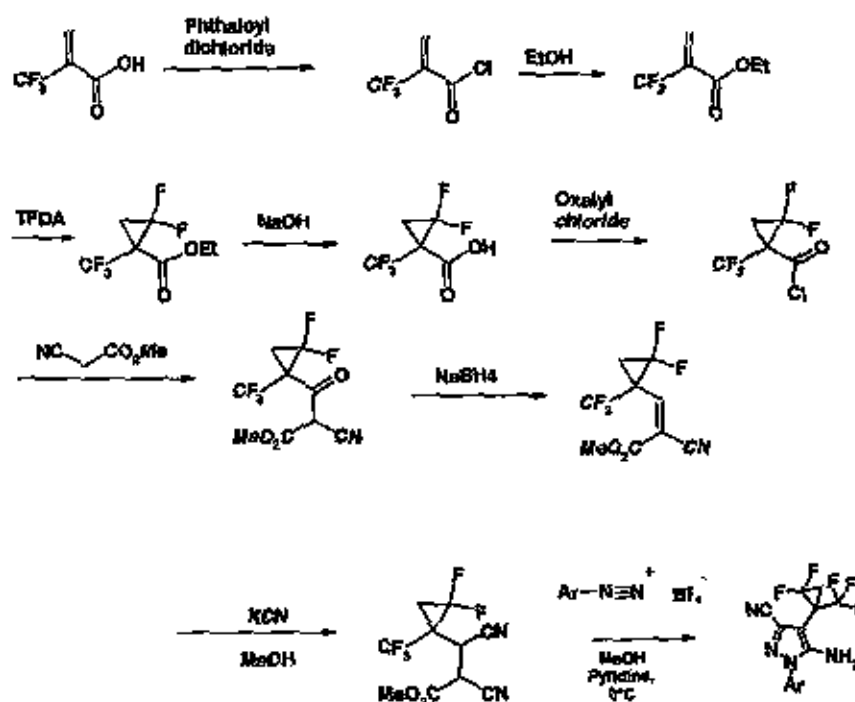
In certain cases, the nature of the leaving group L means that the resulting intermediate is in the wrong oxidation state. Thus, where necessary, one or more reaction steps may be added to ensure the correct oxidation state is reached prior to cyclising to form the aryl pyrazole.

The aforementioned coupling process can be used to prepare any of the compounds of formula (I). For example, Schemes 1 and 2 below illustrate the general methods as applied in the preparation of 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile.

Scheme 1



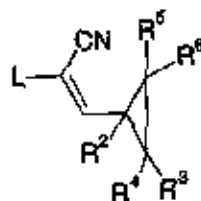
Scheme 2



Ideally, for the coupling reaction to form the compound of formula (I), the solvent should be a polar solvent which does not react with either the diazonium salt or cation, or with the compound of formula (IX). The reaction may optionally be carried out under mildly acidic conditions.

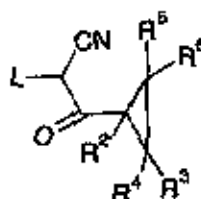
The diazonium salt of formula (X) can be produced by conventional means and may be prepared *in situ* for further reaction or can be isolated and used in a subsequent reaction step.

Specific examples of compounds of formula (IX) and (XI) are depicted in Scheme 1 and 2. Alternative compounds of formula (IX) can be similarly obtained from compounds of formula (XI) wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and L are as defined above, for example, by treating a compound of formula (XI) with a source of cyanide ions.



(XI)

Compounds of the formula (XI) can be obtained by reducing and then dehydrating a compound of formula (XII).



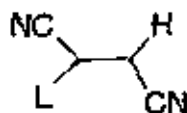
(XII)

- 5 Compounds of formula (XII) can, for example, be made by condensation of an alkyl cyanoalkanoate e.g. methyl cyanoacetate with an acid chloride in an aprotic solvent such as dichloromethane in the presence of a Lewis acid, such as magnesium chloride and a mild base, such as triethylamine, at reduced temperature.
- 10 Alternatively as shown in Scheme 1, compounds of formula (XI) can be accessed by Knoevenagel condensation of a suitable aldehyde with an alkyl alkanoate such as methyl cyanoacetate.

- Effective conditions for preparing cyclopropyl substituted compounds using
- 15 trimethylsilyl-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (TFDA), a difluorocarbene source, are described by Dolbier et al., in J. Fluor Chem., 2004, 125, 459.

- Compounds of formula (XIII) may also be utilised in the Japp Klingsmann upon
- 20 reaction with compounds of formula (X) in order to synthesise compounds of formula (VI), by analogy with the above conditions.

19



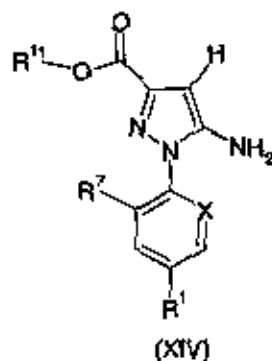
(XIII)

Compounds of formula (XIII) wherein L = CO₂C₁ to C₆ alkyl are synthesised by the slow addition of glycolonitrile optionally at decreased temperatures to a C₁ to C₆ alkyl cyanoacetate, in an aprotic solvent such as dimethylformamide, followed by the addition of a base such as potassium carbonate.

The intermediates of formula (VIII), (XI) and (XII) can also be obtained either by analogy with Schemes 1 and 2 or by using conventional synthetic procedures, in accordance with standard textbooks on organic chemistry or literature precedent, from readily accessible starting materials using appropriate reagents and reaction conditions.

4. In another aspect, the invention provides processes for the preparation of compounds of formula (i) from alternative compounds of formula (I). For example, compounds in which R⁹ = NR^aR^b, where R^a and R^b are as defined in formula (I) may be prepared by standard reactions from a compound of formula (I) where R⁹ represents NH₂.

Compounds of formula (VI) may be prepared from compounds of formula (XIV)

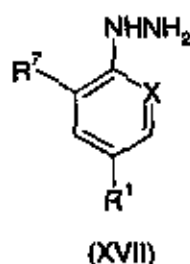


(XIV)

35/36

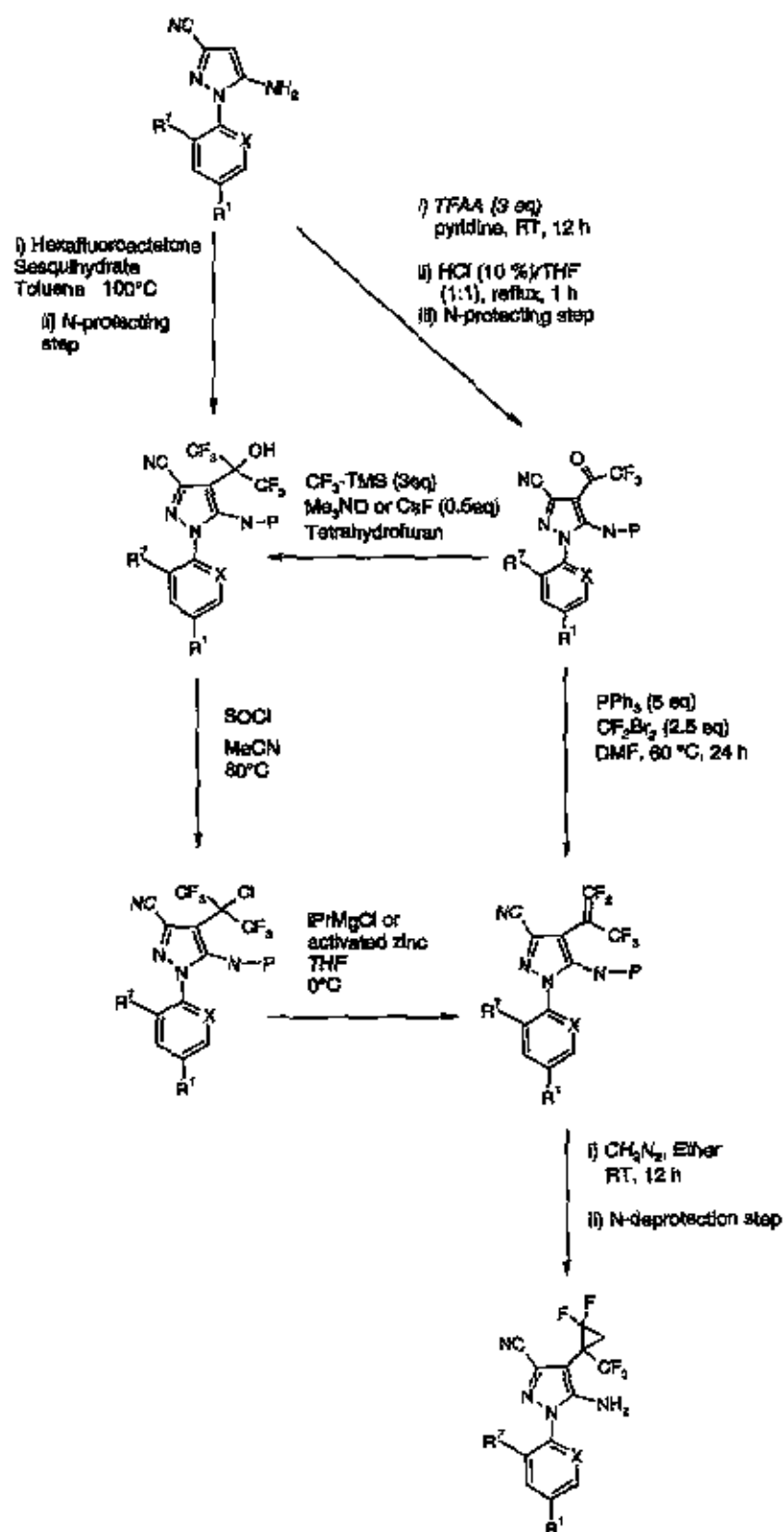
where CO_2R^{11} represents a suitable ester group, by conversion of the ester into the amide (XV) followed by reduction with phosphorous oxychloride at elevated temperature.

- 5 Compounds of formula (XIV) can be obtained by reaction of a suitable 3-cyano-2-oxo-propionic acid ester, e.g. ethyl ester, with a suitably substituted hydrazine of compound (XVII) in an alcoholic solvent at elevated temperature followed by addition of a base such as sodium carbonate and further heating.



- 10 Compounds of formula (XVII) are readily accessed using standard conditions, for example by substitution of the corresponding fluoro derivative with a hydrazine reagent such as hydrazine monohydrate at reflux in an alcoholic solvent such as ethanol.
- 15 A compound of formula (I), where R^2 is CF_3 , R^3 and R^4 are fluoro, R^5 and R^6 are hydrogen and R^7 is NH_2 , may conveniently be prepared according to the following Scheme 3:-

Scheme 3



35
2/26

The N-protecting group is a suitable acid labile protecting group, e.g. a dimethylamidoformamido group, which may be incorporated according to methods described herein and removed under acidic conditions, e.g. hydrochloric acid in methanol and dioxan at elevated temperature. The transformations described are well known to those skilled in the art and and, in part, are described in more detail herein.

Persons skilled in the art will be aware of variations of, and alternatives to, the processes described which allow the compounds defined by formula (I) to be obtained.

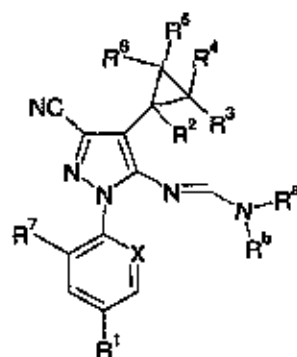
It will also be appreciated by persons skilled in the art that, within certain of the processes described, the order of the synthetic steps employed may be varied and will depend inter alia on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates, and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, such factors will also influence the choice of reagent for use in the said synthetic steps.

The skilled person will appreciate that the compounds of the invention could be made by methods other than those herein described, by adaptation of the methods herein described and/or adaptation of methods known in the art, for example the art described herein, or using standard textbooks such as "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 or later editions).

It is to be understood that the synthetic transformation methods mentioned herein are *exemplary only* and they may be carried out in various different sequences in order that the desired compounds can be efficiently assembled. The skilled chemist will exercise his judgement and skill as to the most efficient sequence of reactions for synthesis of a given target compound.

37

The present invention also relates to intermediates of formula (IA) below:



(IA)

wherein R¹ to R⁷, X and R^a and R^b are as defined in relation to compounds of formula (I) and where the preferences applied to R¹ to R⁷ and X apply equally to formula (IA). With reference to formula (IA), suitably R^a = R^b = methyl.

It is to be understood that compounds of formula (I) may contain one or more asymmetric carbon atoms, thus compounds of the invention can exist as two or more stereoisomers.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers such as enantiomers and diastereomers, all geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Geometric isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

The pharmaceutically, veterinarily and agriculturally acceptable acid addition salts of certain of the compounds of formula (I) may also be prepared in a conventional manner. For example, a solution of a free base may be treated with the appropriate acid, either neat or in a suitable solvent, and the resulting salt isolated either by filtration or by evaporation under reduced pressure of the reaction solvent. For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the

compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

- 5 The compounds of the invention, i.e. those of formula (I), possess parasitocidal activity in humans, animals and plants. They are particularly useful in the treatment of ectoparasites.

10 Regarding the use of the compounds of the invention in mammals, there is provided:

- a pharmaceutical parasitocidal composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, which may be adapted for oral, parenteral or topical administration;
- 15 a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for use as a medicament;
- the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for the manufacture of a medicament
- 20 for the treatment of a parasitic infestation; and
- a method of treating a parasitic infestation in a mammal which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate
- 25 of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing.

According to another aspect of the present invention, there is provided a method for the control of arthropod, plant nematode or helminth pests at a locus which comprises the treatment of the locus (e.g. by application or administration) with an

30 effective amount of a compound of general formula I, or a pesticidally acceptable salt thereof.

20
10

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Compounds of the invention can also be mixed with one or more biologically active compounds or agents including insecticides, acaricides, anthelmintics, fungicides, nematocides, antiprotozoals, bactericides, growth regulators, entomopathogenic bacteria, viruses or fungi to form a multi-component pesticide giving an even broader spectrum of pharmaceutical, veterinary or agricultural utility. Thus, the present invention also pertains to a composition comprising a biologically effective amount of compounds of the invention and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent and can further comprise one or more of surfactant, a solid diluent or a liquid diluent. Specific further active compounds include those described in UK Patent Application No. GB0406137.0, at pages 37 to 41.

The following list of biologically active compounds together with which the compounds of the invention can be used is intended to illustrate the possible combinations, but not to impose any limitation.

For example, compounds of the present invention may be co-administered or used in combination with anthelmintic agents. Such anthelmintic agents include, compounds selected from the macrocyclic lactone class of compounds such as

GX 41

ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin, nemadectin and milbemycin derivatives as described in EP-357460, EP-444964 and EP-594291. Additional anthelmintic agents include semisynthetic and biosynthetic avermectin/milbemycin derivatives such as those described in US-5015630, WO-9415944 and WO-9522552. Additional anthelmintic agents include the benzimidazoles such as albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxbendazole, parbendazole, and other members of the class. Additional anthelmintic agents include imidazothiazoles and tetrahydropyrimidines such as tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel or morantel. Additional anthelmintic agents include flukicides, such as triclabendazole and clorsulon and the cestocides, such as praziquantel and epsiprantel.

Compounds of this invention may also be used in combination with derivatives and analogues of the paraherquamide/marcfortine class of anthelmintic agents, as well as the antiparasitic oxazolines such as those disclosed in US-5478855, US-4639771 and DE-19520936.

Compounds of this invention may be co-administered or used in combination with derivatives and analogues of the general class of dioxomorpholine antiparasitic agents as described in WO-9615121 and also with anthelmintic active cyclic depsipeptides such as those described in WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, and EP-503538.

Compounds of this invention may be co-administered or used in combination with other ectoparasitocides; for example, flpronil; pyrethroids; organophosphates; insect growth regulators such as lufenuron; ecdysone agonists such as tebufenozide and the like; neonicotinoids such as imidacloprid and the like.

The compounds of the invention may be co-administered or used in combination with terpene alkaloids, for example those described in International Patent

42 42

Application Publication Numbers WO95/19363 or WO04/72086, particularly the compounds disclosed therein.

Other examples of such biologically active compounds include but are not restricted to the following:

Organophosphates: acephate, azamethiphos, azinphos-ethyl, azinphos-methyl, bromophos, bromophos-ethyl, cadusafos, chlorethoxyphos, chlorpyrifos, chlorfenvinphos, chlormephos, demeton, demeton-S-methyl, demeton-S-methyl sulphone, diallfos, diazinon, dichlorvos, dicrotophos, dimethoate, disulfoton, ethion, ethoprophos, etrimfos, famphur, fenamiphos, fenitrothion, fensulfothion, fenthion, flupyrzofos, fonofos, formothion, fosthiazate, heptenophos, isazophos, isothioate, isoxathion, malathion, methacriphos, methamidophos, methidathion, methyl-parathion, mevinphos, monocrotophos, naled, omethoate, oxydemeton-methyl, paraoxon, parathion, parathion-methyl, phenthoate, phosalone, phospholan, phosphocarb, phosmet, phosphamidon, phorate, phoxim, plrimiphos, pirimiphos-methyl, profenofos, propaphos, proetamphos, prothiofos, pyraclofos, pyridapenthion, quinalphos, sulprophos, temephos, terbufos, tebupirimfos, tetrachlorvinphos, thimeton, triazophos, trichlorfon, vamidothion.

Carbamates: alanycarb, aldicarb, 2-sec-butylphenyl methylcarbamate, benfuracarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, cloethocarb, ethiofencarb, fenoxycarb, fenthioncarb, furathiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, methiocarb, methomyl, 5-methyl-m-cumenylbutyryl(methyl)carbamate, oxamyl, pirimicarb, propoxur, thiodicarb, thiofanox, triazamate, UC-51717

Pyrethroids: acrinathin, allethrin, alphamethrin, 5-benzyl-3-furylmethyl (E) - (1R)-cis-2,2-dimethyl-3-(2-oxothiolan-3-ylidenemethyl)cyclopropanecarboxylate, bifenthrin, β -cyfluthrin, cyfluthrin, α -cypermethrin, β -cypermethrin, bioallethrin, bioallethrin((S)-cyclopentylisomer), bioresmethrin, bifenthrin, NCI-85193, cycloprothrin, cyhalothrin, cythithrin, cyphenothrin, deltamethrin, empenthrin,

43
 123

esfenvalerate, ethofenprox, fenfluthrin, fenpropathrin, fenvalerate, flucythrinate, flumethrin, fluvalinate (D isomer), imiprothrin, cyhalothrin, λ -cyhalothrin, permethrin, phenothrin, prallethrin, pyrethrins (natural products), resmethrin, tetramethrin, transfluthrin, theta-cypermethrin, silafluofen, τ -fluvalinate, tefluthrin, tralomethrin,
 5 Zeta-cypermethrin.

Arthropod growth regulators: a) chitin synthesis inhibitors: benzoylureas: chlorfluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezin, difenolan,
 10 hexythiazox, etoxazole, chlorfentazine; b) ecdysone antagonists: halofenozide, methoxyfenozide, tebufenozide; c) juvenoids: pyriproxyfen, methoprene, fenoxycarb; d) lipid biosynthesis inhibitors: spiroticlofen

Other antiparasitics: acequinocyl, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadirachtin, *Bacillus thuringiensis*, bensultap, bifenazate, binapacryl, bromopropylate, BTG-504, BTG-505, camphechlor, cartap, chlorobenzilate, chlordimeform, chlorfenapyr, chromafenozide, clothianidine, cyromazine, diacloden, diafenthiuron, DBI-3204, dinactin, dihydroxymethyldihydroxypyrrolidine, dinobuton, dinocap, endosulfan, ethiprole, ethofenprox, fenazaquin, flumite, MTI-
 20 800, fenpyroximate, flucrypyrim, flubenzimine, flubrocycythrinate, flufenzine, flufenprox, fluproxyfen, halofenprox, hydramethylnon, IKI-220, kanemite, NC-196, neem guard, nidnorterfuran, nitenpyram, SD-35651, WL-108477, pirydaryl, propargite, protrifenbute, pymethrozine, pyridaben, pyrimidifen, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofen, silomadine,
 25 spinosad, tebufenpyrad, tetradifon, tetranactin, thiacloprid, thlocyclam, thiamethoxam, tolfenpyrad, triazamate, triethoxyspinosyn, trinactin, verbutin, vertalec, YI-5301

Fungicides: acibenzolar, aldimorph, ampropylfos, andoprim, azaconazole, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, bialaphos, blastocidin-S, Bordeaux mixture, bromuconazole, bupirimate, carpropamid, captafol, captan, carbendazim,
 30

44 44

chlorfenazole, chloroneb, chloropirrin, chlorothalonil, chlozolinate, copper
 oxychloride, copper salts, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil,
 cyprofuram, RH-7281, diclocymet, diclobutrazole, diclomezine, dictoran,
 difenoconazole, RP-407213, dimethomorph, domoxystrobin, diniconazole,
 5 diniconazole-M, dodine, edifenphos, epoxiconazole, famoxadone, fenamidone,
 fenarimol, fenbuconazole, fencaramid, fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin
 acetate, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumori/flumorfen, fentin hydroxide,
 fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-
 aluminium, furalaxyl, furametapir, hexaconazole, ipconazole, iprobenfos, iprodione,
 10 isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-methyl, mancozeb, maneb, mefenoxam,
 mepronil, metalaxyl, metconazole, metominostrobin/fenominostrobin, metrafenone,
 myclobutanil, neo-asozin, nicobifen, orysastrobin, oxadixyl, penconazole,
 pencycuron, probenazole, prochloraz, propamocarb, propiconazole, proquinazid,
 prothioconazole, pyrifenoxy, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyroquilon, quinoxifen,
 15 spiroxamine, sulfur, tebuconazole, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide,
 thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, tricyclazole,
 trifloxystrobin, triticonazole, validamycin, vinclozolin

Biological agents: *Bacillus thuringiensis* ssp. *aizawai*, *kurstaki*, *Bacillus*
 20 *thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, entomopathogenic bacteria, virus and
 fungi

Bactericides: chlortetracycline, oxytetracycline, streptomycin,

25 A suitable combination according to the present invention includes a compound of
 formula (I), more suitably an exemplified compound of formula (I), even more
 suitably a preferred individual compound as hereinbefore listed, most suitably 5-
 amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile in combination with one or
 30 more, preferably one, of the active compounds recited above, suitably an
 anthelmintic agent, such as a compound selected from the macrocyclic lactone

45
45

class of compounds such as ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin and nemadectin, more suitably doramectin or selamectin.

5 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as *crystalline or amorphous* products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, or spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

10

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term

15

"excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

20

Pharmaceutical compositions suitable for the *delivery of compounds of the present* invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

25

With respect to their use in mammals, the compounds may be administered alone or in a formulation appropriate to the specific use envisaged, the particular species of host mammal being treated and the parasite involved.

30

The methods by which the compounds may be administered include oral administration by capsule, bolus, tablet, powders, lozenges, chews, multi and

46
9/6

nanoparticulates, gels, solid solution, films, sprays, or liquid formulation. Liquid forms include suspensions, solutions, syrups, drenches and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet. Oral drenches are commonly prepared by dissolving or suspending the active ingredient in a suitable medium.

Thus compositions useful for oral administration may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable finely divided diluent and/or disintegrating agent and/or binder, and/or lubricant etc. Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

For oral dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Examples of diluents include lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

40 47

Oral formulations may also optionally comprise surface active agents, such as *sodium lauryl sulfate* and *polysorbate 80*, and glidants such as *silicon dioxide* and *talc*. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

5

Lubricants include *magnesium stearate*, *calcium stearate*, *zinc stearate*, *sodium stearyl fumarate*, and mixtures of *magnesium stearate* with *sodium lauryl sulphate*. *Lubricants generally comprise* from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

10

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

- 15 The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

The compounds may be administered topically to the skin or mucosa, that is
20 dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include pour-on, spot-on, dip, spray, mousse, shampoo, powder formulation, gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil,
25 liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Pour-on or spot-on formulations may be prepared by dissolving the active ingredient in an acceptable liquid carrier vehicle such as butyl digol, liquid paraffin or a non-volatile ester,
30 optionally with the addition of a volatile component such as propan-2-ol. Alternatively, pour-on, spot-on or spray formulations can be prepared by

49 218

encapsulation, to leave a residue of active agent on the surface of the animal. Injectable formulations may be prepared in the form of a sterile solution which may contain other substances, for example enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. Acceptable liquid carriers include vegetable oils such as sesame oil, glycerides such as triacetin, esters such as benzyl benzoate, isopropyl myristate and fatty acid derivatives of propylene glycol, as well as organic solvents such as pyrrolidin-2-one and glycerol formal. The formulations are prepared by dissolving or suspending the active ingredient in the liquid carrier such that the final formulation contains from 0.01 to 10% by weight of the active ingredient.

Alternatively, the compounds can be administered parenterally, or by injection directly into the blood stream, muscle or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques. Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as powdered or dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water. The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art. The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard medicinal or veterinary practice.

These formulations will vary with regard to the weight of active compound contained

6/9

therein, depending on the species of host animal to be treated, the severity and type of infection and the body weight of the host. For parenteral, topical and oral administration, typical dose ranges of the active ingredient are 0.01 to 100 mg per kg of body weight of the animal. Preferably the range is 0.1 to 10mg per kg.

5

Formulations may be immediate and/or modified controlled release. Controlled release formulations include Modified release formulations including delayed-, sustained-, pulsed-, controlled, targeted, or programmed release. Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent
10 No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298. Alternatively, compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for
15 administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

As an alternative the compounds may be administered to a non-human animal with
20 the feedstuff and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed.

The compounds of the invention have utility in the control of arthropod pests. They may, in particular, be used in the fields of veterinary medicine, livestock husbandry
25 and the maintenance of public health: against arthropods which are parasitic internally or externally upon vertebrates, particularly warm-blooded vertebrates, including man and domestic animals such as dogs, cats, cattle, sheep, goats, equines, swine, poultry and fish. Also, in the field of control of plant pests, soil inhabiting pests and other environmental pests.

30

4
B/A

The liquid compositions of this invention may, in addition to normal agricultural use applications be used for example to treat substrates or sites infested or liable to infestation by arthropods (or other pests controlled by compounds of this invention) including premises, outdoor or indoor storage or processing areas, containers or equipment or standing or running water.

All these aqueous dispersions or emulsions or spraying mixtures can be applied, for example, to crops by any suitable means, chiefly by spraying, at rates which are generally of the order of about 100 to about 1,200 liters of spraying mixture per hectare, but may be higher or lower (eg. low or ultra-low volume) depending upon the need or application technique. The compounds or compositions according to the invention are conveniently applied to vegetation and in particular to roots or leaves having pests to be eliminated. Another method of application of the compounds or compositions according to the invention is by chemigation, that is to say, the addition of a formulation containing the active ingredient to irrigation water. This irrigation may be sprinkler irrigation for foliar pesticides or it can be ground irrigation or underground irrigation for soil or for systemic pesticides.

The concentrated suspensions, which can be applied by spraying, are prepared so as to produce a stable fluid product which does not settle (fine grinding) and usually contain from about 10 to about 75% by weight of active ingredient, from about 0.5 to about 30% of surface-active agents, from about 0.1 to about 10% of thixotropic agents, from about 0 to about 30% of suitable additives, such as anti-foaming agents, corrosion inhibitors, stabilizers, penetrating agents, adhesives and, as the carrier, water or an organic liquid in which the active ingredient is poorly soluble or insoluble. Some organic solids or inorganic salts may be dissolved in the carrier to help prevent settling or as antifreezes for water.

The wettable powers (or powder for spraying) are usually prepared so that they contain from about 10 to about 80% by weight of active ingredient, from about 20 to about 90% of a solid carrier, from about 0 to about 5% of a wetting agent, from

about 3 to about 10% of a dispersing agent and, when necessary, from about 0 to about 80% of one or more stabilizers and/or other additives, such as penetrating agents, adhesives, anti-caking agents, colorants, or the like. To obtain these wettable powders, the active ingredient(s) is(are) thoroughly mixed in a suitable
5 blender with additional substances which may be impregnated on the porous filler and is(are) ground using a mill or other suitable grinder. This produces wettable powders, the wettability and the suspendability of which are advantageous. They may be suspended in water to give any desired concentration and this suspension can be employed very advantageously in particular for application to plant foliage.

10 The "water dispersible granules (WG)" (granules which are readily dispersible in water) have compositions which are substantially close to that of the wettable powders. They may be prepared by granulation of formulations described for the wettable powders, either by a wet route (contacting finely divided active ingredient
15 with the inert filler and a little water, e.g. 1 to 20% by weight, or with an aqueous solution of a dispersing agent or binder, followed by drying and screening), or by a dry route (compacting followed by grinding and screening).

20 The rates and concentrations of the formulated compositions may vary according to the method of application or the nature of the compositions or use thereof. Generally speaking, the compositions for application to control arthropod, plant nematode, helminth or protozoan pests usually contain from about 0.00001 % to about 95%, more particularly from about 0.0005% to about 50% by weight of one or more compounds of formula (I), or pesticidally acceptable salts thereof, or of total
25 active ingredients (that is to say the compound of formula (I), or a pesticidally acceptable salt thereof, together with: other substances toxic to arthropods or plant nematodes, anthelmintics, antiprotozoals, synergists, trace elements or stabilizers). The actual compositions employed and their rate of application will be selected to achieve the desired effect(s) by the farmer, livestock producer, medical or veterinary
30 practitioner, pest control operator or other person skilled in the art.

A₂
P

The compounds of the invention also have utility in the control of arthropod pests of plants. The active compound is generally applied to the locus at which the arthropod infestation is to be controlled at a rate of about 0.005 kg to about 25 kg of active compound per hectare (ha) of locus treated, preferably 0.02 to 2 kg/ha. Under ideal
5 conditions, depending on the pest to be controlled, the lower rate may offer adequate protection. On the other hand, adverse weather conditions and other factors may require that the active ingredient be used in higher proportions. For foliar application, a rate of 0.01 to 1 kg/ha may be used.

10 Preferably, the locus is the plant surface, or the soil around the plant to be treated.

The compounds of the invention are of particular value in the control of arthropods which are injurious to, or spread or act as vectors of diseases in, man and domestic animals, for example those hereinbefore mentioned, and more especially in the
15 control of ticks, mites, lice, fleas, midges and biting, nuisance and myiasis flies. They are particularly useful in controlling arthropods which are present inside domestic host animals or which feed in or on the skin or suck the blood of the animal, for which purpose they may be administered orally, parenterally, percutaneously or topically.

20 They are also valuable in the protection of timber (standing, felled, converted, stored or structural) from attack by sawflies or beetles or termites. They have applications in the protection of stored products such as grains, fruits, nuts, spices and tobacco, whether whole, milled or compounded into products, from moth, beetle and mite attack. Also protected are stored animal products such as skins, hair, wool
25 and feathers in natural or converted form (e.g. as carpets or textiles) from moth and beetle attack; also stored meat and fish from beetle, mite and fly attack. Solid or liquid compositions for application topically to timber, stored products or household goods usually contain from about 0.00005% to about 90%, more particularly from
30 about 0.001 % to about 10%, by weight of one or more compounds of formula (I) or pesticidally acceptable salts thereof.

3
53

The present invention also relates to a method of cleaning animals in good health comprising the application to the animal of compound of formula (I) or a veterinarily acceptable salt. The purpose of such cleaning is to reduce or eliminate the infestation of humans with parasites carried by the animal and to improve the environment which humans inhabit.

The compounds of the invention have utility in the control of arthropod pests. They may, in particular, be used in the fields of veterinary medicine, livestock husbandry and the maintenance of public health: against arthropods which are parasitic internally or externally upon vertebrates, particularly warm-blooded vertebrates, including man and domestic animals such as dogs, cats, cattle, sheep, goats, equines, swine, poultry and fish, for example Acarina, including ticks (e.g. Ixodes spp., Boophilus spp. e.g. Boophilus microplus, Amblyomma spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp. e.g. Rhipicephalus appendiculatus, Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ornithodoros spp. (e.g. Ornithodoros moubata), mites (e.g. Damalinia spp., Dermanyssus gallinae, Sarcoptes spp. e.g. Sarcoptes scabiei, Psoroptes spp., Chorioptes spp., Demodex spp., Eutrombicula spp.); Diptera (e.g. Aedes spp., Anopheles spp., Muscidae spp. e.g. Stomoxys calcitrans and Haematobia irritans, Hypoderma spp., Gastrophilus spp., Simulium spp.); Hemiptera (e.g. Triatoma spp.); Phthiraptera (e.g. Damalinia spp., Linognathus spp.); Siphonaptera (e.g. Ctenocephalides spp.); Dictyoptera (e.g. Periplaneta spp., Blatella spp.) and Hymenoptera (e.g. Monomorium pharaonis);

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment, references to "control" (of parasites and / or pests etc.) include kill, repel, expel, incapacitate, deter, eliminate, alleviate, minimise, eradicate.

54
55

The flea membrane feed screen is used to measure the biological activities of the compounds claimed. The assay involves *in vitro* testing against *Ctenocephalides felis* conducted according to the following general procedure.

- 5 Fleas are cultured *in vitro* using dog blood. 25-30 adult *Ctenocephalides felis* (cat flea) were collected and placed in a test chamber (50ml polystyrene tube with fine nylon mesh sealing the end). Citrated dog blood was prepared by adding aqueous sodium citrate solution (10 ml, 20% w/v, 20g sodium citrate in 100 ml water) to dog blood (250 ml). Test compounds were dissolved in dimethylsulfoxide to give a
- 10 working stock solution of 4 mg/ml. The stock solution (12.5 μ l) was added to citrated dog blood (5 ml) to give an initial test concentration of 10 μ g/ml. For testing at 30 μ g/ml, working stock solutions of 12mg/ml were prepared.

- 15 Citrated dog blood containing the test compound (5 ml, 10 μ g/ml) was placed into a plastic petri dish lid, which was kept at 37°C on a heated pad. Parafilm was stretched over the open top to form a tight membrane for the fleas to feed through. The test chamber containing the fleas was placed carefully onto the parafilm membrane and the fleas commenced feeding.

- 20 The fleas were allowed to feed for 2 hours and the test chambers were then removed and stored overnight at room temperature.

- 25 The fleas were observed and the percentage of fleas killed recorded. Compounds active at 10 μ g/ml were tested at lower doses. For active molecules, 4 point dose responses (10, 3, 1, 0.3, 0.1 μ g/ml) were repeated n=5. Data was plotted to generate ED80 values.

- 30 All the exemplified compounds of the present invention which were tested have flea ED80 values less than or equal to 3 in contrast to relevant comparator compounds in the prior art, for example, 3-cyano-5-amino arylpyrazole compounds in which there is a halogen on the 4-cyclopropyl ring described in WO98/24767. For

example, 5-amino-3-cyano-4-(2,2-dibromocyclopropyl)-1-(2,6-dichlorophenyl)-4-trifluoromethyl-pyrazole was inactive in the ED₅₀ flea screen described above at 30 µg/ml.

- 5 In the following experimental details, nuclear magnetic resonance spectral data were obtained using Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz or Varian T60 MHz spectrometers, the observed chemical shifts being consistent with the proposed structures. Mass spectral data were obtained on a Finnigan Masslab Navigator, a
10 Fisons Instrument Trio 1000, or a Hewlett Packard GCMS System Model 5971 spectrometer. The calculated and observed ions quoted refer to the isotopic composition of lowest mass. HPLC means high performance liquid chromatography. Room temperature means 20 to 25°C.

Example 1

- 15 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorophenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 1 (62 mg, 0.12 mmol) in methanol (10 ml) was added *p*-toluenesulphonic acid (0.5 g, 2.63 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was poured into saturated sodium hydrogen
20 carbonate solution (50 ml) and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in acetonitrile (1.5 ml) and water (0.9 ml) and the solution was purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 30 mm Phenomenex LUNA C18(2) column) using a
25 water : acetonitrile gradient [45:55 to 5:95] . The appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo* to give racemic title compound (22 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 523.2; expected mass for C₁₄H₆Cl₂F₁₀N₄S + H is 523.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.05 - 2.20 (1H), 2.42 - 2.53 (1H), 3.83 - 3.99 (2H), 7.87 - 7.93 (2H)

Racemic Example 1 was dissolved in ethanol/hexane (2:3) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [5:95] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 1a and Example 1b.

Example 1a : MS (ES): MH^+ 523.0, $C_{14}H_6Cl_2F_{10}N_4S + H$ requires 523.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [5:95], retention time 10.73 min, enantiomeric purity 100%

Example 1b : MS (ES): MH^+ 523.0, $C_{14}H_6Cl_2F_{10}N_4S + H$ requires 523.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [5:95], retention time 12.23 min, enantiomeric purity 100%

Example 2

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 2 (234 mg, 0.45 mmol) in methanol (10 ml) was added *p*-toluenesulphonic acid (500 mg, 2.63 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux overnight. To the reaction mixture was added ethyl acetate (100 ml) and the organic phase was separated, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2 x 100 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 20 g), eluting with dichloromethane/pentane [2:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give racemic title compound (160 mg) as a pale yellow solid.

MS (ES): M/Z [MH^+] 465.1; expected mass for $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4 + H$ is 465.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.05 - 2.20 (1H), 2.42 - 2.53 (1H), 3.86 - 3.95 (2H), 7.74 - 7.79 (2H)

Racemic Example 2 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [1:9] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 2a and Example 2b.

Example 2a : MS (ES): MH^+ 464.8, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4 + H$ requires 465.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [1:9], retention time 12.09 min, enantiomeric purity 99%, (-) isomer.

Example 2b : MS (ES): MH⁺ 464.8, C₁₅H₆Cl₂F₈N₄ + H requires 465.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [1:9], retention time 14.63 min, enantiomeric purity 100%, (+) isomer.

Similarly prepared were:

Example 3

- 10 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 3 (22 mg, 0.047 mmol) to give the title compound (9.4 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 415.1; expected mass for C₁₄H₆Cl₂F₆N₄ + H is 415.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 - 2.27 (2H), 4.02 - 4.12 (2H), 7.76 - 7.80 (2H)

15 Example 4

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 4 (32 mg, 0.063 mmol) to give the title compound (10 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 451.1; expected mass for C₁₄H₄Cl₂F₈N₄ + H is 451.0

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): 4.16 - 4.24 (2H), 7.77 - 7.81 (2H)

Example 5

5-amino-4-(2,2-dichloro-1-fluorocyclopropyl)-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 5 (29 mg, 0.06 mmol) to give the title compound (5 mg) as a white solid.

25

MS (ES): M/Z [MH⁺] 446.8; expected mass for C₁₄H₆Cl₄F₄N₄ + H is 447.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.25 - 2.34 (1H), 2.41 - 2.47 (1H), 4.09 - 4.18 (2H), 7.75 - 7.80 (2H)

Example 6

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 6 (40 mg, 0.07 mmol) to give the title compound (20 mg) as a white solid.

5 MS (ES): M/Z [MH⁺] 509.2; expected mass for C₁₃H₄Cl₂F₁₀N₄S + H is 509.0

¹H-NMR (CDCl₃): 4.16 - 4.22 (2H), 7.91 - 7.93 (2H)

Example 7

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 7 (92 mg, 0.17 mmol) to give the title compound (46 mg).

10 MS (ES): M/Z [MH⁺] 472.9; expected mass for C₁₃H₆Cl₂F₈N₄S + H is 473.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14 - 2.27 (2H), 4.05 - 4.14 (2H), 7.89 - 7.92 (2H)

Example 8

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

15 To a solution of Preparation 23 (4.0 g, 8.0 mmol) in 1,4-dioxane (50 ml) was added methanol (5 ml) and hydrochloric acid (10% in water, 5 ml). The reaction mixture was then heated at reflux for 4 h.

To the reaction mixture was added saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and the aqueous phase was separated and extracted with ethyl acetate (3 x 20 ml). The combined organic phases were then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 70 g) with gradient elution, petroleum ether : diethyl ether [1:0 to 0:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give racemic Example 8 (3.2 g).

25 MS (ES): M/Z [MH⁺] 448.9; expected mass for C₁₅H₇Cl₂F₇N₄ + H is 447.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.04 - 2.11 (1H), 2.13 - 2.20 (1H), 3.82 - 3.90 (2H), 5.63 - 5.89 (1H), 7.73 - 7.79 (2H)

Racemic Example 8 (88 mg) was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane

[2:8] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Example 8a (40 mg) and Example 8b (40 mg).

Example 8a : MS (ES): MH^+ 446.8, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4 + H$ requires 447.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [2:8], retention time 7.3 min, enantiomeric purity 100%.

Example 8b : MS (ES): MH^+ 446.8, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4 + H$ requires 447.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [2:8], retention time 17.4 min, enantiomeric purity 100%.

Example 9

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 31 (560 mg, 1.40 mmol) and sodium fluoride (4.0 mg, 0.12 mmol) in toluene (0.8 ml), at 100°C, was added trimethylsilyl-2,2-difluoro-2-(fluorosulphonyl)acetate (700 mg, 2.8 mmol) over a period of 1 h, using a syringe. The reaction mixture was then heated at reflux for 1 h.

To the cooled reaction mixture was added silica and the solution was concentrated *in vacuo*. The product/silica mix was partially purified by column chromatography, eluting with diethyl ether/hexane [1:1], and the product-containing fractions were concentrated *in vacuo*. To the residue was added methanol (5 ml) and hydrochloric acid (2N, 5 ml) and the reaction mixture was heated at reflux for 6 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between diethyl ether and water (20 ml). The two layers were separated and the organic layer dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*.

The residue was purified by column chromatography with gradient elution, diethyl ether : hexane [1:2 to 1:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Example 9 (96 mg) as a white solid.

MS (ES): M/Z [MH^+] 397.1; expected mass for $C_{14}H_7Cl_2F_5N_4 + H$ is 397.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.74 - 1.83 (1H), 1.95 - 2.05 (1H), 2.44 - 2.56 (1H), 3.72 - 3.84 (2H), 7.76 - 7.81 (2H)

60
6+

Similarly prepared to Example 2 was:

Example 10

5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of

5 Preparation 10 (250 mg, 0.51 mmol) to give the title compound (11 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 433.0; expected mass for C₁₅H₆F₁₀N₄ + H is 433.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.02 - 2.09 (2H), 2.29 - 2.42 (1H), 4.63 - 4.76 (1H), 7.30 - 7.37 (2H)

10 Similarly prepared to Example 8 were:

Example 11

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 11 (655 mg, 1.17 mmol) to give the racemic title compound (284 mg).

15 MS (ES): M/Z [MH⁺] 504.9; expected mass for C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H is 505.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.00 - 2.09 (1H), 2.12 - 2.20 (1H), 3.87 - 3.96 (2H), 5.61 - 5.90 (1H), 7.88 - 7.91 (2H)

Racemic Example 11 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 20 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [2:8] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 11a and Example 11b.

Example 11a : MS (ES): MH⁺ 504.9, C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H requires 505.0

25 HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [2:8], retention time 6.40 min, enantiomeric purity 100%

Example 11b : MS (ES): MH⁺ 504.9, C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H requires 505.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [2:8], retention time 13.89 min, enantiomeric purity 100%

Example 12

30 5-amino-4-[1-(chloro(fluoro)methyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-

(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 12 (100 mg, 0.19 mmol) to give racemic title compound (20 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 462.8; expected mass for C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H is 463.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.03 - 2.11 (1H), 2.16 - 2.25 (1H), 3.84 - 3.95 (2H), 6.02 - 6.16 (1H), 7.73 - 7.80 (2H)

Racemic Example 12 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μm column) using ethanol/hexane [2:8] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 12a and Example 12b.

Example 12a: MS (ES): *MH*⁺ 462.9, C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H requires 463.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μm column), ethanol/hexane [2:8], retention time 7.07 min, enantiomeric purity 99%

Example 12b: MS (ES): *MH*⁺ 462.9, C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H requires 463.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μm column), ethanol/hexane [2:8], retention time 21.44 min, enantiomeric purity 100%

Example 13

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 13 (48 mg, 0.09 mmol) to give the title compound (17 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 482.7; expected mass for C₁₅H₅Cl₂F₉N₄ + H is 483.0

¹H-NMR (CDCl₃): 3.84 - 3.91 (2H), 5.95 - 6.24 (1H), 7.76 - 7.79 (2H)

Example 14

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 14 (7 mg, 0.01 mmol) to give the title compound (4 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 500.9; expected mass for C₁₅H₄Cl₂F₁₀N₄ + H is 501.0

Example 15

1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(methylamino)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Example 2 (500 mg, 1.08 mmol) in triethyl orthoformate (13.4 ml) was added concentrated hydrochloric acid (few drops). The reaction mixture was then heated at reflux for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was re-dissolved in toluene and re-concentrated (x 2). To a solution of the residue in ethanol (10 ml), at 0°C, was added sodium borohydride (90 mg, 2.37 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added acetic acid (0.5 ml) and water (10 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica), loading on in toluene and eluting with toluene. The appropriate fractions were combined and concentrated to give racemic Example 15 (323 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 478.8; expected mass for C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H is 479.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.07 - 2.23 (1H), 2.42 - 2.58 (1H), 2.71 - 2.76 (3H), 3.51 - 3.66 (1H), 7.73 - 7.77 (2H)

Racemic Example 15 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [1:9] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 15a and Example 15b.

Example 15a : MS (ES): MH⁺ 478.9, C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H requires 479.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 8.67 min, enantiomeric purity 100%

Example 15b : MS (ES): MH⁺ 478.9, C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H requires 479.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 11.26 min, enantiomeric purity 100%

Similarly prepared to Example 8 were:

Example 16

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of

Preparation 15 (1.0 g, 1.86 mmol) to give the racemic title compound (630 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 480.9; expected mass for $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O + H$ is 481.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.05 - 2.18 (1H), 2.41 - 2.52 (1H), 3.87 - 3.95 (2H), 7.37 - 7.40 (2H)

- 5 Racemic Example 16 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column) using ethanol/hexane [5:95] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 16a and Example 16b.

- 10 Example 16a : MS (ES): MH^+ 480.9, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O + H$ requires 481.0
HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [5:95], retention time 8.86 min, enantiomeric purity 99%

- Example 16b : MS (ES): MH^+ 480.9, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O + H$ requires 481.0
HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column),
15 ethanol/hexane [5:95], retention time 9.91 min, enantiomeric purity 100%

Example 17

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 16 (50 mg, 0.09 mmol) to give the title compound (10 mg).

- 20 MS (ES): M/Z [MH^+] 498.9; expected mass for $C_{15}H_5Cl_2F_9N_4O + H$ is 499.0
 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.86 - 3.91 (2H), 5.95 - 6.23 (1H), 7.38 - 7.40 (2H)

Example 18

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation

- 25 17 (3.6 g, 7.0 mmol) to give the racemic title compound (3.0 g).
MS (ES): M/Z [MH^+] 463.0; expected mass for $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ is 463.0
 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.00 - 2.08 (1H), 2.10 - 2.19 (1H), 3.82 - 4.00 (2H), 5.60 - 5.90 (1H), 7.35 - 7.40 (2H)

- Racemic Example 18 was dissolved in ethanol/hexane (1:2) and the enantiomers
30 were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system,

250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [1:9] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 18a and Example 18b.

Example 18a : MS (ES): MH^+ 463.0, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ requires 463.0

5 HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 13.35 min, enantiomeric purity 99%

Example 18b : MS (ES): MH^+ 463.0, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ requires 463.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 31.58 min, enantiomeric purity 100%

10 **Example 19**

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(fluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 18 (100 mg, 0.21 mmol) to give the racemic title compound (17 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 428.9; expected mass for $C_{15}H_8Cl_2F_6N_4 + H$ is 429.0

15 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.84 - 1.93 (1H), 1.93 - 2.02 (1H), 3.68 - 4.06 (2H), 4.42 - 4.82 (2H), 7.73 - 7.78 (2H)

Racemic Example 19 was dissolved in ethanol/hexane (1:1) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column) using ethanol/hexane [1:9] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically enriched products Example 19a and Example 19b.

Example 19a : MS (ES): MH^+ 429.0, $C_{15}H_8Cl_2F_6N_4 + H$ requires 429.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 14.99 min, enantiomeric purity 100%

25 Example 19b : MS (ES): MH^+ 429.0, $C_{15}H_8Cl_2F_6N_4 + H$ requires 429.01

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10µm column), ethanol/hexane [1:9], retention time 20.89 min, enantiomeric purity 100%

Example 20

30 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluoro-1-

methylocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 19 (80 mg, 0.17 mmol) to give the title compound (56 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 411.0; expected mass for C₁₅H₉Cl₂F₅N₄ + H is 411.0

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46 - 1.50 (3H), 1.56 - 1.63 (1H), 1.69 - 1.78 (1H), 3.62 - 3.76 (2H), 7.72 - 7.77 (2H)

Example 21

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 20 (1.8 g, 3.3 mmol) to give the title compound (1.1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 496.9; expected mass for C₁₅H₆Cl₂F₈N₄S + H is 496.9

¹H-NMR (CDCl₃): 2.05 - 2.18 (1H), 2.42 - 2.52 (1H), 3.86 - 3.97 (2H), 7.75 - 7.80 (2H)

Example 22

ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate

To a solution of Example 2a (100 mg, 0.20 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3 ml) was added sodium hydride (10 mg, 0.20 mmol), followed by 1-chloroethyl ethyl carbonate (37 mg, 0.24 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in acetonitrile (2 ml). The solution was purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 30 mm LUNA II C18 10μm column) using an acetonitrile : water gradient [60:40 to 95:5]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Example 22 (50 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 536.9; expected mass for C₁₈H₁₀Cl₂F₈N₄O₂ + H is 537.0

¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 - 1.14 (3H), 2.09 - 2.19 (1H), 2.48 - 2.57 (1H), 3.99 - 4.06 (2H), 6.16 - 6.24 (1H), 7.71 - 7.76 (2H)

Similarly prepared was:

Example 23

1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

66
bX

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Example 2a (135 mg, 0.30 mmol) and 2-bromoethyl chloroformate (60 mg, 0.33 mmol) to give the title compound (47 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 534.9; expected mass for C₁₈H₈Cl₂F₈N₄O₂ + H is 535.0

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 - 2.39 (1H), 2.54 - 2.64 (1H), 4.00 - 4.10 (2H), 4.43 - 4.50 (2H), 7.75 - 7.78 (2H)

Similarly prepared to Example 8 was:

Example 24

- 10 5-amino-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 22 (164 mg, 0.34 mmol) to give the title compound (60 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 432.0; expected mass for C₁₄H₆ClF₈N₅ + H is 432.0

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.02 - 2.19 (1H), 2.40 - 2.54 (1H), 5.13 - 5.22 (2H), 8.19 - 8.23 (1H), 8.63 - 8.67 (1H)

Example 25

Hydrochloride salt of 2-(dimethylamino)ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate

- 20 To a solution of Example 2a (100 mg, 0.22 mmol) in anhydrous dichloromethane/toluene (3:2, 2 ml) was added pyridine (40 µl, 0.50 mmol) and molecular sieves (4A). This solution was added to phosgene (20% in toluene, 1.7N, 300 µl, 0.50 mmol), at 0°C and under nitrogen, and the reaction mixture was allowed to stand for 1 h. 2-(dimethylamino)ethanol (1 ml) was added and the
25 reaction mixture was allowed to stand overnight before being concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (1.8 ml) and the solution was purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 30 mm LUNA II C18 10 µm column) using an acetonitrile : 0.1% trifluoroacetic acid gradient [35:65 to 95:5]. The appropriate fractions were combined and

concentrated and to the residue was added hydrochloric acid to give Example 25 (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 580.0; expected mass for C₂₀H₁₅Cl₂F₈N₅O₂ + H is 580.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.21 - 2.30 (1H), 2.47 - 2.56 (2H), 2.84 - 2.88 (6H), 3.19 - 3.24 (2H), 4.27 - 4.39 (2H), 7.71 - 7.74 (2H)

Similarly prepared was:

Example 26

2,2,2-trifluoroethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (100 mg, 0.22 mmol) and 2,2,2-trifluoroethanol to give the title compound (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 590.9; expected mass for C₁₈H₇Cl₂F₁₁N₄O₂ + H is 591.0

¹H-NMR (DMSO): 2.61 - 2.71 (1H), 2.89 - 2.99 (1H), 4.62 - 4.73 (2H), 8.26 - 8.29 (2H), 10.89 - 10.97 (1H)

Example 27

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

A mixture of Example 21 (600 mg, 1.2 mmol) and 3-chloroperoxybenzoic acid (929 mg, 5.4 mmol) in dichloromethane (20 ml) was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was washed with aqueous sodium hydroxide solution, followed by water and brine. The organic phase was then dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica) with gradient elution, toluene : dichloromethane [1:0 to 0:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in acetonitrile/water (1 ml) and the solution was purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 30 mm LUNA II C18 10µm column) using an acetonitrile : water gradient [60:40 to 95:5]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Example 27 (27 mg).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 529.0; expected mass for $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O_2S + H$ is 529.0

1H -NMR (DMSO): 2.11 - 2.22 (1H), 2.59 - 2.70 (1H), 6.68 - 6.73 (2H), 8.55 - 8.59 (2H)

Example 28

5 1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 25 (200 mg, 0.36 mmol) in anhydrous methanol (10 ml), under nitrogen and at 0°C, was added sodium borohydride (34 mg, 0.90 mmol).

The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 h. To the reaction

10 mixture was added water and the mixture was adjusted to pH 2 by addition of hydrochloric acid (4N). The mixture was then neutralised by addition of saturated

aqueous sodium carbonate solution, extracted with ethyl acetate (3 x 10 ml) and the combined extracts dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was

dissolved in acetonitrile/water (3.6 ml) and the solution was purified by automated

15 preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 x 30 mm, LUNA II C18 10 μ m column) using an acetonitrile:water gradient [55:45 to 95:5]. The appropriate fractions were concentrated to give Example 28 (34 mg).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 556.0; expected mass for $C_{21}H_{11}Cl_2F_8N_5 + H$ is 556.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.20 - 2.34 (1H), 2.53 - 2.67 (1H), 4.10 - 4.17 (1H), 4.18 - 4.28

20 (2H), 7.01 - 7.05 (2H), 7.60 - 7.63 (2H), 8.44 - 8.48 (2H)

Similarly prepared to Example 2 were:

Example 29

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-

25 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 26 (110 mg, 0.21 mmol) to give the title compound (48 mg).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 463.0; expected mass for $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ is 463.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.01 - 2.19 (1H), 2.38 - 2.51 (1H), 3.83 - 3.98 (2H), 6.38 - 6.77 (1H), 7.27 - 7.32 (2H)

69
X**Example 30**

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 27 (138 mg, 0.23 mmol) to give the title compound (100 mg).

5 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 541.0; expected mass for C₁₄H₅Cl₂F₁₁N₄S + H is 541.0

¹H-NMR (DMSO): 6.51 - 6.71 (1H), 6.73 - 6.76 (2H), 8.43 - 8.46 (2H)

Similarly prepared to Example 25 were:

Example 31

10 Isopropyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and 2-propanol to give the title compound (44 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 551.0; expected mass for C₁₉H₁₂Cl₂F₈N₄O₂ + H is 551.0

¹H-NMR (DMSO): 0.96 - 1.04 (6H), 2.61 - 2.71 (1H), 2.87 - 2.99 (1H), 4.59 - 4.67

15 (1H), 8.28 - 8.32 (2H), 10.15 - 10.22 (1H)

Example 32

Hydrochloride salt of pyridin-4-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and pyridine-4-methanol to give the title compound (5 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 600.0; expected mass for C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H is 600.0

¹H-NMR (CD₃OD): 2.24 - 2.35 (1H), 2.55 - 2.65 (1H), 5.21 - 5.23 (2H), 7.65 - 7.68 (2H), 7.92 - 7.94 (2H), 8.64 - 8.68 (2H)

Example 33

25 Hydrochloride salt of pyridin-3-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-carbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and pyridine-3-methanol to give the title compound (24 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 600.0; expected mass for C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H is 600.0

30 ¹H-NMR (DMSO): 2.63 - 2.73 (1H), 2.84 - 2.95 (1H), 5.11 - 5.16 (2H), 7.68 - 7.74

(1H), 7.95 - 8.01 (1H), 8.20 - 8.26 (2H), 8.61 - 8.64 (1H), 8.68 - 8.73 (1H), 10.55 - 10.68 (1H)

Example 34

Hydrochloride salt of pyridin-2-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and pyridine-2-methanol to give the title compound (31 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 600.0; expected mass for C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H is 600.0

¹H-NMR (DMSO): 2.65 - 2.75 (1H), 2.86 - 2.97 (1H), 5.05 - 5.11 (2H), 7.11 - 7.16 (1H), 7.31 - 7.37 (1H), 7.77 - 7.82 (1H), 8.21 - 8.28 (2H), 8.46 - 8.51 (1H), 10.56 - 10.70 (1H)

Example 35

Hydrochloride salt of 1H-imidazol-5-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and 5-(hydroxymethyl)imidazole to give the title compound (2 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 589.0; expected mass for C₂₀H₁₀Cl₂F₈N₆O₂ + H is 589.0

Example 36

Hydrochloride salt of 2-pyrrolidin-1-ylethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; from the compound of Example 2a (50 mg, 0.11 mmol) and 1-(2-hydroxyethyl)pyridine to give the title compound (10 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 606.1; expected mass for C₂₂H₁₇Cl₂F₈N₅O₂ + H is 606.1

¹H-NMR (CD₃OD): 1.93 - 2.01 (4H), 2.31 - 2.38 (1H), 2.56 - 2.64 (1H), 3.18 - 3.23 (4H), 3.30 - 3.35 (2H), 4.21 - 4.26 (2H), 7.95 - 7.99 (2H)

Similarly prepared to Example 8 was:

Example 37

5-amino-4-[1-[chloro(difluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-

(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile; from a compound of Preparation 55 (124 mg, 0.23 mmol) to give the title compound (17 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 480.9; expected mass for C₁₅H₆Cl₃F₇N₄ + H is 480.96

¹H-NMR (CDCl₃): 2.08 - 2.24 (1H), 2.46 - 2.61 (1H), 3.87 - 4.00 (2H), 7.75 - 7.79 (2H)

Racemic Example 37 was dissolved in ethanol/hexane (1:4) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel IA, 5 μ m column) using ethanol/hexane [5:95] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give one enantiomerically pure product, Example 37a, and several mixed fractions.

Example 37a : MS (ES): *MH*⁺ 481.0, C₁₅H₆Cl₃F₇N₄ + H requires 481.0

HPLC: (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel OD, 10 μ m column), ethanol/hexane [5:95], retention time 10.55 min, enantiomeric purity 98%.

The following Preparations illustrate the synthesis of certain intermediates used in the preparation of the preceding Examples.

Preparation 1

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide

A mixture of Preparation 32 (264 mg, 0.5 mmol), methyl benzoate (100 μ l) and sodium fluoride (6 mg) was heated at 105°C under nitrogen. Trimethylsilyl-2,2-difluoro-2-(fluorosulphonyl)acetate (197 μ l, 1.0 mmol) was added dropwise over 1 h and the reaction mixture was stirred at 105°C. Further trimethylsilyl-2,2-difluoro-2-(fluorosulphonyl)acetate (700 μ l, 3.6 mmol) was added over 7 h, maintaining the temperature of the reaction mixture at 105°C. To the reaction mixture was added dichloromethane (15 ml) and the solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic phase was separated, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using an Isolute™ cartridge (silica, 20g), eluting with toluene. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 1 (62 mg) as an off-white solid.

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 578.3; expected mass for $C_{17}H_{11}Cl_2F_{10}N_5S + H$ is 578.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.15 - 2.20 (1H), 2.45 - 2.55 (1H), 2.79 - 2.81 (3H), 3.01 - 3.03 (3H), 7.79 - 7.81 (2H), 7.88 - 7.90 (1H)

5 Similarly prepared was:

Preparation 2

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 33 (160 mg, 0.34 mmol) to give the title compound (94 mg) as a pale yellow solid.

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 520.2; expected mass for $C_{18}H_{11}Cl_2F_8N_5 + H$ is 520.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.99 - 2.31 (2H), 2.74 - 2.80 (3H), 2.99 - 3.00 (3H), 7.64 - 7.69 (2H), 7.82 - 8.02 (1H)

Preparation 3

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(1*R*)-1,2,2-trifluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a solution of Preparation 34 (11 mg, 0.026 mmol) in toluene (0.2 ml), under nitrogen, was added phenyl-(trifluoromethyl)-mercury (45 mg, 0.13 mmol) and sodium iodide (59 mg, 0.39 mmol). The reaction mixture was then heated at 85°C for 18 h. To the reaction mixture was added toluene (5 ml) and the solution was filtered through Arbocel, to remove any Hg residues. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give Preparation 3 (22 mg).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 470.2; expected mass for $C_{17}H_{11}Cl_2F_6N_5 + H$ is 470.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.08 - 2.31 (2H), 2.81 - 2.84 (3H), 3.04 - 3.08 (3H), 7.65 - 7.69 (2H), 7.85 - 7.88 (1H)

Similarly prepared were:

Preparation 4

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 35

(46 mg, 0.1 mmol) to give the title compound (35 mg) as a white solid.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 506.2; expected mass for C₁₇H₉Cl₂F₈N₅ + H is 506.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.85 - 2.87 (3H), 3.07 - 3.09 (3H), 7.67 - 7.69 (2H), 7.69 - 7.71 (1H)

5 **Preparation 5**

N-[3-cyano-4-(2,2-dichloro-1-fluorocyclopropyl)-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 34 (42 mg, 0.1 mmol) and phenyl(trichloromethyl)mercury (40 mg, 0.1 mmol) to give the title compound (29 mg) as a white solid.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 - 2.34 (1H), 2.35 - 2.38 (1H), 2.82 - 2.86 (3H), 3.09 - 3.13 (3H), 7.66 - 7.69 (2H), 7.99 - 8.03 (1H)

Preparation 6

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

15 To a solution of Preparation 37 (102 mg, 0.20 mmol) in methyl benzoate (4 ml) was added sodium fluoride (3 mg). The mixture was heated to 130°C and trimethylsilyl-2,2-difluoro-2-(fluorosulphonyl)acetate (1 ml, 0.33 mmol) was added over 10 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica, 10g), eluting with toluene. The appropriate fractions
20 were combined and concentrated to give Preparation 6 (75 mg) as a pale yellow solid.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 564.2; expected mass for C₁₆H₉Cl₂F₁₀N₅S + H is 564.0

¹H-NMR 2.86 - 2.90 (3H), 3.07 - 3.10 (3H), 7.69 - 7.72 (1H), 7.80 - 7.85 (2H)

25 Similarly prepared to Preparation 3 was:

Preparation 7

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 38 (100 mg, 0.21 mmol) to give the title compound (90 mg) as a white solid.

30 MS (ES): M/Z [MH⁺] 527.9; expected mass for C₁₆H₁₁Cl₂F₈N₅S + H is 528.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.09 - 2.29 (2H), 2.82 - 2.86 (3H), 3.04 - 3.09 (3H), 7.79 - 7.83 (2H), 7.85 - 7.88 (1H)

Preparation 8

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a suspension of methyl triphenyl phosphonium bromide (8.9 g, 25.0 mmol) in tetrahydrofuran (80 ml), at -10°C, was added dropwise butyllithium (1.6M in hexane, 16 ml, 25.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 min, before addition of Preparation 39 (7.6 g, 16.7 mmol) in tetrahydrofuran (16.5 ml). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml). The combined organic phases were separated and concentrated onto silica. The silica/product mixture was purified by column chromatography, eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were then combined and concentrated to give Preparation 8 (5.2 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 454.0; expected mass for C₁₇H₁₂Cl₂F₅N₅ + H is 452.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.76 (3H), 2.91 - 2.94 (3H), 5.77 - 5.79 (1H), 5.91 - 5.94 (1H), 6.16 - 6.45 (1H), 7.62 - 7.64 (1H), 7.65 - 7.68 (2H)

Preparation 9

3-Cyano-2-oxo-propionic acid ethyl ester may be prepared according to Achmatowicz, O., Jr; Szymoniak, J. Tetrahedron (1962), 38(9), 1299-1302

Similarly prepared to Preparation 1 was:

Preparation 10

N-(3-cyano-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 40 (250 mg, 0.57 mmol) to give the title compound (250 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 488.1; expected mass for C₁₈H₁₁F₁₀N₅ + H is 488.1

Similarly prepared to Preparation 3 were:

Preparation 11

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothiophenyl)-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 41 (820 mg, 1.61 mmol) to give the title compound (655 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 559.9; expected mass for C₁₇H₁₂Cl₂F₉N₅ + H is 560.0

¹H-NMR (CDCl₃): 1.81 - 1.90 (1H), 2.03 - 2.12 (1H), 2.76 - 2.79 (3H), 2.99 - 3.01 (3H), 5.64 - 5.93 (1H), 7.78 - 7.81 (2H), 7.87 - 7.89 (1H)

Preparation 12

N-(4-[1-[chloro(fluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 42 (150 mg, 0.32 mmol) to give the title compound (100 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 517.9; expected mass for C₁₈H₁₂Cl₃F₆N₅ + H is 518.0

¹H-NMR (CDCl₃): 1.86 - 1.97 (1H), 2.05 - 2.15 (1H), 2.73 - 2.80 (3H), 2.95 - 3.01 (3H), 6.06 - 6.22 (1H), 7.63 - 7.71 (2H), 7.88 - 7.94 (1H)

Preparation 13

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 43 (200 mg, 0.41 mmol) to give the title compound (48 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 537.8; expected mass for C₁₈H₁₀Cl₂F₉N₅ + H is 538.0

Preparation 14

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 44 (28 mg, 0.06 mmol) to give the title compound (7 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 555.8; expected mass for C₁₈H₉Cl₂F₁₀N₅ + H is 556.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.79 - 2.81 (3H), 2.99 - 3.00 (3H), 7.65 - 7.67 (1H), 7.67 - 7.69

(2H)

Preparation 15

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide

- 5 Using a Diazald® kit, a solution of Diazald® in diethyl ether (45 ml) was added dropwise to a solution of potassium hydroxide (1M, 89 ml) in water and ethanol (10 ml), at approximately 50°C. The trap was cooled to -30°C and after the complete addition of Diazald®, diethyl ether (10 ml) was added to the mixture. Distillation was continued until the distillate was colourless and the diazomethane solution was
- 10 added to Preparation 45 (1.0 g, 1.92 mmol) in diethyl ether (30 ml). The reaction mixture was then allowed to stand at room temperature overnight. Excess diazomethane was destroyed by addition of acetic acid and the reaction mixture was allowed to evaporate to give Preparation 15 (1.0 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 536.0; expected mass for C₁₈H₁₁Cl₂F₈N₅O + H is 536.0

15

Similarly prepared to Preparation 3 were:

Preparation 16

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the

20 compound of Preparation 47 (650 mg, 1.3 mmol) in toluene to give the title compound (50 mg) as a mixture of products.

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 553.9; expected mass for C₁₈H₁₀Cl₂F₉N₅O + H is 554.0

Preparation 17

- N*-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the
- 25 compound of Preparation 48 (3.60 g, 7.7 mmol) to give the title compound (3.6 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 518.1; expected mass for C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅O + H is 518.0

¹H-NMR (CDCl₃): 1.82 - 1.91 (1H), 2.02 - 2.11 (1H), 2.74 - 2.79 (3H), 2.97 - 3.00 (3H), 5.64 - 5.93 (1H), 7.26 - 7.31 (2H), 7.83 - 7.87 (1H)

77
28**Preparation 18**

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 49 (100 mg, 0.23 mmol), to give the title compound (100 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 484.0; expected mass for C₁₈H₁₃Cl₂F₈N₅ + H is 484.1

Preparation 19

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluoro-1-methylcyclopropyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 50 (137 mg, 0.33 mmol) to give the title compound (80 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 466.0; expected mass for C₁₈H₁₄Cl₂F₅N₅ + H is 466.1

Similarly prepared to Preparation 15 was:

Preparation 20

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 51 (2.50 g, 4.6 mmol) to give the title compound (1.8 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 552.9; expected mass for C₁₈H₁₁Cl₂F₈N₅S + H is 552.0

Preparation 21

(2,6-Difluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-hydrazine

A mixture of 1,2,3-trifluoro-5-(trifluoromethyl)benzene (300 g, 1.5 mmol) and hydrazine monohydrate (300 g, 6.0 mmol) in ethanol (1200 ml) was heated at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was recrystallised from 2-propanol to give Preparation 21 (194 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 213.2; expected mass for C₇H₅F₅N₂ + H is 213.1

¹H-NMR (CDCl₃): 3.81 - 4.08 (2H), 5.23 - 5.41 (1H), 7.03 - 7.14 (2H)

Similarly prepared to Preparation 3 were:

Preparation 22

N-{1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3-cyano-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide; from
5 the compound of Preparation 52 (800 mg, 1.83 mmol) to give the title compound (260 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 487.2; expected mass for C₁₇H₁₁ClF₈N₆ + H is 487.1

Preparation 23

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide; from the
10 compound of Preparation 8 (4.52 g, 10.0 mmol), to give the title compound (4.0 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 501.92; expected mass for C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅ + H is 502.04

¹H-NMR (CDCl₃): 1.82 - 1.91 (1H), 2.03 - 2.11 (1H), 2.73 - 2.78 (3H), 2.97 - 3.01 (3H), 5.66 - 5.93 (1H), 7.63 - 7.69 (2H), 7.85 - 7.89 (1H)

Preparation 24

Ethyl 2,3-dicyanopropanoate may be prepared according to Hainzl, D.; Cole, L. M.; Casida, J. E. Chemical Research in Toxicology (1998), 11(12), 1529-1535

Preparation 25

1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-[[1*E*]-pyridin-4-ylmethylene]amino)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

To Example 2a (120 mg, 0.26 mmol) and 4A molecular sieves in toluene (10 ml)
25 was added isonicotinaldehyde (550 μ l, 6.71 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (catalytic amount, 5 mg). The reaction mixture was then heated at reflux using a Dean Stark apparatus for 9 days. To the reaction mixture was added water and the mixture was adjusted to pH 2 by addition of hydrochloric acid (4N). The mixture was then neutralised by addition of saturated aqueous sodium carbonate solution,

extracted with ethyl acetate (3 x 20 ml) and the combined extracts dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 25 (200 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 554.0; expected mass for C₂₁H₉Cl₂F₈N₅ + H is 554.0

5 Similarly prepared to Preparation 15 was:

Preparation 26

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from Preparation 53 (104 mg, 0.21 mmol) to give the title compound (110 mg).

10 MS (ES): M/Z [MH⁺] 518.0; expected mass for C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅O + H is 518.0
¹H-NMR (CDCl₃): 2.05 - 2.21 (1H), 2.41 - 2.55 (1H), 2.77 - 2.81 (3H), 2.98 - 3.00 (3H), 6.36 - 6.72 (1H), 7.18 - 7.21 (2H), 7.22 - 7.24 (1H)

Similarly prepared to Preparation 3 was:

15

Preparation 27

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 54 (618 mg, 1.13 mmol), to give the title compound (138 mg).

20 MS (ES): M/Z [MH⁺] 596.1; expected mass for C₁₇H₁₀Cl₂F₁₁N₅S + H is 596.0
¹H-NMR (CDCl₃): 2.78 - 2.81 (3H), 2.99 - 3.02 (3H), 5.95 - 6.24 (1H), 7.76 - 7.79 (1H), 7.79 - 7.82 (2H)

Preparation 28

2,6-Dichloro-4-difluoromethoxy-aniline

25 To a solution of 4-[(difluoromethoxy)methyl]aniline (15.0 g, 94.3 mmol) in acetonitrile (150 ml) was added *N*-chlorosuccinimide (25.2 g, 18.9 mmol) and the reaction mixture was stirred under nitrogen for 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between diethyl ether (500 ml) and water (125 ml). The organic layer was separated, washed with aqueous
30 sodium thiosulphate solution, water and brine, dried (MgSO₄) and treated with

charcoal. The solution was then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with hexane (2 x 300 ml) and the combined extracts were concentrated *in vacuo* to give Preparation 28 (13.8 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 228; expected mass for C₇H₅Cl₂F₂NO + H is 227.98

5

Preparation 29

ethyl 5-amino-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate

To a solution of Preparation 9 (92.6 g, 0.66 mmol) in ethanol (2 l) was added Preparation 21 (95.0 g, 0.45 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled and sodium hydrogen carbonate (36.0 g, 0.43 mmol) was added. The mixture was then heated at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added diethyl ether (1 l). The solution was filtered, washed with water, hydrochloric acid and further water, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 70 g), eluting with toluene. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 29 (40 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 336.1; expected mass for C₁₃H₁₀F₅N₃O₂ + H is 336.1

Preparation 30

5-Amino-1-(2,6-dichloro-4-difluoromethoxy-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To sulphuric acid (concentrated, 21 ml), at 15°C, was added sodium nitrite (4.8 g, 69.6 mmol). After stirring for 1 h, glacial acetic acid (17.3 ml) was added, followed by Preparation 28 (13.8 g, 60.3 mmol) in acetic acid (33.8 ml), added dropwise, keeping the temperature of the mixture below 25°C. The solution was heated at 50°C for 1 h, cooled and added dropwise to a mixture of Preparation 24 (10.6 g, 69.6 mmol), acetic acid (42.8 ml) and ice/water (55 ml), at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added dichloromethane (300 ml) and the mixture was stirred. The two layers were separated and the organic layer was washed with water. To the organic layer was added ammonium hydroxide (concentrated, 125 ml) and ice and the mixture was

stirred at 5°C for 4 h. The organic layer was again separated and stirred overnight with activated charcoal. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (Biotage, silica, 90 g), eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 30 (3.1 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 319.0; expected mass for C₁₁H₆Cl₂F₂N₄O + H is 319.0

¹H-NMR (CDCl₃): 3.60 - 3.88 (2H), 6.38 - 6.75 (1H), 7.22 - 7.23 (1H), 7.27 - 7.29 (2H)

Preparation 31

- 10 *N*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidoformamide

A solution of Preparation 57 (500 mg, 1.44 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (6 ml) was heated at reflux for 1 h.

- 15 The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo*. To the residue was added diethyl ether (10 ml), followed by hexane, until precipitation occurred. The solution was then concentrated under a stream of nitrogen to give the crude product. The crude product was washed with hexane and dried under vacuum to give Preparation 31 (560 mg) as a pale yellow solid.

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 402.2; expected mass for C₁₆H₁₂Cl₂F₃N₅ + H is 402.1

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.81 - 2.87 (3H), 3.00 - 3.05 (3H), 5.29 - 5.36 (1H), 5.91 - 6.00 (1H), 6.35 - 6.46 (1H), 7.64 - 7.67 (1H), 7.68 - 7.72 (2H)

Preparation 32

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidoformamide

- 25 A mixture of Preparation 58 (4.0 g, 7.1 mmol), Preparation 59 (3.0 g, 14.0 mmol), aqueous sodium hydrogen carbonate solution (1M, 40 ml), toluene (100 ml) and methanol (40 ml) was degassed and placed under a nitrogen atmosphere. To the mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (360 mg) and the reaction mixture was degassed and heated at reflux for 8 h. The reaction mixture was partitioned between water (50 ml) and diethyl ether (75 ml). The two layers
- 30

were separated and the aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using an Isolute™ cartridge (silica, 25 g) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [1:3 to 1:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated and the residue was re-chromatographed using an Isolute™ cartridge (silica, 70 g), eluting with toluene. The product-containing fractions were concentrated to give Preparation 32 (1.34 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 528.0; expected mass for C₁₆H₁₁Cl₂F₈N₅S + H is 528.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.78 (3H), 2.92 - 2.97 (3H), 5.85 - 5.89 (1H), 6.20 - 6.24 (1H), 7.63 - 7.66 (1H), 7.79 - 7.82 (2H)

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 33

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoforamide; from the compound of Preparation 60 (170 mg, 0.41 mmol) to give the title compound (140 mg) as a white solid.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470.2; expected mass for C₁₇H₁₁Cl₂F₈N₅S + H is 470.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.76 - 2.80 (3H), 2.96 - 3.00 (3H), 5.90 - 5.92 (1H), 6.23 - 6.26 (1H), 7.66 - 7.68 (1H), 7.69 - 7.72 (2H)

Preparation 34

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(1-fluorovinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoforamide

To a solution of Preparation 62 (2.9 g, 5.7 mmol) and Preparation 61 (2.5 g, 7.5 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 ml), under nitrogen, was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (330 mg, 0.3 mmol). The reaction mixture was then heated at 80°C for 4 h. To the reaction mixture was added water (150 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (150 ml). The combined extracts were washed with water (2 x 100 ml) and saturated brine solution (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with hexane and the precipitate collected by filtration and dried to give Preparation 34 (2.35 g) as a

brown solid.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.76 - 2.78 (3H), 2.99 - 3.01 (3H), 4.92 - 5.10 (2H), 7.66 - 7.68 (2H), 7.70 - 7.73 (1H)

Preparation 35

- 5 *N*-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(trifluorovinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a suspension of dichlorobis(triphenylphosphine) palladium II (70 mg) in tetrahydrofuran (2 ml) was added diisobutylaluminum hydride (1.5M in toluene, 133 μl). To this solution was added bromofluoroethylene (200 mmol), followed by

- 10 Preparation 64 (1.0 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux, under nitrogen, overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 ml) and water and the organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using an Isolute™ column (silica, 20 g), eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were
15 combined and concentrated and the residue was dissolved in hexane. The resulting precipitate was isolated and dried to give Preparation 35 (200 mg) as a crystalline solid.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 456.2; expected mass for C₁₆H₉Cl₂F₆N₅ + H is 456.0

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.80 (3H), 3.02 - 3.05 (3H), 7.67 - 7.69 (2H), 7.74 - 7.77 (1H)

Preparation 36

2,6-dichloro-4-trifluoromethylthio-aniline

- To a solution of Preparation 97 (4.8 g, 25.0 mmol) in acetonitrile (50 ml), at 50°C,
25 was added *N*-chlorosuccinimide (6.7 g, 50.0 mmol). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 1 h. To the reaction mixture was added water (150 ml) and the mixture was extracted with dichloromethane (100 ml). The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 36 (1.0 g).

Preparation 37

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-(trifluorovinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

A suspension of *Rieke*TM Zinc in tetrahydrofuran (5%, 26 ml, 20 mmol) was stirred under a nitrogen atmosphere. The nitrogen atmosphere was exchanged for bromotrifluoroethylene (approx. 40 mmol) and the solution was stirred for a further 3 h. Nitrogen was passed through the solution and the excess zinc was allowed to settle, leaving a supernatant solution of the desired zinc reagent. To a solution of Preparation 58 (2.24 g, 4.0 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (231 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) was added the zinc reagent solution (12 ml, approx. 5.0 mmol). The reaction mixture was then heated at reflux under nitrogen for 5 h. To the reaction mixture was added excess aqueous acetic acid (dilute) and the mixture was extracted with dichloromethane (150 ml). The extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using an IsoluteTM column (silica, 50 g), eluting with toluene. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 37 (913 mg).

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 514.2; expected mass for C₁₆H₉Cl₂F₈N₅S + H is 514.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.79 - 2.82 (3H), 3.03 - 3.06 (3H), 7.75 - 7.77 (1H), 7.80 - 7.83 (2H)

Similarly prepared to Preparation 34 was:

Preparation 38

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(1-fluorovinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compounds of Preparation 58 (380 mg, 0.88 mmol) and Preparation 61 (295 mg, 0.88 mmol) to give the title compound (86 mg).

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 477.9; expected mass for C₁₅H₁₁Cl₂F₆N₅S + H is 478.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.81 (3H), 2.99 - 3.03 (3H), 4.92 - 5.09 (2H), 7.70 - 7.73 (1H), 7.79 - 7.82 (2H)

Preparation 39

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(difluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide

To a solution of Preparation 62 (12.5 g, 25.0 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml), at
5 -30°C, was added dropwise isopropylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran,
13.75 ml, 27.5 mmol). The reaction mixture was stirred at -30°C for 30 min, before
addition of difluoroacetic acid chloride (2M in tetrahydrofuran, 18.75, 37.5 mmol).
The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. To the
reaction mixture was added saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution
10 and the mixture was extracted with ethyl acetate (x 3). The combined organic
phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried (MgSO₄) and
concentrated *in vacuo*. The residue was re-crystallised from diethyl ether, by
addition of petroleum ether, to give Preparation 39 (7.6 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.78 - 2.82 (3H), 3.08 - 3.12 (3H), 6.41 - 6.69 (1H), 7.67 - 7.71
15 (2H), 8.49 - 8.52 (1H)

Preparation 40

N-[3-cyano-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-
pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide

To Preparation 66 (2.0 g, 4.26 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
20 (246 mg, 0.21 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (70 ml) was added a solution of
Preparation 65 in tetrahydrofuran (15.75 ml, 6.3 mmol). The reaction mixture was
then heated at 110°C overnight in apparatus equipped with a Dean-Stark trap.

The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by
flash chromatography (silica), eluting with toluene. The appropriate fractions were
25 combined and concentrated to give Preparation 40 (1.5 g).

MS (ES): *m/z* [M⁺] 438.0; expected mass for C₁₇H₁₁F₈N₅ + H is 438.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.78 - 2.81 (3H), 2.95 - 2.99 (3H), 5.84 - 5.87 (1H), 6.20 - 6.23
(1H), 7.28 - 7.33 (2H), 7.84 - 7.88 (1H)

Preparation 41

30 *N*-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)vinyl]-1*H*-

pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidofornamide

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (1.80 g, 5.05 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml), at 0°C, was added *n*-butyllithium (1.6N in hexane, 3.2 ml, 5.05 mmol) via syringe. After stirring for 15 min, Preparation 67 (1.72 g, 3.37 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. To the reaction mixture was added water (50 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica) with gradient elution, ethyl acetate : hexane [1:4 to 1:2]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 41 (1.40 g).

MS (ES): *m/z* [MH⁺] 509.9; expected mass for C₁₆H₁₂Cl₂F₇N₅S + H is 510.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.75 - 2.78 (3H), 2.91 - 2.95 (3H), 5.76 - 5.78 (1H), 5.91 - 5.94 (1H), 6.14 - 6.43 (1H), 7.63 - 7.65 (1H), 7.79 - 7.82 (2H)

Similarly prepared to Preparation 41 was:

Preparation 42

N-{4-[1-(chloro(fluoro)methyl)vinyl]-3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide; from the compound of Preparation 68 (800 mg, 1.70 mmol) to give the title compound (800 mg).

MS (ES): *m/z* [MH⁺] 468.1; expected mass for C₁₇H₁₂Cl₃F₄N₅ + H is 468.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.75 - 2.78 (3H), 2.91 - 2.94 (3H), 5.67 - 5.70 (1H), 5.91 - 5.95 (1H), 6.72 - 6.86 (1H), 7.65 - 7.68 (2H), 7.70 - 7.73 (1H)

Preparation 43

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorovinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidofornamide

To a solution of triphenylphosphine (524 mg, 2.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 ml), under nitrogen, was added dibromodifluoromethane (420 mg, 2.0 mmol).

The mixture was stirred at room temperature for 30 min, before the addition of

Preparation 39 (454 mg, 1.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 ml). To the mixture was added Rieke® zinc (130 mg, 2.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (silica), eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 43 (410 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 487.8; expected mass for C₁₇H₁₀Cl₂F₇N₅ + H is 488.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.77 (3H), 2.95 - 2.98 (3H), 6.43 - 6.72 (1H), 7.66 - 7.68 (2H), 7.69 - 7.70 (1H)

Preparation 44

N-[3-cyano-1-{2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

A suspension of Rieke® zinc in tetrahydrofuran (15.6 ml, 12.0 mmol) was allowed to settle and as much tetrahydrofuran as possible removed. To the Rieke® zinc was then added dry *N,N*-dimethylformamide (25 ml) and the solution was stirred under nitrogen. 2-bromopentafluoropropene (1.05 g, 5.0 mmol) was condensed into a cooled vessel, under nitrogen, and added slowly to the zinc solution via syringe. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 12h. To Preparation 62 (1.04 g, 2.0 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (120 mg), under nitrogen, was added the solution of the zinc reagent in *N,N*-dimethylformamide (12 ml, approx. 4.0 mmol). The reaction mixture was stirred at 90°C for 3 h and then at 100°C for 6h. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and dilute hydrochloric acid. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using an Isolute™ column (silica, 50 g), eluting with toluene. The product-containing fractions were concentrated and the residue was dissolved in acetonitrile/water/dimethyl sulphoxide (12:1:3, 1.6 ml). This solution was further purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 x 30 mm Luna C18 5 μ column) using an acetonitrile : water gradient [65:35 to 95:5]. The appropriate fractions were concentrated *in vacuo* to give Preparation 44 (28 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 506.0; expected mass for C₁₇H₉Cl₂F₈N₅ + H is 506.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.81 (3H), 2.96 - 3.02 (3H), 7.62 - 7.66 (1H), 7.66 - 7.71 (2H)

Preparation 45

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a solution of Preparation 71 (6.7 g, 13.7 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (60 ml) was added triphenylphosphine (21.6 g, 82.3 mmol) and dibromodifluoromethane (8.6 g, 41.2 mmol). The reaction mixture was then stirred under nitrogen at room temperature for 5 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (silica), with gradient elution, toluene : dichloromethane [1:0 to 1:2]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 45 (2.8 g).

MS (ES): *m/z* [MH⁺] 522.0; expected mass for C₁₇H₉Cl₂F₈N₅O + H is 522.0

Preparation 46

Ethyl 2,3-dicyanopropanoate

To a solution of ethyl cyanoacetate (916.0 g, 8.10 mol) in *N,N*-dimethylformamide (2.5 L) was added slowly glycolonitrile (700.0 g, 6.75 mol) in water (55% solution).

To the mixture was added potassium carbonate (932.7 g, 6.75 mol), over 1.5 h, ensuring that the reaction temperature did not rise above 30°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate adjusted to pH 3 by addition of acid. The organic phase was separated and partially concentrated *in vacuo*. To the concentrate was added diethyl ether (1L) and the solution was washed with water (5 x 1 L), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 46 (803 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28 - 1.34 (3H), 2.95 - 3.01 (2H), 3.84 - 3.89 (1H), 4.27 - 4.33 (2H)

Similarly prepared to Preparation 43 was:

80
90**Preparation 47**

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorovinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 72 (1.1 g, 2.3 mmol) to give the title compound (650 mg).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.78 (3H), 2.93 - 2.98 (3H), 6.42 - 6.71 (1H), 7.28 - 7.31 (2H), 7.65 - 7.69 (1H)

Preparation 48

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

- 10 A mixture of potassium *tert*-butoxide (1M solution, 11.7 ml, 11.7 mmol) and methyltriphenylphosphonium bromide (3.91 g, 14.0 mmol) in cyclohexane (50 ml) was stirred at 50°C for 45 min and then cooled to 10°C. A solution of Preparation 72 (4.40 g, 9.36 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was
- 15 concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (silica) with gradient elution, toluene : dichloromethane [1:0 to 0:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 48 (3.6 g).
- MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 468.0; expected mass for C₁₇H₁₂Cl₂F₅N₅O + H is 468.0
- ¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.78 (3H), 2.90 - 2.95 (3H), 5.76 - 5.80 (1H), 5.89 - 5.93
- 20 (1H), 6.16 - 6.46 (1H), 7.27 - 7.31 (2H), 7.58 - 7.62 (1H)

Similarly prepared was:

Preparation 49

- 25 *N*-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(fluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 73 (370 mg, 0.85 mmol) to give the title compound (242 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 434.0; expected mass for C₁₇H₁₃Cl₂F₄N₅ + H is 434.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.78 - 2.81 (3H), 2.92 - 2.95 (3H), 4.95 - 4.98 (1H), 5.07 - 5.10 (1H), 5.61 - 5.64 (2H), 7.61 - 7.64 (1H), 7.65 - 7.68 (2H)

90
9X**Preparation 50**

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-isopropenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a solution of tetrabutylammonium chloride (204 mg, 0.69 mmol) in acetonitrile (7 ml) were added molecular sieves (4Å, 3.0 g). After 30 min, the solution was decanted off and added to Preparation 74 (100 mg, 0.23 mmol). This mixture was cooled to -10°C and thionyl chloride (33.5 µl, 0.46 mmol) was added dropwise. After stirring for 15 min, sodium methylmercaptide (32 mg, 0.46 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane (50 ml). The solution was washed with water (3 x 35 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give Preparation 50 (137 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 416.0; expected mass for C₁₇H₁₄Cl₂F₃N₅ + H is 416.1
¹H-NMR (CDCl₃): 2.01 - 2.03 (3H), 2.76 - 2.78 (3H), 2.93 - 2.97 (3H), 5.20 - 5.22 (1H), 5.30 - 5.33 (1H), 7.59 - 7.60 (1H), 7.64 - 7.67 (2H)

Similarly prepared to Preparation 43 was:

Preparation 51

N-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 75 (6.50 g, 12.9 mmol) to give the title compound (2.5 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 537.9; expected mass for C₁₇H₉Cl₂F₈N₅S + H is 538.0
¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 - 2.77 (3H), 2.96 - 2.99 (3H), 7.60 - 7.63 (1H), 7.68 - 7.72 (2H)

Similarly prepared to Preparation 48 was:

91
92**Preparation 52**

N-{1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3-cyano-4-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 76 (1.00 g, 2.3 mmol) to give the title compound (820 mg).

- 5 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 437.0; expected mass for C₁₆H₁₁ClF₆N₆ + H is 437.1
¹H-NMR (CDCl₃): 2.89 - 2.91 (3H), 2.98 - 3.01 (3H), 5.96 - 5.98 (1H), 6.26 - 6.28 (1H), 7.65 - 7.68 (1H), 8.14 - 8.16 (1H), 8.69 - 8.71 (1H)

Similarly prepared to Preparation 43 were:

10

Preparation 53

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 77 (425 mg, 0.9 mmol) to give the title compound (107 mg).

- 15 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 504.0; expected mass for C₁₇H₁₀Cl₂F₇N₅O + H is 504.0
¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.80 (3H), 2.96 - 2.99 (3H), 6.36 - 6.72 (1H), 7.20 - 7.22 (2H), 7.58 - 7.60 (1H)

Preparation 54

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-difluorovinyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 67 (1.02 g, 2.0 mmol) to give the title compound (612 mg).

- 20 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 546.1; expected mass for C₁₆H₁₀Cl₂F₉N₅S + H is 546.0

Similarly prepared to Preparation 3 was:

25

Preparation 55

N-{4-[1-[chloro(difluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 78 (100 mg, 0.2 mmol) to give the title compound (124 mg).

- 30 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 535.9; expected mass for C₁₈H₁₁Cl₃F₇N₅ + H is 536.0

22
93**Preparation 56**

5-amino-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

A mixture of Preparation 29 (600 mg, 1.79 mmol), methanol (5 ml) and ammonium hydroxide (5 ml) was heated at 50°C for 5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica), eluting with dichloromethane/ethyl acetate [1:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (210 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 307.1; expected mass for C₁₁H₇F₅N₄O + H is 307.06

¹H-NMR (CD₃OD): 5.93 - 5.95 (1H), 7.58 - 7.64 (2H)

Preparation 57

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-vinyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile may be prepared according to EP933363 A1, WO9824767 or WO9804530.

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 58

N'-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-iodo-1H-pyrazol-5-yl]-N,N-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 79 (52 g, 103 mmol) to give the title compound (45 g) as a light brown solid.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.81 (3H), 3.02 - 3.05 (3H), 7.78 - 7.81 (2H), 8.21 - 8.24 (1H)

Preparation 59

1-(trifluoromethyl)vinylboronic acid

To magnesium turnings (5.83 g, 0.24 mol) in tetrahydrofuran (400 ml) was added dropwise trimethyl borate (68.13 ml, 0.6 mol). The reaction mixture was cooled to 0°C and 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene (20.75 ml, 0.2 mol) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred under nitrogen overnight. The reaction mixture was again cooled to 0°C and

hydrochloric acid (5M, 200 ml) was added dropwise, ensuring that the temperature of the solution remained below 10°C. The reaction mixture was then stirred under nitrogen for 48 h. To the reaction mixture was added diethyl ether (100 ml) and water (200 ml) to give two phases. The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (100 ml). The combined organic phases were washed with water (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. To the residue was added cyclohexane (50 ml), resulting in precipitate formation. The precipitate was isolated by decanting the solution, washed with cyclohexane, and dried *in vacuo* to give Preparation 59 (2.62 g, 0.02 mol) as a white solid.

¹H-NMR (DMSO): 5.50 - 5.57 (1H), 5.80 - 5.88 (1H), 6.22 - 6.36 (2H)

Preparation 60

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile

To a mixture of Preparation 82 (223 mg, 0.5 mmol) and Preparation 59 (212 mg, 1.0 mmol) was added, under nitrogen, a degassed solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2 mol%, 23 mg) in toluene (10 ml) and methanol (2 ml). To this mixture was added aqueous sodium carbonate solution (1M, 2 ml) and the biphasic reaction mixture was heated under nitrogen, at 85°C, for 22 h. The reaction mixture was cooled, diluted with diethyl ether and the organic layer was separated. This was then washed with water (2 x 5 ml), dried (MgSO₄) and concentrated under a stream of nitrogen. The residue was purified using an Isolute™ cartridge (silica, 10 g) with gradient elution, cyclohexane : dichloromethane [3:2 to 1:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 60 (138 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 415.1; expected mass for C₁₄H₆Cl₂F₆N₄ + H is 415.0

¹H-NMR (CDCl₃): 3.90 - 3.98 (2H), 5.96 - 5.99 (1H), 6.25 - 6.28 (1H), 7.80 - 7.82 (2H)

Preparation 61

tributyl(1-fluorovinyl)stannane

64
95

To a solution of Preparation 83 (4.7 g, 19.4 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (50 ml), under nitrogen, was added bis(tributyltin)oxide (6 ml, 11.7 mmol) and caesium fluoride (500 mg, 1.94 mmol). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (100 ml) and extracted with a mixture of hexane and diethyl ether (3:1, 150 ml). The extracts were washed with water (2 x 50 ml) and saturated brine solution (50 ml), dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 81 (5.1 g) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.85 - 0.89 (9H), 0.91 - 1.06 (6H), 1.27 - 1.35 (7H), 1.40 - 1.83 (6H), 4.41 - 4.64 (1H), 5.14 - 5.43 (1H)

Similarly prepared to Preparation 31 were:

Preparation 82

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-iodo-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidazolidinamide; from the compound of Preparation 82 (0.5 g, 1.12 mmol) to give the title compound as a yellow crystalline solid.

MS (ES): M/Z [MH^+] 502.1; expected mass for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{IN}_5 + \text{H}$ is 501.9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.78 - 2.82 (3H), 3.03 - 3.08 (3H), 7.67 - 7.71 (2H), 8.23 - 8.27 (1H)

Preparation 83

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidazolidinamide; from the compound of Preparation 30 (3.1 g, 9.7 mmol) to give the title compound (3.5 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 374.0; expected mass for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O} + \text{H}$ is 374.0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.76 - 2.80 (3H), 2.99 - 3.03 (3H), 6.14 - 6.17 (1H), 6.35 - 6.72 (1H), 7.11 - 7.15 (1H), 7.21 - 7.24 (1H), 7.70 - 7.73 (1H)

Preparation 84

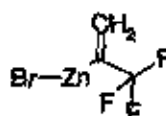
(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[(1*E*)-

95
6/6

(dimethylamino)methylene]amino}-1*H*-pyrazol-4-yl)(iodo)zinc

To a solution of Preparation 62 (5.02 g, 10.0 mmol) in tetrahydrofuran (24 ml), under nitrogen, was added Rieke® zinc (1.31 g, 20.0 mmol) as a slurry in tetrahydrofuran (26 ml). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The excess zinc metal was allowed to settle and the solution containing Preparation 64 (0.2 mol per litre) was used directly in the next stage.

Preparation 65



To a solution of Rieke® zinc (5% in tetrahydrofuran, 7.8 g, 157 ml, 120.0 mmol) in tetrahydrofuran (43 ml), under nitrogen, was added 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (14.0 g, 80.0 mmol). The reaction mixture was stirred overnight and the solution of Preparation 65 used without further purification.

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 66

N-[3-cyano-1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-iodo-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 84 (2.2 g, 5.3 mmol) to give the title compound (2.3 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.79 - 2.82 (3H), 3.03 - 3.06 (3H), 7.27 - 7.33 (2H), 8.22 - 8.25 (1H)

Similarly prepared to Preparation 39 were:

Preparation 67

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorophenyl]-4-(difluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 58 (2.50 g, 4.47 mmol) isopropylmagnesium (1.72 g).

MS (ES): *m/z* [M⁺] 511.8; expected mass for C₁₅H₁₀Cl₂F₇N₅OS + H is 512.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.81 - 2.83 (3H), 3.09 - 3.13 (3H), 6.41 - 6.69 (1H), 7.82 - 7.85

ab
CX

(2H), 8.51 - 8.54 (1H)

Preparation 69

N-(4-[chloro(fluoro)acetyl]-3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidofornamide; from the compound of Preparation 62

5 (1.0 g, 1.99 mmol) isopropylmagnesium (800 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 470.0; expected mass for C₁₆H₁₀Cl₃F₄N₅O + H is 470.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.79 - 2.84 (3H), 3.07 - 3.12 (3H), 7.20 - 7.24 (1H), 7.67 - 7.71 (2H), 8.45 - 8.48 (1H)

Preparation 69

10 5-Amino-1-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile may be prepared according to EP 500209.

Preparation 70

5-amino-1-(2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

15 Sodium nitrite (224 mg, 3.25 mmol) was added carefully to sulphuric acid (concentrated, 1 ml), ensuring that the temperature did not rise above 30°C. After stirring at 15°C for 1 h, acetic acid (2 ml) was added, followed by Preparation 36 (850 mg, 3.24 mmol) in acetic acid (3 ml). The reaction mixture was then heated at 50°C for 1 h and cooled to room temperature. To a solution of Preparation 24 (500
20 mg, 3.29 mmol) in acetic acid (5 ml) was added ice water (5 ml), followed by the solution of the diazonium salt, added dropwise at 0°C. After complete addition, ammonium hydroxide (6 ml) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature.

The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate was
25 concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane and water and the organic phase was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 70 (1.0 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 353.0; expected mass for C₁₁H₅Cl₂F₃N₄S + H is 353.0

¹H-NMR (CDCl₃): 6.01 - 6.03 (1H), 7.75 - 7.78 (2H)

98 92

Preparation 71

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-(trifluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

- 5 To a solution of Preparation 87 (6.0 g, 15.3 mmol) in pyridine (75 ml) was added dropwise trifluoroacetic anhydride (4.32 ml, 6.4 g, 30.6 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature, under nitrogen, overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (silica), eluting with toluene. The appropriate fractions were
- 10 combined and concentrated to give a mixture of protected and de-protected product. To the residue was added dichloromethane, followed by *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (5 ml). The mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated *in vacuo* to give Preparation 71 (8.7 g).
- MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 488.0; expected mass for C₁₆H₉Cl₂F₆N₅O₂ + H is 488.0
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): 2.80 - 2.84 (3H), 3.09 - 3.13 (3H), 7.30 - 7.33 (2H), 8.30 - 8.34 (1H)

Similarly prepared to Preparation 39 was:

Preparation 72

- 20 *N*-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-(difluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 89 (6.20 g, 12.0 mmol) isopropylmagnesium (4.4 g).
- MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 470.0; expected mass for C₁₆H₁₀Cl₂F₅N₅O₂ + H is 470.0
- ¹H-NMR (CDCl₃): 2.79 - 2.83 (3H), 3.08 - 3.12 (3H), 6.41 - 6.69 (1H), 7.30 - 7.33
- 25 (2H), 8.46 - 8.49 (1H)

Preparation 73

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(fluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

98
39

To Preparation 91 (550 mg, 1.44 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (190 mg, 1.59 mmol) and the reaction mixture was stirred at 35°C for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give Preparation 73 (370 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.79 (3H), 3.08 - 3.11 (3H), 5.43 - 5.46 (1H), 5.55 - 5.57 (1H), 7.67 - 7.70 (2H), 8.63 - 8.66 (1H)

Preparation 74

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a solution of Preparation 62 (1.0 g, 2.0 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml), at -30°C and under nitrogen, was added dropwise isopropylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran, 1.2 ml, 2.4 mmol). After stirring for 1 h, acetone (5 ml) was added via syringe and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. To the reaction mixture was added water (7 ml) and solid sodium carbonate (approximately 20 g). The mixture was stirred for 15 min, filtered and the residue was washed with dichloromethane. The organic phase was then separated, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was passed through a silica plug, eluting with dichloromethane, followed by diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound (280 mg).

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 434.0; expected mass for C₁₇H₁₆Cl₂F₃N₅O + H is 434.1

¹H-NMR (CDCl₃): 1.65 - 1.69 (6H), 2.79 - 2.82 (3H), 2.85 - 2.88 (3H), 3.36 - 3.41 (1H), 7.40 - 7.42 (1H), 7.65 - 7.69 (2H)

Preparation 75

N-[3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-(trifluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylimidoformamide

To a solution of Preparation 92 (8.50 g, 20.8 mmol) in anhydrous pyridine (100 ml) was added dropwise trifluoroacetic anhydride (8.75 g, 41.6 mmol). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (silica)

with gradient elution, toluene : dichloromethane [1:0 to 1:1]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 75 (7.1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 504.0; expected mass for C₁₆H₉Cl₂F₆N₅O₅ + H is 504.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.78 - 2.81 (3H), 3.09 - 3.12 (3H), 7.70 - 7.73 (2H), 8.34 - 8.37 (1H)

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 76

N-[1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3-cyano-4-(trifluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N,N*-dimethylmidoformamide; from the compound of Preparation 93 (5.98 g, 15.6 mmol) to give the title compound (6.3 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 439.0; expected mass for C₁₅H₉ClF₆N₆O + H is 439.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.83 - 2.86 (3H), 3.11 - 3.14 (3H), 8.13 - 8.15 (1H), 8.33 - 8.35 (1H), 8.76 - 8.79 (1H)

Similarly prepared to Preparation 39 was:

Preparation 77

N-(3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl)-4-(trifluoroacetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylmidoformamide; from the compound of Preparation 94 (0.50 g, 1.0 mmol) to give the title compound (425 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470.0; expected mass for C₁₆H₁₀Cl₂F₅N₅O₂ + H is 470.0

Similarly prepared to Preparation 48 was:

Preparation 78

N-(4-(1-(chloro(difluoro)methyl)vinyl)-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylmidoformamide; from the compound of Preparation 96 (1.20 g, 2.5 mmol) to give the title compound (1.1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 485.9; expected mass for C₁₇H₁₁Cl₃F₅N₅ + H is 486.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.72 - 2.75 (3H), 2.93 - 2.95 (3H), 5.76 - 5.78 (1H), 6.18 - 6.20 (1H), 7.66 - 7.68 (2H), 7.74 - 7.77 (1H)

100
LOT**Preparation 79**

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-4-iodo-1H-pyrazole-3-carbonitrile
To a solution of Preparation 95 (40.0 g, 106 mmol) in acetonitrile (400 ml) was added N-iodosuccinimide (26.4 g, 117 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (1 l) and washed with aqueous sodium thiosulphate solution (10%, 3 x 500 ml) and brine (500 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 79 (53 g) as a brown solid.

¹H-NMR (CDCl₃): 3.87 - 3.94 (2H), 7.88 - 7.90 (2H)

Preparation 80

5-Amino-4-(2-bromo-acetyl)-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile may be prepared according to US 6069157 or EP848686

Similarly prepared to Preparation 79 was:

Preparation 81

5-Amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-4-iodo-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 88 (5.0 g, 14.8 mmol) to give the title compound (6.8 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 462.8; expected mass for C₁₁H₄Cl₂F₃N₄O + H is 462.9

Preparation 82

5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-iodo-1H-pyrazole-3-carbonitrile may be prepared according to US6069157, EP933363, WO9828278

Preparation 83

(1-fluorovinyl)(methyl)diphenylsilane

To a solution of lithium wire (2.08 g, 300 mmol) in dry tetrahydrofuran (150 ml) was added methyl(diphenyl)silyl chloride (15.8 ml, 75 mmol) and a catalytic amount of iodine. The reaction mixture was sonicated for 40 min and then stirred overnight at

101
202

room temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C and 1,1-difluoroethylene (approx. 225 mmol) was passed through the mixture for 30 min. The mixture was stirred at -78°C for 2 h and then warmed to room temperature.

The reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with cyclohexane (x 2). The combined extracts were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 1 kg) eluting with hexane, followed by cyclohexane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 83 (7 g) as a colourless oil.

¹H-NMR (CDCl_3): 0.76 - 0.81 (3H), 4.82 - 5.01 (1H), 5.48 - 5.60 (1H), 7.39 - 7.51 (6H), 7.61 - 7.71 (4H)

Similarly prepared to Preparation 79 was:

Preparation 84

5-Amino-1-(2,6-difluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-iodo-1H-pyrazole-3-carbonitrile; from the compound of Preparation 90 (2.00 g, 6.9 mmol) to give the title compound (2.2 g).

¹H-NMR (CDCl_3): 3.89 - 4.04 (2H), 7.39 - 7.45 (2H)

Preparation 85

Difluoro-acetyl chloride

To difluoroacetic acid (6.0 g, 3.93 ml, 62.5 mmol) at -10°C , was added phosphorous pentachloride (14.3 g, 68.8 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min and then heated to 80°C .

The reaction mixture was distilled and the product fraction collected at -78°C to give

Preparation 85 (30 g) (bp $25-30^{\circ}\text{C}$).

¹H-NMR (CDCl_3): 5.76 - 6.07 (1H)

Preparation 86

Chlorodifluoroacetyl chloride

To phosphorus pentachloride (10.2 g, 49.1 mmol) was added dropwise

102
103

chlorofluoroacetic acid (5.0 g, 44.6 mmol) at 0°C.

The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and distilled at ambient pressure (x 2) to give Preparation 86 (5.0 g, b.p. 65°C).

¹H-NMR (CDCl₃): 6.29 - 6.44 (1H)

5

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 87

N-{3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}-*N,N*-dimethylimidofornamide; from the compound of Preparation 88 (7.0 g, 20.8 mmol) to give the title compound (6.2 g).

10

MS (ES): M/Z [MH⁺] 392.0; expected mass for C₁₄H₁₀Cl₂F₃N₅O + H is 392.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.77 - 2.82 (3H), 3.00 - 3.04 (3H), 6.15 - 6.17 (1H), 7.27 - 7.31 (2H), 7.70 - 7.75 (1H)

15

Preparation 88

5-Amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

To sulphuric acid (18M, 54 ml) was added sodium nitrite (13.9 g, 201.2 mmol) and the solution was stirred at 15°C for 1 h. To the solution was added acetic acid (200 ml), followed by 2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)aniline (45.0 g, 182.9 mmol) in acetic acid (90 ml), ensuring the temperature of the solution did not rise above 20°C. After addition was complete, the mixture was heated at 50°C for 1 h, cooled to room temperature and added dropwise to a solution of Preparation 46 (27.8 g, 182.9 mmol) in acetic acid (115 ml) and ice cold water (145 ml). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. To the reaction mixture was added dichloromethane (500 ml) and the mixture was stirred for 10 min. The two phases were separated and the organic phase was washed with water (200 ml) and ammonia (0.88, 400 ml) was added dropwise, maintaining the temperature of the mixture below 10°C. This mixture was stirred overnight at room temperature and the organic phase was separated and concentrated *in vacuo*.

20

25

30

The residue was re-crystallised from toluene/pentane [2:1] to give Preparation 88

(22.4 g).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 337.0; expected mass for $C_{11}H_5Cl_2F_3N_4O + H$ is 337.0

1H -NMR ($CDCl_3$): 3.66 - 3.82 (2H), 5.99 - 6.01 (1H), 7.35 - 7.38 (2H)

- 5 Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 89

N-(3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4-iodo-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoforamide; from the compound of Preparation 81 (6.8 g, 14.7 mmol) to give the title compound (6.2 g).

- 10 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.76 - 2.79 (3H), 3.01 - 3.04 (3H), 7.27 - 7.30 (2H), 8.17 - 8.20 (1H)

Preparation 90

5-Amino-1-(2,6-difluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

- A solution of Preparation 56 (400 mg, 1.19 mmol) in phosphorus oxychloride (20 ml) was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was quenched by addition to water and the subsequent mixture was extracted with dichloromethane. The combined extracts were then dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica), eluting with dichloromethane. The appropriate fractions were combined and concentrated to give Preparation 90 (250 mg).

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 289.0; expected mass for $C_{11}H_5F_5N_4 + H$ is 289.1

1H -NMR ($CDCl_3$): 3.76 - 3.87 (2H), 6.02 - 6.04 (1H), 7.37 - 7.43 (2H)

Preparation 91

- 25 5-Amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(2-fluoro-acetyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 80 (800 mg, 1.80 mmol) in toluene (20 ml) was added 18-Crown-6 (85.6 mg, 3.24 μ mol) and potassium fluoride (anhydrous, 210 mg, 3.60 mmol) in toluene (20 ml). The reaction mixture was then heated at 90°C for 2 days.

- 30 The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was passed

104
105

through a silica plug, eluting with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give Preparation 91 (500 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 380.9; expected mass for C₁₃H₆Cl₂F₄N₄O + H is 381.0

¹H-NMR (CDCl₃): 5.38 - 5.40 (1H), 5.50 - 5.52 (1H), 5.84 - 5.90 (2H), 7.79 - 7.81 (2H)

Similarly prepared to Preparation 31 was:

Preparation 92

N-(3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-((trifluoromethyl)thio)phenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 70 (1.0 g, 2.93 mmol) to give the title compound (720 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 408.0; expected mass for C₁₄H₁₀Cl₂F₃N₅S + H is 408.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.80 - 2.84 (3H), 3.01 - 3.06 (3H), 6.18 - 6.22 (1H), 7.68 - 7.70 (2H), 7.71 - 7.73 (1H)

Preparation 93

5-Amino-1-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

To a solution of Preparation 69 (4.50 g, 15.6 mmol) in pyridine (45 ml), at 0°C, was added dropwise trifluoroacetic anhydride (8.8 ml, 62.6 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h.

The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added tetrahydrofuran (20 ml) and hydrochloric acid (10%, 20 ml). The reaction mixture was then heated at reflux for 1.5 h.

To the reaction mixture was added ethyl acetate and the two layers were separated.

The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml) and the combined organic phases were washed with hydrochloric acid (10%, 2 x 30 ml) and aqueous sodium hydrogen carbonate solution (3 x 30 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give Preparation 93 (6.1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 383.9; expected mass for C₁₂H₄ClF₆N₅O + H is 384.0

¹H-NMR (CDCl₃): 7.54 - 7.64 (2H), 8.24 - 8.27 (1H), 8.67 - 8.69 (1H)

105
106

Similarly prepared to Preparation 79 was:

Preparation 94

5 *N*-(3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-iodo-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 63 (2.44 g, 6.5 mmol) to give the title compound (3.1 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 500.0; expected mass for C₁₄H₁₀Cl₂F₂N₅O + H is 499.9

Preparation 95

10 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(pentafluorothio)phenyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile may be prepared according to WO 9306089, EP605469.

Similarly prepared to Preparation 39 was:

Preparation 96

15 *N*-(4-[chloro(difluoro)acetyl]-3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamide; from the compound of Preparation 62 (5.0 g, 10.0 mmol) to give the title compound (2.9 g).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 487.9; expected mass for C₁₆H₉Cl₃F₅N₅O + H is 488.0

¹H-NMR (CDCl₃): 2.80 - 2.83 (3H), 3.09 - 3.13 (3H), 7.68 - 7.71 (2H), 8.28 - 8.31 (1H)

20

Preparation 97

4-Trifluoromethylthio-aniline may be prepared according to EP 546391 A2

Preparation 98

25 5-Amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(1-Hydroxy-2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)pyrazole, see EP295117, (15 g, 46 mmol, 1 eq) was solubilised in hexafluoroacetone sesquihydrate and the reaction mixture was heated at 100°C. After 2 hours, a LC-MS showed completion (single peak [487]). After cooling to RT, ethyl acetate (500 ml) was added, and the

whole crude was washed with water (50 ml) then brine (2 x 50 ml), then dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *under vacuo*, yielding the title compound as a brown solid, containing traces of solvent (22 g), that is used as such in the next step.

5

Preparation 99

N'-[4-(1-Hydroxy-2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl)-5-cyano-2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-N,N-dimethyl-formamidine

The compound of Preparation 99 (22 g crude from above, estimate 46 mmol, 1 eq) is suspended in dichloromethane (DCM) under nitrogen. Dimethoxyacetal dimethylformamide (99+, 7 g, 8 ml, 56 mmol, 1.2 eq) is then added slowly to the reaction mixture (over 1 min.). The reaction mixture is heated to 40 °C and is left stirring for one hour. The crude mixture is then concentrated *under vacuo* and diluted with ether (600 ml), then washed with water (2 x 50 ml) and dried over powdered MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuo*, leading to the titled compound as brown solid (20.5 g).

Preparation 100

N'-[4-(1-Chloro-2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl)-5-cyano-2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-N,N-dimethyl-formamidine

The compound of Preparation 99 (20.5 g, 37 mmol, 1 eq) was solubilised in anhydrous acetonitrile and thionyl chloride was added slowly via syringe (44 g, 27 ml, 370 mmol, 10 eq). The reaction mixture was heated to 85°C for two hours to completion 200 ml of cyclohexane were then added to the cooled mixture and the pale yellow powder was filtered off (9 g). The remaining crude was then adsorbed onto silica, dried out and eluted on a pad of silica with DCM. The desired fractions were combined and concentrated to afford a pale yellow oil that solidified on standing (11g) to give a combined yield of the titled compound of 20 g.

LCMS [561]

107
108**Preparation 101**

N'-[5-Cyano-2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(2,2-difluoro-1-trifluoromethyl-vinyl)-2H-pyrazol-3-yl]-N,N-dimethyl-formamidine

The compound of Preparation 100 (20 g, 35 mmol) was dissolved in 500 ml of anhydrous THF and 150ml of a 5g/100ml suspension of Rieke Zinc (7.5 g, 110 mmol, 3eq) was added. After 3 hours, LCMS shows quantitative conversion to the perfluoroisopropenyl compound (single peak [506]). The crude mixture was filtered through a pad of celite and then adsorbed onto silica. The silica pad was then eluted with toluene yielding the titled compound as a white solid (16 g)

10

Preparation 102

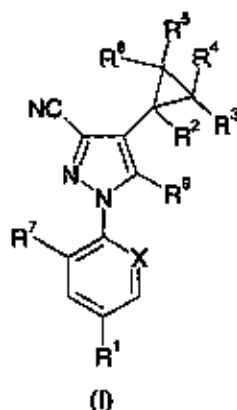
N'-[5-Cyano-2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(2,2-difluoro-1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-2H-pyrazol-3-yl]-N,N-dimethyl-formamidine

Diazomethane is generated using the Aldrich diazald kit (procedure AL-180) on 15 grams of diazald. The freshly prepared solution of diazomethane is mixed with the compound of Preparation 101 (16 g, 31 mmol, solubilised in anhydrous THF) and the resulting yellow solution is left standing for 2 hours at RT. A LC-MS shows complete conversion (91% of titled compound [520], 5 % of a by-product assumed to be the corresponding pyrazoline [548], and 4% of an unknown by-product). After concentration *under vacuo*, the resulting yellow solid (17g) was used without further purification in the next step.

15
20

Claims

1. A combination product comprising a compound of formula (I):



5

wherein:

R^1 is CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, or SF_5 ;

R^2 is H, fluoro, or C_{1-4} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen atoms independently selected from chloro and fluoro;

10 R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 independently represent H, C_{1-4} alkyl optionally substituted by 1 to 5 halogen groups independently selected from chloro and fluoro, or a chloro or fluoro;

R^7 is Cl or fluoro;

X is CR^8 or N where R^8 is Cl or fluoro; and

15 R^9 is NR^aR^b ;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, $C(O)OC_{1-6}$ alkyl and C_{1-6} alkanoyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from halo, het, phenyl, hydroxy, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkyl amino and di C_{1-6} alkyl amino;

20 R^b is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkanoyl and $C(O)OC_{1-6}$ alkyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from, halo, phenyl,

hydroxy, -COOH, -C(O)O C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino;

or R^a and R^b together with the N atom to which they are attached may form a three to seven - membered heterocyclic ring containing one or more further N, O or S atoms and wherein said heterocyclic ring may bear one or more optional substituents selected from oxo, halo, het, phenyl, hydroxy, -COOH, -C(O)O C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino; and

het represents a four- to seven-membered heterocyclic group, which is aromatic or non-aromatic and which contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur and mixtures thereof, and wherein said heterocyclic ring is optionally substituted, where the valence allows, with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, OC(O)C₁₋₆ alkyl, C(O)C₁₋₆ alkyl, C(O)OC₁₋₆ alkyl and NR^cR^d, where R^c and R^d are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl and C₂₋₆ alkenyl, wherein each of the above groups may include one or more optional substituents where chemically possible independently selected from halo, phenyl, hydroxy, -COOH, C(O)OC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkyl amino and di C₁₋₆ alkyl amino; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

with the proviso that at least one of R², R³, R⁴, R⁵, or R⁶ is fluoro, with one or more other therapeutic agents.

2. A combination as claimed in claim 1, wherein R¹ is CF₃ or SF₅.

3. A combination as claimed in claim 1 or 2, wherein R² is F, CF₃ or CHF₂.

4. A combination as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R³ and R⁴ both represent fluoro and R⁵ and R⁶ represent hydrogen.

110
27

5. A combination as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^2 is CF_3 , R^3 and R^4 both represent fluoro and R^5 and R^6 represent hydrogen.
6. A combination as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein X is CR^6 and R^7 and R^8 are both chloro.
7. A combination as claimed in any one of claims 1 to 6, where R^9 is selected from NH_2 , C_{1-6} alkoxy carbonylamino, with optional substitution on the alkyl group by one or more fluoro groups, di- C_{1-6} alkylamino and het, C_{1-6} alkylamino, with optional substitution on the alkyl group by one or more fluoro groups, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl and het.
8. A combination as claimed in any one of claims 1 to 7 where R^9 is NH_2 .
9. A combination as claimed in claim 1 where the compound of formula (I) is selected from:
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-4-(2,2-dichloro-1-fluorocyclopropyl)-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(pentafluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-(1,2,2-trifluorocyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
- 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-

111
42

- difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluorocyclopropyl)-1H-
 pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1-[2,6-difluoro-4-
 5 (trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-
 difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-4-[1-[chloro(fluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-
 (trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 10 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-
 tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 15 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(methylamino)-1H-pyrazole-3-carbonitrile
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-
 tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 20 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2-
 difluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (fluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(2,2-difluoro-1-
 25 methylcyclopropyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)thio]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
 ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
 30 1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-
 (trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile;

112
13

- 5-amino-1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
2-(dimethylamino)ethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
5 2,2,2-trifluoroethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
5-amino-1-[2,6-dichloro-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
10 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
5-amino-1-[2,6-dichloro-4-pentafluorothiophenyl]-4-[1-(difluoromethyl)-2,2,3,3-tetrafluorocyclopropyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile;
15 isopropyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
pyridin-4-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
20 pyridin-3-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
pyridin-2-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
1H-imidazol-5-ylmethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate;
25 2-pyrrolidin-1-ylethyl 3-cyano-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-1H-pyrazol-5-ylcarbamate; and
5-amino-4-[1-[chloro(difluoro)methyl]-2,2-difluorocyclopropyl]-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable
30 salt thereof.

1/13
224

10. A combination as claimed in any one of claims 1 to 9 where the combination comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more other anti-parasitic agents.

- 5 11. A combination as claimed in any one of claims 10 where the one or more other anti-parasitic agents are selected from ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin, nemadectin, albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, tetramisole, levamisole, pyrantel
- 10 pamoate, oxantel, morantel, triclabendazole, praziquantel, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdysone, tebufenozide and imidacloprid.

12. Use of a compound of formula (I) as described in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament, in combination with
- 15 one or more further therapeutic agents as described in any one of claims 1, 10 or 11, for the treatment of parasitic infections.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as described in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more
- 20 further therapeutic agents as described in any one of claims 1, 10 or 11 and a pharmaceutically suitable excipient.

ARILPIRAZOLES SUSTITUIDOS

Esta invención se refiere a derivados de pirazol que tienen propiedades parasitocidas. Los compuestos de interés son ciclopropilarilpirazoles fluorados y, más particularmente, la invención se refiere a 1-aril-4-ciclopropilpirazoles en los que hay al menos un flúor unido al anillo ciclopropilo.

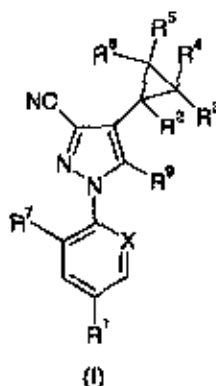
La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° (WO) 9824767, la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° (EP) 933363 y el documento EP957094 describen 4-ciclopropil arilpirazoles que tienen actividad parasitocida para el control de artrópodos.

Los compuestos de la técnica anterior no siempre demuestran una buena actividad o una duración prolongada de la acción contra parásitos. De manera similar, algunos agentes parasitocidas sólo son útiles para un estrecho espectro de parásitos. Es un objetivo de la presente invención solucionar diversos inconvenientes o mejorar las propiedades de los compuestos de la técnica anterior. De esta manera, es un objeto de la invención proporcionar un arilpirazol que tenga mejor actividad que los compuestos de la técnica anterior contra parásitos. Los compuestos de la presente invención tienen una capacidad especialmente buena de controlar un amplio espectro de artrópodos, como se demuestra por los resultados de ensayos que demuestran su potencia y eficacia. En particular, los compuestos de la presente invención son significativamente más activos contra pulgas que los compuestos similares de la técnica anterior.

Es otro objeto proporcionar compuestos con una duración de la acción prolongada. Más preferiblemente, los compuestos controlan la infestación por artrópodos durante un periodo de al menos veintiocho días. La duración prolongada de la acción generalmente se atribuye a una vida media prolongada del compuesto in vivo en el mamífero hospedador.

También es deseable que los compuestos de la presente invención tengan un mejor perfil farmacocinético, mejor seguridad, mejor persistencia y mejor solubilidad.

De esta manera, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R^1 es CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$ o SF_5 ;

R^2 es H, flúor o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno seleccionados independientemente entre cloro y flúor, o un cloro o flúor;

R^7 es Cl o flúor;

X es CR^8 o N, donde R^8 es Cl o flúor; y

R^9 es NR^aR^b ;

R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y alcanolio C_{1-6} , donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, het, fenilo, hidroxilo, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di-alquilamino C_{1-6} ;

R^b se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcanolio C_{1-6} y $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, fenilo, hidroxilo, $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di-alquilamino C_{1-6} ;

o R^a y R^b junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de tres a siete miembros que contiene uno o más átomos N, O o S adicionales y donde dicho anillo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes opcionales seleccionados entre oxo, halo, het, fenilo, hidroxilo, $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo

116
178

C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino C₁₋₆; y

het representa un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros, que es aromático o no aromático y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos, y donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido, donde la valencia lo permita, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OC(O)-alquilo C₁₋₆, O(O)-alquilo C₁₋₆, C(O)O-alquilo C₁₋₆ y NR^cR^d, donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquenilo C₂₋₈, donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, fenilo, hidroxí, -COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo; con la condición de que al menos uno de R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ sea flúor.

En los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆ significa un alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 5 grupos cloro o flúor elegidos independientemente. Además, 'halo' significa un grupo seleccionado entre flúor, bromo, cloro, bromo o yodo.

Adecuadamente, R¹ es CF₃ o SF₅, preferiblemente CF₃.

Adecuadamente, R² es CF₃ o CHF₂, preferiblemente CF₃. En una realización alternativa adecuada, R² es flúor.

Adecuadamente, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente H o flúor.

Preferiblemente, R² es CF₃ y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente 2, 3 ó 4 grupos flúor, más preferiblemente 2 grupos flúor, más preferiblemente R³ y R⁴ y R⁵ y R⁶ representan H.

De igual forma, preferiblemente, R² es CHF₂ y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente 2, 3 ó 4 grupos flúor, más preferiblemente 2 grupos flúor, más preferiblemente R³ y R⁴ y R⁵ y R⁶ representan H.

De igual forma preferiblemente, R² es flúor y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente 2, 3 ó 4 grupos flúor, más preferiblemente R³ y R⁴ son ambos flúor y R⁵ y R⁶ representan H o R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son todos flúor.

Preferiblemente, X es CR⁸. Más preferiblemente, R⁸ es cloro.

Otros compuestos preferidos son aquellos en los que R⁷ y R⁸ son iguales. Más preferiblemente, R⁷ y R⁸ son ambos Cl.

117
48

Adecuadamente, R^a es $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo etilo, propilo o isopropilo, con una sustitución opcional seleccionada entre uno a cinco grupos flúor, por ejemplo para formar 2,2,2-trifluoroetilo, di-alquilamino C_{1-6} , por ejemplo dimetilamino y het, por ejemplo pirrolidinilo, pídilo e imidazolilo. Más adecuadamente,

5 R^a es etoxicarbonilo, dimetilaminoetoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 3-piridilmetoxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, 1H-imidazol-5-ilmetoxicarbonilo o 2-pirrolidin-1-iletoxicarbonilo.

Igualmente, adecuadamente, R^a es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, con una sustitución opcional seleccionada entre uno a cinco grupos flúor, por ejemplo para

10 formar trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclohexilo, fenilo y het, por ejemplo pídilo, por ejemplo 4-pídilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más adecuadamente, R^a es metilo o 4-piridilmetilo.

Igualmente, adecuadamente, R^a y R^b junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o 2-oxo-

15 oxazolidinilo, por ejemplo 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, más adecuadamente, un grupo 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo.

Adecuadamente, R^b es hidrógeno.

Preferiblemente o como alternativa, R^g se selecciona entre NH_2 , alcoxicarbonilamino C_{1-6} , con una sustitución opcional sobre el grupo alcoxi con uno a

20 cinco grupos flúor, di-alquilamino C_{1-6} y het, y alquilamino C_{1-6} , con una sustitución opcional sobre el grupo alquilo con uno a cinco grupos flúor, cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y het. Más preferiblemente, R^g es NH_2 .

Los compuestos individuales preferidos de la invención se seleccionan entre:

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

25

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

30

5-amino-4-(2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

35

18
19

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

10 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-[1-[cloro(fluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

15 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(metilamino)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

20 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

25 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(fluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

30 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-il]carbamato de etilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

35 5-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

5 (trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-

[(piridin-4-ilmetil)amino]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

10 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

15 (trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de isopropilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-4-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il]-carbamato de piridin-3-ilmetilo;

20 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-2-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de 1*H*-imidazol-5-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

25 (trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo; y

5-amino-4-[1-(cloro(difluoro)metil)-2,2-difluorociclopropil]-1-[2,6-dicloro-4-

(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Los compuestos individuales más preferidos de la presente invención se
30 seleccionan entre:

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

(-)-5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

35 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluorometil)-2,2-

no
12x

difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-{1-[cloro(fluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil}-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; y

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

Dentro del alcance de la invención están los denominados 'profármacos' de los compuestos de fórmula (I). De esta manera, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Se apreciará que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I). Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y en 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden producirse reemplazando el sustituyente 5-amino sobre el anillo pirazol en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como 'restos profármacos' como se describe, por ejemplo, en 'Design of Prodrugs' por H Bundgaard (Elsevier, 1985); 'Design and application of prodrugs,' Textbook of Drug Design and Discovery, (3ª Edición), 2002, 410-458, (Taylor y Francis Ltd., London); y referencias de este documento.

Los profármacos adecuados pueden tener un grupo que contiene N en la posición 5 del anillo pirazol de fórmula (I) y se unen al anillo a través de N. El grupo 5-N puede estar sustituido una o dos veces. Los ejemplos de sustituyentes incluyen: alquilaminas, arilaminas, amidas, ureas, carbamatos, carbamatos cíclicos, iminas, enaminas, imidas, imidas cíclicas, sulfenamidas y sulfonamidas. La porción hidrocarbonada de estos grupos contiene alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo tal como piridilo, alquenilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; donde cada uno de los grupos anteriores

puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre: halo; hidroxí; alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con el ejemplo anterior y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

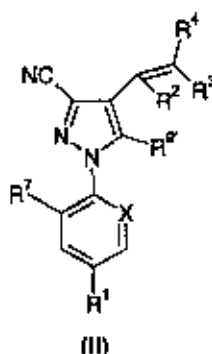
Un profármaco de acuerdo con la invención puede identificarse fácilmente administrándolo en un animal de ensayo y muestreando un fluido corporal para un compuesto de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica, veterinaria o agrícola aceptable del mismo, o un solvato farmacéutica, veterinaria o agrícola aceptable (incluyendo un hidrato) de esa entidad, como se ilustra a continuación.

Será obvio para los especialistas en la técnica que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede realizarse por métodos convencionales, por ejemplo como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999) y en las referencias de ese documento.

De esta manera, los siguientes procesos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

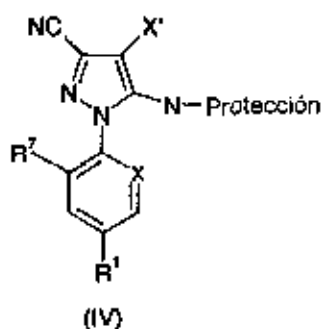
1. Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por ciclopropanación de un alqueno de fórmula (II):



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷ y X son como se han definido anteriormente para la fórmula (I) y R⁹ representa R⁹ o R⁹ N-protégido, seguido de desprotección cuando sea necesario. La protección adecuada incluye protección con imidoformamida, por ejemplo usando *N,N*-dimetilimidoformamida, que puede desprotegerse en condiciones

convencionales. Los compuestos de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con una especie carbenoide: CR^5R^6 , donde R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente para la fórmula (I), que puede generarse in situ. Por ejemplo, cuando $\text{R}^5=\text{R}^6=\text{F}$, una especie reactiva tal como difluoro(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (TFDA) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (II), en la que R^9 representa R^9N -protegido, con un disolvente apolar opcional a una temperatura elevada en presencia de fluoruro sódico para producir un producto de fórmula (I) después de la desprotección. Otros métodos específicos incluyen tratamiento de cloroformo con una base, preferiblemente en condiciones de catalizador de transferencia de fases, termólisis de un precursor organometálico adecuado tal como un trifluorometilo de arilo, triclorometilo, o un derivado de fenil(trifluorometil)mercurio o tratamiento con un diazoalcano en presencia de un catalizador de un metal de transición y tratamiento con un diazoalcano en ausencia de un catalizador de un metal de transición seguido de termólisis de la pirazolina intermedia, o generación a partir de un iluro de azufre.

Un compuesto de fórmula (II), en la que R^9 representa un grupo N-protegido, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (IV):

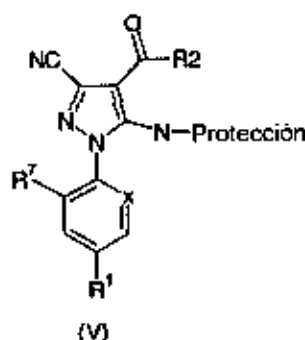


en la que X' es bromo o yodo, y R^1 , R^2 y X son como se han definido anteriormente para la fórmula (IIa), por ejemplo, con una reacción de acoplamiento cruzado catalizada con un metal de transición de (IV) con un reactivo de vinilación apropiado en un disolvente adecuado, opcionalmente desgasificado. Adecuadamente, el metal de transición es paladio y el reactivo de vinilación es un organoestaño, ácido organobórico o derivado de organocinc. Como alternativa, puede calentarse (IV) a reflujo con ácidos alquencilbóricos adecuadamente sustituidos en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) e hidrogenocarbonato sódico en un disolvente adecuado. Como alternativa, puede tratarse (IV) con un compuesto de organocinc, por ejemplo, cinc activado (tal como cinc Rieke) en una atmósfera inerte con un bromoalqueno adecuado tal como bromotrifluoroetileno o bromodifluoroetileno en un disolvente aprótico en presencia de una especie de paladio (0) tal como

123
124

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) a una temperatura elevada. Como alternativa, puede tratarse (IV) con cinc activado (cinc Rieke) en un disolvente aprótico para producir el organocincato, que después puede acoplarse de manera cruzada al haloalqueno en presencia de una especie de paladio (II) tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio a la temperatura de reflujo en un disolvente aprótico.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser útiles para acceder a intermedios de fórmula (V).



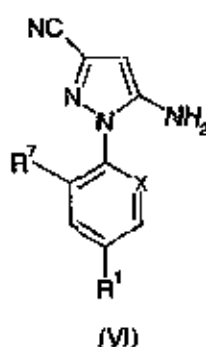
De esta manera, la fórmula (IV) puede tratarse con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio en condiciones inertes usando un disolvente aprótico a una temperatura reducida antes del tratamiento con un cloruro o anhídrido de ácido cloroalcanoico y después del calentamiento a temperatura ambiente se produce la especie de cetona deseada representada por la fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (V) pueden utilizarse para acceder a compuestos de fórmula (II) en la que R^3 y R^4 son H y R^9 está N-protegido. De esta manera, la fórmula (V) puede metilarse por tratamiento con un reactivo de Wittig en condiciones inertes a una temperatura reducida en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^9 está N-protegido, también pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (V), por tratamiento con un haloalqueno tal como dibromodifluorometano en presencia de trifenilfosfina y cinc Rieke en un disolvente aprótico.

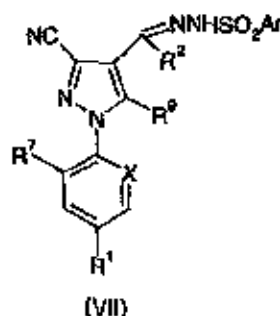
Como alternativa, los compuestos de fórmula (II), en la que R^9 está N-protegido, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante un alcohol terciario apropiado seguido de procedimientos de cloración-descloración convencionales.

Un compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (VI) en la que R^1 , R^7 , y X son como se han definido anteriormente para la fórmula (I):

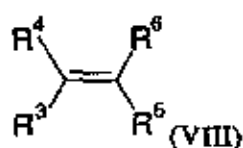
124
125

mediante dos etapas de bromación/yodación y protección convencionales, pudiendo realizarse primero cualquiera de ellas. Los compuestos de fórmula (VI) pueden protegerse fácilmente, por ejemplo en forma de la imidoformamida, y después pueden transformarse directamente en compuestos de fórmula (V) por reacción con un anhídrido de ácido reactivo, en un disolvente apolar.

2. Un compuesto de fórmula (I) también puede prepararse generando las especies carbenoides requeridas a partir de un precursor que contiene pirazol y tratándolo con un alqueno apropiado. Por ejemplo, la sal metálica de alquilo, preferiblemente litio, de un compuesto de fórmula (VII):



en la que Ar es fenilo o naftilo, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄ o halo, y R¹, R², R⁷, R⁹ y X son como se han definido anteriormente, pueden descomponerse térmicamente en presencia de un catalizador de un metal de transición, tal como acetato de rodio (II), y un alqueno de fórmula (VIII):

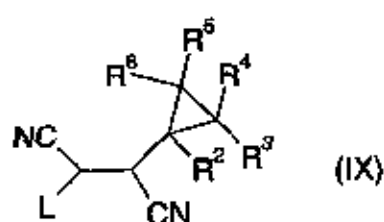


en la que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente para la fórmula (I), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como diclorometano y opcionalmente a presión, para dar un compuesto de fórmula (I).

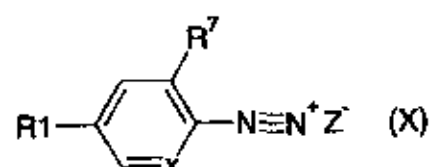
125
128

3. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de Japp-Klingemann. Esta reacción se describe en Org. React., 1959, 10, 143-178. Normalmente, es necesario realizar otras etapas sintéticas para formar pirazoles 3,4,5-trisustituídos con 4-sustituyentes más variados. Además, los grupos que pueden introducirse de esta manera se limitan a aquellos derivables del sustituyente 4 introducido originalmente. Sin embargo, se ha descubierto un proceso mediante el cual pueden introducirse directamente 1-arilpirazoles 3,4,5-trisustituídos en una reacción que implica el acoplamiento de una especie de arildiazonio con un precursor apropiadamente sustituido que tiene un sustituyente deseado. El sustituyente deseado se introduce concomitantemente en la posición C-4 en un proceso que no implica ninguna redistribución. Además, la reacción produce directamente el pirazol trisustituído. Esto evita la necesidad de un procedimiento sintético largo y la necesidad de diversos tratamientos de los productos intermedios y da resultados con buenos rendimientos. El proceso tiene la ventaja significativa de que el sustituyente C-4 puede no construirse en el derivado tetrasustituído original que es uno de los materiales de partida y que se hace reaccionar con la especie de arildiazonio para formar el pirazol. Por lo tanto, el control de la posición de la sustitución en el anillo pirazol resultante es absoluto en la reacción. Además, convenientemente puede introducirse una gran diversidad de 4-sustituyentes directamente.

De esta manera, un compuesto de fórmula (I) en la que R^9 es NH_2 , puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



con un compuesto de fórmula (X)



opcionalmente en presencia de un ácido, donde:

R^1 a R^8 son como se han definido anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I);

L es un grupo de activación; y

176
207

Z es un contraión compatible, seguido de la retirada del grupo L.

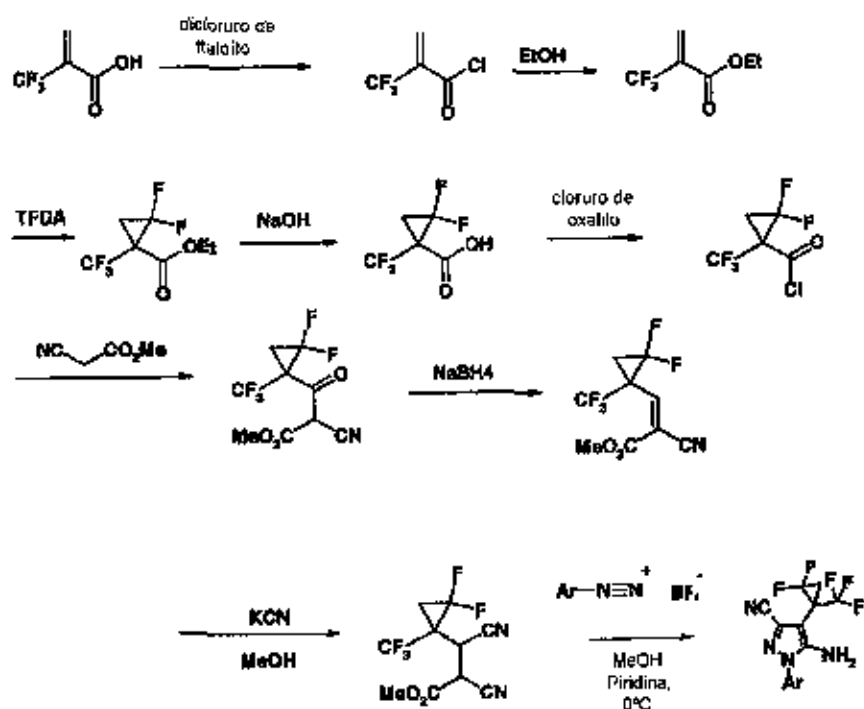
El contraión Z' puede ser cualquier contraión adecuado que se encuentra normalmente en reacciones de diazonio. Preferiblemente, Z' es halógeno, HSO_4^- , o tetrafluoroborato y más preferiblemente es tetrafluoroborato.

5 El grupo L es un grupo de extracción de electrones que estabiliza el intermedio aniónico en el proceso. De esta manera, preferiblemente, L es un grupo que es capaz de establecer una carga negativa sobre un átomo de carbono adyacente. El grupo L también debería ser retirable. L puede retirarse en condiciones básicas, por ejemplo por hidrólisis básica o puede retirarse por reducción y/o eliminación. El grupo L es
10 importante ya que sirve para dirigir la reacción de la especie de diazonio con el compuesto de fórmula (IX) pero después se retira en las etapas de reacción posteriores. Preferiblemente, L es un grupo éster o un grupo COR^{10} . Más preferiblemente, L es un grupo seleccionado entre: $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ donde p es 1 ó 2, $(\text{R}^{11}\text{O})_2\text{PO}$, COOR^{11} y $-\text{COR}^{10}$, donde R^{10} se selecciona entre: alquilo C_{1-8} , di-
15 alquilamino C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{heteroarilo}$, donde n = 0, 1 ó 2, pudiendo estar cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} ,
20 alcanilo C_{1-4} , haloalcanoilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y halocicloalquilo C_{3-8} ; y R^{10} puede ser hidrógeno; y donde R^{11} se selecciona entre: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{heteroarilo}$ donde n = 0, 1 ó 2, pudiendo estar cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono con uno o más
25 grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, C_{1-4} alcoxi, haloalcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , haloalcanoilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} , haloalquilsulfinilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , haloalquilsulfonilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y halocicloalquilo C_{3-8} ; y R^{11} puede ser hidrógeno. Preferiblemente L es un grupo seleccionado entre COR^{10} y COOR^{11} . Más preferiblemente, L es $-\text{COOMe}$ o $-\text{COOEt}$.

En ciertos casos, la naturaleza del grupo saliente L significa que el intermedio
30 resultante está en el estado de oxidación equivocado. De esta manera, cuando sea necesario, pueden añadirse una o más etapas de reacción para garantizar que se alcanza el estado de oxidación correcto antes de la ciclación para formar el arilpirazol.

Los procesos de acoplamiento mencionados anteriormente pueden usarse para preparar cualquiera de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, los
35 Esquemas 1 y 2 mostrados a continuación ilustran los métodos generales que se

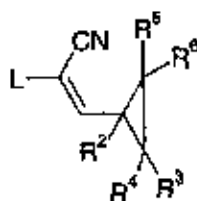
Esquema 2



5 Idealmente, para la reacción de acoplamiento para formar el compuesto de fórmula (I), el disolvente debería ser un disolvente polar que no reaccione con la sal o catión de diazonio, o con el compuesto de fórmula (IX). La reacción puede realizarse opcionalmente en condiciones ácidas moderadas.

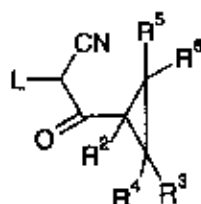
La sal de diazonio de fórmula (X) puede producirse por medios convencionales y puede prepararse in situ por reacción adicional o puede aislarse y usarse en una etapa de reacción posterior.

10 En los Esquemas 1 y 2 se representan ejemplos específicos de compuestos de fórmula (IX) y (XI). Pueden obtenerse compuestos alternativos de fórmula (IX) de manera similar a partir de de fórmula (XI) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y L son como se han definido anteriormente, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de fórmula (XI) con una fuente de iones cianuro.



(XI)

Los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse por reducción y posterior deshidratación de un compuesto de fórmula (XII).

129
VDB

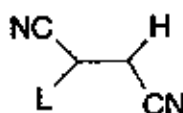
(XII)

Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse, por ejemplo, por condensación de un cianoalcanoato de alquilo por ejemplo cianoacetato de metilo con un cloruro de ácido en un disolvente aprótico tal como diclorometano en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de magnesio y una base moderada, tal como trietilamina, a una temperatura reducida.

Como alternativa, como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse por condensación de Knoevenagel de un aldehído adecuado con un alcanoato de alquilo tal como cianoacetato de metilo.

Dolbier et al., en J. Fluor Chem., 2004, 125, 459 describen condiciones eficaces para preparar compuestos sustituidos con ciclopropilo usando 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (TFDA), una fuente de difluorocarbano.

Los compuestos de fórmula (XIII) también pueden utilizarse en la reacción de Japp Klingemann después de la reacción con compuestos de fórmula (X) con el fin de sintetizar compuestos de fórmula (VI), por analogía con las condiciones anteriores.



(XIII)

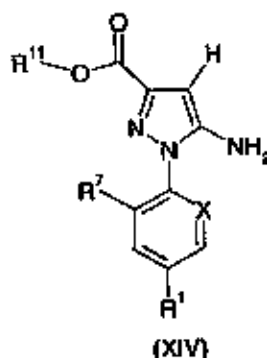
Los compuestos de fórmula (XIII) en la que L = CO₂-alquilo C₁ a C₆ se sintetizan mediante la lenta adición de glicolonitrilo opcionalmente a temperaturas disminuidas hasta un cianoacetato de alquilo C₁ a C₆, en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, seguido de la adición de una base tal como carbonato potásico.

Los intermedios de fórmula (VIII), (XI) y (XII) también pueden obtenerse por analogía con los Esquemas 1 y 2 o usando procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con los libros de texto convencionales sobre química orgánica o precedentes bibliográficos, a partir de materiales de partida fácilmente accesibles y usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

130
131

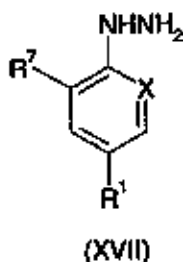
4. En otro aspecto, la invención proporciona procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos alternativos de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos en los que $R^9 = NR^aR^b$, donde R^a y R^b son como se ha definido en la fórmula (I) pueden prepararse por reacciones convencionales a partir de un compuesto de fórmula (I) en la que R^9 representa NH_2 .

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV)



en la que CO_2R^{11} representa un grupo éster adecuado, por conversión del éster en la amida (XV) seguido de reducción con oxiclóruo de fósforo a una temperatura elevada.

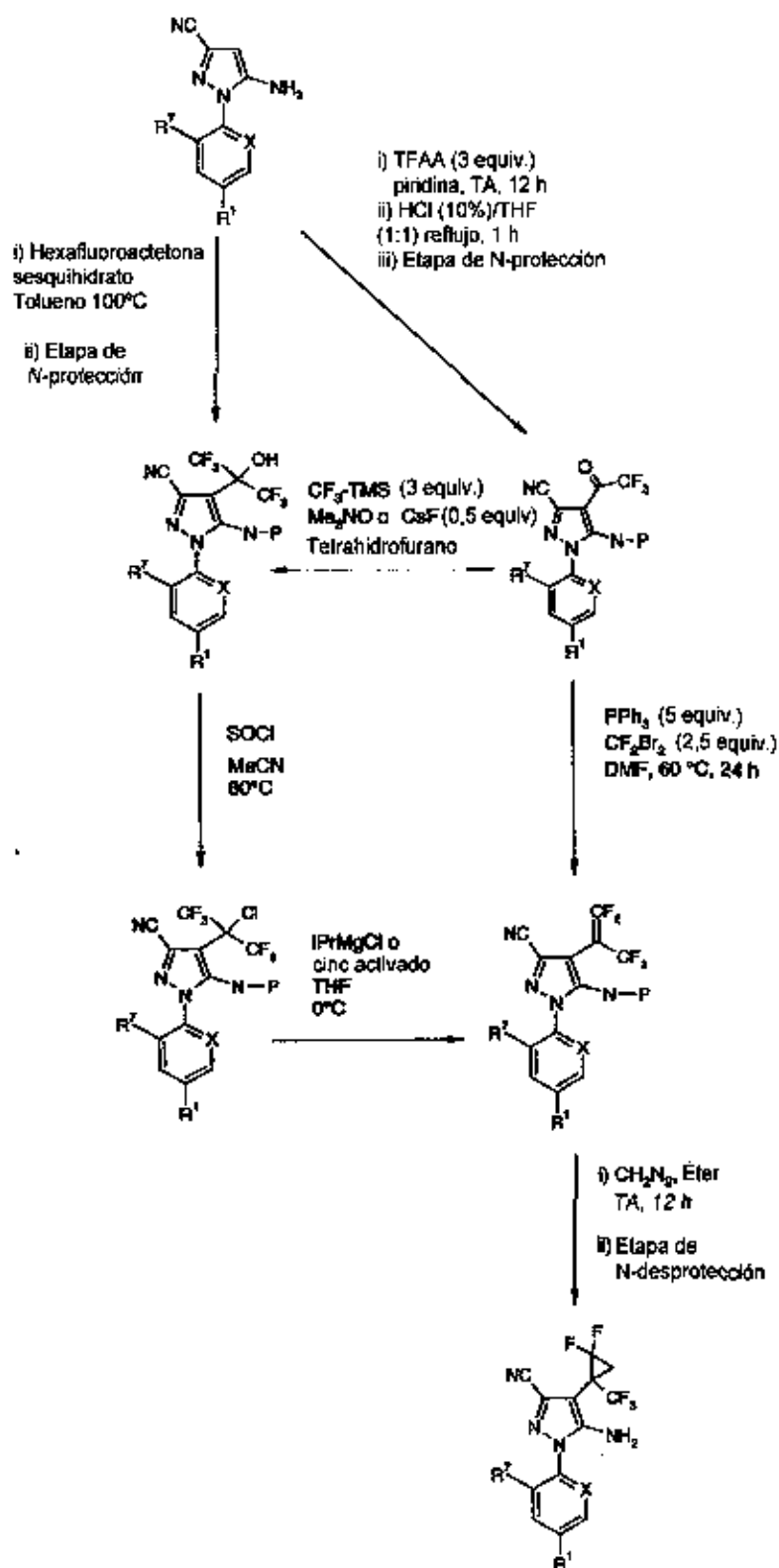
Los compuestos de fórmula (XIV) pueden obtenerse por reacción de un éster de ácido 3-ciano-2-oxo-propiónico adecuado, por ejemplo éster etílico, con una hidrazina adecuadamente sustituida del compuesto (XVII) en un disolvente alcohólico a una temperatura elevada seguido de la adición de una base tal como carbonato sódico y calentamiento adicional.



Los compuestos de fórmula (XVII) son fácilmente accesibles usando condiciones convencionales, por ejemplo sustitución del derivado de flúor correspondiente con un reactivo de hidrazina tal como hidrazina monohidrato a la temperatura de reflujo en un disolvente alcohólico tal como etanol.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es CF_3 , R^3 y R^4 son flúor, R^5 y R^6 son hidrógeno y R^9 es NH_2 , puede prepararse convenientemente de acuerdo con el siguiente Esquema 3:

Esquema 3



El grupo protector de N es un grupo protector de ácido lábil adecuado, por ejemplo un grupo dimetilamidoformamido, que puede incorporarse de acuerdo con

132
25

métodos descritos en este documento y retirada en condiciones ácidas, por ejemplo ácido clorhídrico en metanol y dioxano a una temperatura elevada. Las transformaciones descritas se conocen bien por los especialistas en la técnica y, en parte, se describen con más detalle en este documento.

- 5 Los especialistas en la técnica podrán realizar variaciones de, y alternativas a, los procesos descritos que permiten obtener los compuestos definidos por la fórmula (I).

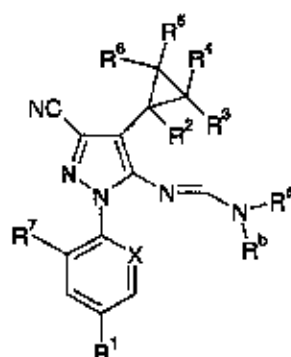
10 También se apreciará por los especialistas en la técnica que, dentro de ciertos procesos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse y dependerá entre otros, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupo protector (si lo hay) que se adopte. Evidentemente, dichos factores también influirán en la elección del reactivo para uso en dichas etapas sintéticas.

- 15 El especialista en la técnica apreciará que los compuestos de la invención podrían fabricarse por métodos distintos a los que se describen en este documento, por adaptación de los métodos descritos en este documento y/o adaptación de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita en este documento, o usando libros de texto convencionales tales como "Comprehensive Organic
20 Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

25 Se entiende que los métodos de transformación sintética mencionados en este documento son únicamente ejemplares y pueden realizarse en diversas secuencias diferentes para que puedan unirse eficazmente los compuestos deseados. El químico especialista ejercerá su juicio y conocimiento para determinar la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto diana dado.

La presente invención también se refiere a intermedios de fórmula (IA) mostrada a continuación:

134/133



(IA)

en la que R¹ a R⁷, X y R^a y R^b son como se han definido con respecto a los compuestos de fórmula (I) y donde las preferencias aplicadas a R¹ a R⁷ y X se aplican igualmente a la fórmula (IA). Con respecto a la fórmula (IA), adecuadamente, R^a = R^b = metilo.

Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de forma que los compuestos de la invención pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros tales como enantiómeros y diastereómeros, todos los isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros geométricos pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o

134
25

los dos diastereoisómeros pueden convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un especialista.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

Las sales de adición de ácidos farmacéutica, veterinaria y agricolamente aceptables de ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, una solución de una base libre puede tratarse con el ácido apropiado, puro o en un disolvente adecuado, y la sal resultante puede aislarse por filtración o por evaporación a presión reducida del disolvente de reacción. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos de la invención, es decir los compuestos de fórmula (I), poseen actividad parasitocida en seres humanos, animales y plantas. Son particularmente útiles en el tratamiento de ectoparásitos.

Con respecto al uso de los compuestos de la invención en mamíferos, se proporciona:

una composición parasitocida que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicha entidad, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adaptarse para la administración por vía oral, parenteral o tópica;

135
136

un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicha entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso en forma de un medicamento;

5 el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicha entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria; y

10 un método para tratar una infestación parasitaria en un mamífero que comprende tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicha entidad, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el control de plagas de artrópodos, nematodos de plantas o helmintos en un locus, que comprende el tratamiento del locus (por ejemplo, por aplicación o administración) con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general I, o una sal pesticidamente aceptable del mismo.

20 La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se han reemplazado por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

25 Los ejemplos de isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro tales como ^{36}Cl , de flúor tales como ^{18}F , de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo tales como ^{32}P , y de azufre tales como ^{35}S .

30 Los compuestos de la invención también pueden mezclarse con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos incluyendo insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematicidas, antiprotozoarios, bactericidas, reguladores del crecimiento, bacterias entomopatógenas, virus u hongos, para formar un pesticida multicomponente que proporcione un espectro aún más amplio de utilidad farmacéutica, veterinaria o agrícola. De esta manera, la presente invención también se
35 refiere a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de

146
135

compuestos de la invención y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional y puede comprender además uno o más de los siguientes: un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Otros compuestos activos específicos incluyen los descritos en la Solicitud de Patente del Reino Unido N° GB0406137.0, en las páginas 37 a 41.

La siguiente lista de compuestos biológicamente activos con los cuales pueden usarse los compuestos de la invención pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no impone ninguna limitación.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden co-administrarse o usarse en combinación con agentes antihelmínticos. Estos agentes antihelmínticos incluyen compuestos seleccionados entre la clase de compuestos de lactona macrocíclica tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y derivados de milbemicina como se describe en los documentos EP-357460, EP-444964 y EP-594291. Otros agentes antihelmínticos adicionales incluyen derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como los descritos en los documentos US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552. Otros agentes antihelmínticos incluyen los bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y otros miembros de la clase. Otros agentes antihelmínticos incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel. Otros agentes antihelmínticos incluyen trematocidas tales como triclabendazol y clorsulon y los cestocidas tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de esta invención también pueden usarse en combinación con derivados y análogos de la clase de agentes antihelmínticos de paraherquamida/marcfortina, así como con oxazolinas antiparasitarias tales como las descritas en los documentos US-5478855, US-4639771 y DE-19520936.

Los compuestos de esta invención pueden co-administrarse o usarse en combinación con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios de dioxomorfolina como se describe en el documento WO-9615121 y también con depsipéptidos cíclicos activos antihelmínticos tales como los descritos en los documentos WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173 y EP-503538.

Los compuestos de esta invención pueden co-administrarse o usarse en combinación con otros ectoparasitocidas; por ejemplo, fipronil; piretroides;

137
138

organofosfatos; reguladores del crecimiento de insectos tales como lufenuron; agonistas de ecdisona tales como tebufenozida y similares; neonicotinoides tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención pueden co-administrarse o usarse en combinación con alcaloides terpénicos, por ejemplo los descritos en las Publicaciones de las Solicitudes de Patente Internacional N° WO95/19363 o WO04/72086, particularmente los compuestos descritos en este documento.

Otros ejemplos de compuestos biológicamente activos similares incluyen, pero sin restricción, los siguientes:

Organofosfatos: acefato, azametifos, azinfos-etil, azinfos-metil, bromofos, bromofos-etil, cadusafos, cloretoxifos, clorpirifos, clorfenvinfos, clormefos, demeton, demeton-S-metil, demeton-S-metil sulfona, dialifos, diazinon, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfoton, etion, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitrothion, fensulfotion, fention, flupirazofos, fonofos, formotion, fostiazato, heptenofos, isazofos, isotioato, isoxation, malation, metacrifos, metamidofos, metidation, metil-paration, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metil, paraoxon, paration, paration-metil, fentoato, fosadona, fosfolan, fosfocarb, fosmet, fosfamidon, forato, foxim, pirimifos, pirimifos-metil, profenofos, propafos, proetamfos, protiofos, piraclofos, piridapention, quinalfos, sulprofos, temefos, terbufos, tebupirimfos, tetraclorvinfos, timeton, trazofos, triclofon, vamidotion.

Carbamatos: alanicarb, aldicarb, metilcarbamato de 2-sec-butilfenilo, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfan, cloetocarb, etiofencarb, fenoxicarb, fentiocarb, furatiocarb, HCN-801, isoprocab, indoxacarb, metiocarb, metomil, 5-metil-m-cumenilbutiril(metil)carbamato, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, UC-51717.

Piretroides: acrinatin, aletrin, alfametrin, (1R)-cis-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furilmetilo (E), bifentrin, β -ciflutrin, ciflutrin, α -cipermetrin, β -cipermetrin, bioaletrin, bioaletrin (isómero (S)-ciclopentilo), bioresmetrin, bifentrin, NCI-85193, cicloprotrin, cihalotrin, cititrin, cifenotrin, deltametrin, empentrin, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrin, fenpropatrin, fenvalerato, flucitrinato, flumetrin, fluvalinato (isómero D), imiprotrin, cihalotrin, λ -cihalotrin, permetrin, fenotrin, praletrin, piretrinas (productos naturales), resmetrin, tetrametrin, transflutrin, theta-cipermetrin, silafluofen, τ -fluvalinato, teflutrin, tralometrin, Zeta-cipermetrin.

Reguladores del crecimiento de artrópodos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron,

158
Bx

flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezin, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clorfentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida; c) juvenoides: piriproxifen, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofen.

5 Otros antiparasitarios: acequinocil, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, *Bacillus turingiensis*, bensultap, bifenazato, binapacril, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, camfeclor, cartap, clorobencilato, clordimeform, clorfenapir, cromafenozida, clotianidina, ciromazina, diaclofen, diafentiuron, DBI-3204, dinactina, dihidroximetildihidroxipirrolidina, dinobuton, dinocap, endosulfan, etiprol, etofenprox, 10 fenazaquin, flumite, MTI-800, fenpiroximato, fluacripirim, flubenzimina, flubrocitrinato, flufenzina, flufenprox, fluproxifen, halofenprox, hidrametilnon, IKI-220, kanemita, NC-196, neem guard, nidinortetofuran, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridaril, propargita, protrifenbuto, pimetrozina, piridaben, pirimidifen, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofen, silomadina, spinosad, 15 tebufenpirad, tetradifon, tetranactina, tiacloprid, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirad, triazamato, trietoxispinosin, trinactin, verbutin, vertalec, YI-5301.

Fungicidas: acibenzolar, aldimorf, ampropífos, andoprim, azaconazol, azoxistrobin, benalaxil, benomil, bialafos, blasticidin-S, mezcla de Bordeaux, bromuconazol, bupirimato, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, clorfenazol, 20 cloroneb, cloropicrin, clorotalonil, clozolinato, oxiclورو de cobre, sales de cobre, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, ciprofuram, RH-7281, diclocimet, diclobutrazol, diclomezina, dicloran, difenoconazol, RP-407213, dimetomorf, domoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dodina, edifenfos, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenciclonil, 25 fenpropidin, fenpropimorf, acetato de fentin, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf/flumorlin, hidróxido de fentin, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, furalaxil, furametapir, hexaconazol, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, isoprotiolano, kasugamicina, krsxim-metil, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metominostrobin/fenominostrobin, 30 metrafenona, miclobutanil, neo-asozin, nicobifen, orisastrobin, oxadixil, penconazol, pencicuron, probenazol, procloraz, propamocarb, propioconazol, proquinazid, protioconazol, pirifenox, piraclostrobin, pirimetanil, piroquilon, quinoxifen, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, triciclazol, trifloxistrobin, triticonazol, 35 validamicina, vinclozin.

140/139

Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* spp aizawai, kurstaki, endotoxina delta de *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, bacterias entomopatógenas, virus y hongos.

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina.

- 5 Una combinación adecuada de acuerdo con la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I), más convenientemente un compuesto ejemplificado de fórmula (I), incluso más convenientemente un compuesto individual preferido como se ha indicado anteriormente en este documento, siendo el compuesto más adecuado 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-
- 10 1H-pirazol-3-carbonitrilo en combinación con uno o más, preferiblemente uno, de los compuestos activos mencionados anteriormente, convenientemente un agente antihelmíntico, tal como un compuesto seleccionado entre la clase de compuestos de lactona macrocíclica tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina y nemadectina, más
- 15 convenientemente doramectina o selamectina.

- Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para
- 20 este fin también puede usarse el secado por microondas o radiofrecuencia.

- Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o los compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

- 30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Estas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

- 35 Con respecto a su uso en mamíferos, los compuestos pueden administrarse

2, 100
247

solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto, la especie particular de mamífero hospedador a tratar y el parásito implicado.

Los métodos por medio de los cuales pueden administrarse los compuestos incluyen la administración oral por medio de cápsulas, bolos, comprimidos, polvos, grageas, chicles, materiales en forma de multi- y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, películas, pulverizaciones o formulaciones líquidas. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un agente adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por medio de la reconstitución de un sólido, por ejemplo, desde un sobre. Las pociones orales comúnmente se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un medio adecuado.

De esta manera, pueden prepararse composiciones útiles para administración oral mezclando el ingrediente activo con un diluyente finamente dividido adecuado y/o agente disgregante y/o aglutinante y/o lubricante, etc. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Para las formas de dosificación oral, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir una cantidad de hasta 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

141
142

Las formulaciones orales también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estéril fuma rato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Los compuestos pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen formulaciones de vertido, de aplicación puntual, de inmersión, pulverización, mousse, champú, formulaciones en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, vendas, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse agentes para mejorar la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Las formulaciones de vertido o de aplicación puntual pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en un vehículo líquido aceptable tal como butil digol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Como alternativa, las formulaciones de vertido, de aplicación puntual o de pulverización pueden prepararse por encapsulación, para dejar un residuo de agente activo sobre la superficie del animal. Las formulaciones inyectables pueden prepararse en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes

142
143

sales o glucosa como para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido de tal forma que la formulación final contenga de 0,01 a 10% en peso del ingrediente activo.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse por vía parenteral, o por inyección directamente la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma en polvo o seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse por medio del uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes para mejorar la solubilidad.

Estas formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica médica o veterinaria convencional.

Estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en su interior, dependiendo de la especie de animal hospedador a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del hospedador. Para administración parenteral, tópica y oral, son intervalos de dosificación típicos del ingrediente activo de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, el intervalo es de 0,1 a 10 mg por kg.

Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata y/o de liberación controlada modificada. Las formulaciones de liberación controlada incluyen

1413
1421

formulaciones de liberación modificada incluyendo la liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada. En la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) pueden encontrarse detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso de un chicle para conseguir la liberación controlada. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporcione la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de estas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse a un animal no humano con el pienso y, para este fin, puede prepararse un aditivo o premezcla concentrado para mezclarse con el pienso normal del animal.

Los compuestos de la invención tienen utilidad en el control de plagas de artrópodos. En particular, pueden usarse en los campos de la medicina veterinaria, cría de ganado y el mantenimiento de la salud pública: contra artrópodos que son parásitos internos o externos de vertebrados, particularmente de vertebrados de sangre caliente, incluyendo el ser humano y animales domésticos tales como perros, gatos, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, aves y peces. Además, en el campo del control de plagas vegetales, plagas que habitan en el suelo y otras plagas ambientales.

Las composiciones líquidas de esta invención, además de las aplicaciones de uso agrícola normales, pueden usarse por ejemplo para tratar sustratos o sitios infestados o susceptibles de infestación por artrópodos (u otras plagas controladas por compuestos de esta invención) incluyendo edificios, áreas de almacenamiento o procesamiento interiores o exteriores, contenedores o equipos o agua estancada o corriente.

Todas estas dispersiones o emulsiones acuosas o mezclas de pulverización pueden aplicarse, por ejemplo, a cultivos por cualquier medio adecuado, principalmente por pulverización, en proporciones que generalmente son del orden de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.200 litros de mezcla de pulverización por hectárea, pero pueden ser superiores o inferiores (por ejemplo volumen bajo o ultrabajo) dependiendo de la necesidad o técnica de aplicación. Los compuestos o

composiciones de acuerdo con la invención convenientemente se aplican a la vegetación y, en particular, a las raíces u hojas que tienen plagas que se desean eliminar. Otro método de aplicación de los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención es por quimigación, es decir, la adición de una formulación que contiene el ingrediente activo al agua de riego. Este riego puede ser un riego por aspersión para los pesticidas foliares o puede ser un riego del suelo o subterráneo para los pesticidas del suelo o para pesticidas sistémicos.

Las suspensiones concentradas, que pueden aplicarse por pulverización, se preparan de manera que produzcan un producto fluido estable que no sedimente (molienda fina) y que normalmente contenga de aproximadamente 10 a aproximadamente 75% en peso de ingrediente activo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30% de agentes tensioactivos, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% de agentes tixotrópicos, de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% de aditivos adecuados, tales como agentes antiespumantes, inhibidores de la corrosión, estabilizantes, agentes para mejorar la penetración, adhesivos y, como vehículo, agua o un líquido orgánico en el que el ingrediente activo es poco soluble o insoluble. Algunos sólidos orgánicos o sales inorgánicas pueden disolverse en el vehículo para ayudar a impedir la sedimentación o como anticongelantes para el agua.

Los polvos humectables (o polvos para pulverización) normalmente se preparan de forma que contengan de aproximadamente 10 a aproximadamente 80% en peso de ingrediente activo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90% de un vehículo sólido, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% de un agente humectante, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% de un agente de dispersión y, cuando sea necesario, de aproximadamente 0 a aproximadamente 80% de uno o más estabilizantes y/u otros aditivos, tales como agentes para ayudar a la penetración, adhesivos, agentes antiaglomerantes, colorantes o similares. Para obtener estos polvos humectables, el ingrediente o ingredientes activos se mezclan minuciosamente en un mezclador adecuado con sustancias adicionales que pueden impregnarse sobre la carga porosa y se trituran usando un molino u otro triturador adecuado. Esto produce polvos humectables, cuyas capacidades de humectación y suspensión son ventajosas. Pueden suspenderse en agua para dar cualquier concentración deseada y esta suspensión puede emplearse de manera muy ventajosa en particular para aplicación al follaje de la planta.

Los "gránulos dispersables en agua (WG)" (gránulos que se pueden dispersar

145
746

fácilmente en agua) tienen composiciones que son sustancialmente parecidas a las de los polvos humectables. Pueden prepararse por granulación de formulaciones descritas para los polvos humectables, por una vía húmeda (poniendo en contacto el ingrediente activo finamente dividido con la carga inerte y un poco de agua, por ejemplo, de 1 a 20% en peso, o con una solución acuosa de un agente dispersante o aglutinante, seguido de secado y tamizado), o por una ruta seca (compactación seguido de trituración y tamizado).

Las proporciones y concentraciones de las composiciones formuladas pueden variar de acuerdo con el método de aplicación o la naturaleza de las composiciones o su uso. En términos generales, las composiciones para aplicación para el control de plagas de artrópodos, nematodos de plantas, helmintos o protozoos, normalmente contienen de aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 95%, más particularmente de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 50% en peso de uno o más compuestos de fórmula (I), o sales pesticidamente aceptables de los mismos, o de ingredientes activos totales (es decir, el compuesto de fórmula (I), o una sal pesticidamente aceptable del mismo, junto con: otras sustancias tóxicas para artrópodos o nematodos de plantas, antihelmínticos, anticoccidiales, sinérgicos, oligoelementos o estabilizantes). Las composiciones reales empleadas y su velocidad de aplicación se seleccionarán para conseguir el efecto o efectos deseados por el granjero, ganadero, médico o veterinario, operario de control de plagas u otra persona especialista en la técnica.

Los compuestos de la invención también tienen utilidad en el control de plagas de artrópodos de plantas. El compuesto activo generalmente se aplica al locus en el que se desea controlar la infestación de artrópodos en una proporción de aproximadamente 0,005 kg a aproximadamente 25 kg de compuesto activo por hectárea (ha) de locus tratado, preferiblemente de 0,02 a 2 kg/ha. En condiciones ideales, dependiendo de la plaga a controlar, una proporción menor puede ofrecer una protección adecuada. Por otra parte, las condiciones climáticas adversas y otros factores pueden requerir que el ingrediente activo se use en mayores proporciones. Para la aplicación foliar, puede usarse una proporción de 0,01 a 1 kg/ha.

Preferiblemente, el locus es la superficie de la planta o el sustrato que rodea la planta a tratar.

Los compuestos de la invención tienen un valor particular en el control de artrópodos que son perjudiciales, se extienden o actúan como vectores de enfermedades en el ser humano y en animales domésticos, por ejemplo, los

146
147

mencionados anteriormente en este documento y, más especialmente, en el control de garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, mosquitos y moscas picadoras, molestas y que producen myiasis. Son particularmente útiles en el control de artrópodos que están presentes dentro de animales hospedadores domésticos o que se alimentan en o sobre la piel o succionan la sangre del animal, para cuyo fin pueden administrarse por vía oral, parenteral, percutánea o tópica.

También son valiosos en la protección de la madera (árboles en pie, madera talada, convertida, almacenada o estructural) del ataque por moscas sierra, escarabajos o termitas. Tienen aplicaciones en la protección de productos almacenados tales como grano, frutas, frutos secos, especias y tabaco, ya sean enteros, molidos o transformados en productos, del ataque por polillas, escarabajos y ácaros. También se protegen productos animales almacenados tales como piel, pelo, lana y cuero en forma natural o convertida (por ejemplo, como alfombras o telas), del ataque por polillas y escarabajos; también se protege la carne y el pescado almacenado del ataque por escarabajos, ácaros y moscas. Las composiciones sólidas o líquidas para la aplicación tópica en la madera, productos almacenados o artículos domésticos normalmente contienen de aproximadamente 0,00005% a aproximadamente 90%, más particularmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso de uno o más compuestos de fórmula (I) o sales pesticidamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a un método para limpiar animales con buena salud que comprende la aplicación al animal del compuesto de fórmula (I) o una sal veterinariamente aceptable. El objetivo de tal limpieza es reducir o eliminar la infestación de seres humanos con parásitos que lleva el animal y mejorar el entorno en el que habitan los seres humanos.

Los compuestos de la invención tienen utilidad en el control de plagas de artrópodos. En particular, pueden usarse en los campos de la medicina veterinaria, la cría de ganado y el mantenimiento de la salud pública: contra artrópodos que son parásitos internos o externos de vertebrados, particularmente vertebrados de sangre caliente, incluyendo el ser humano y animales domésticos tales como perros, gatos, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, aves y peces, por ejemplo el género *Acarina*, incluyendo garrapatas (por ejemplo, *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. por ejemplo *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. por ejemplo *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp., (por ejemplo *Ornithodoros moubata*), ácaros (por ejemplo

108
147

Damalinia spp., Dermanyssus gallinae, Sarcoptes spp. por ejemplo Sarcoptes scabiei, Psoroptes spp., Chorioptes spp., Demodex spp., Eutrombicula spp.); Diptera (por ejemplo Aedes spp., Anopheles spp., Muscidae spp., por ejemplo Stomoxys calcitrans y Haematobia irritans, Hypoderma spp., Gastrophilus spp., Simulium spp.); Hemiptera (por ejemplo Triatoma spp.); Phthiraptera (por ejemplo Damalinia spp., Linognathus spp.); Siphonaptera (por ejemplo Ctenocephalides spp.); Dictyoptera (por ejemplo Periplaneta spp., Blatella spp.) e Hymenoptera (por ejemplo Monomorium pharaonis).

Para evitar dudas, las referencias en este documento al "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, las referencias al "control" (de parásitos y/o plagas, etc.) incluyen la destrucción, repelencia, expulsión, incapacitación, detención, eliminación, alivio, minimización y erradicación.

Para medir las actividades biológicas de los compuestos reivindicados, se usa la investigación de alimentación de pulgas a través de una membrana. El ensayo implica un ensayo *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* realizado de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

Se cultivan pulgas *in vitro* usando sangre de perro. Se recogieron 25-30 *Ctenocephalides felis* (pulga de gato) adultas y se pusieron en una cámara de ensayo (tubo de poliestireno de 50 ml con una malla de nylon fina que sellaba el extremo). Se preparó sangre de perro citrada añadiendo solución acuosa de citrato sódico (10 mM, 20% p/v, 20 g de citrato sódico en 100 ml de agua) a sangre de perro (250 ml). Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido para dar una solución madre de trabajo de 4 mg/ml. La solución madre (12,5 µl) se añadió a sangre de perro citrada (5 ml) para dar una concentración de ensayo inicial de 10 µg/ml. Para el ensayo a 30 µg/ml, se prepararon soluciones madre de trabajo de 12 mg/ml.

Se puso sangre de perro citrada que contenía el compuesto de ensayo (5 ml, 10 µg/ml) en una tapa de placa petri de plástico, que se mantuvo a 37°C en una superficie caliente. Se puso parafilm sobre el extremo abierto para formar una membrana tirante para que las pulgas se alimentaran a su través. La cámara de ensayo que contenía las pulgas se puso cuidadosamente sobre la membrana de parafilm y las pulgas comenzaron a alimentarse.

Se dejó que las pulgas se alimentaran durante 2 horas y después se retiraron las cámaras de ensayo y se almacenaron durante una noche a temperatura ambiente.

Se observaron las pulgas y se registró el porcentaje de pulgas muertas. Los compuestos activos a 10 µg/ml se ensayaron a dosis inferiores. En el caso de las moléculas activas, se repitieron 4 respuestas a dosis puntuales (10, 3, 1, 0,3, 0,1

148
249

µg/ml) $n=5$. Los datos se representaron para generar valores de DE80.

Todos los compuestos ejemplificados de la presente invención que se ensayaron tienen valores de DE80 para pulgas menores o iguales a 3 a diferencia de los compuestos comparadores revelantes de la técnica anterior, por ejemplo, compuestos de 3-ciano-5-amino arilpirazol en los que hay un halógeno en el anillo de 4-ciclopropilo descrito en el documento WO98/24767. Por ejemplo, el 5-amino-3-ciano-4-(2,2-dibromociclopropil)-1-(2,6-diclorofenil-4-trifluorometil)-pirazol era inactivo en la investigación de DE₈₀ de pulgas descrita anteriormente a 30 µg/ml.

En los siguientes detalles experimentales, los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron usando espectrómetros Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300 MHz, Bruker AM 250 MHz o Varian T60 MHz, siendo coherentes los desplazamientos químicos observados con las estructuras propuestas. Los datos de los espectros de masas se obtuvieron en un Finnigan Masslab Navigator, un Fisons Instrument Trio 1000 o un espectrómetro Hewlett Packard GCMS System Modelo 5971. Los iones calculados y observados que se citan se refieren a la composición isotópica de menor masa. HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución. Temperatura ambiente se refiere a una temperatura de 20 a 25°C.

Ejemplo 1

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 1 (62 mg, 0,12 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,5 g, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,9 ml) y la solución se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Phenomenex LUNA C18 (2) de 150 mm x 30 mm) usando un gradiente de agua:acetonitrilo [de 45:55 a 5:95]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título racémico (22 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 523,2; la masa esperada para C₁₄H₆Cl₂F₁₀N₄S + H es 523,0.
¹H RMN (CDCl₃): 2,05 - 2,20 (1H), 2,42 - 2,53 (1H), 3,83 - 3,99 (2H), 7,87 - 7,93 (2H)

El Ejemplo racémico 1 se disolvió en etanol/hexano (2:3) y los enantiómeros se

149
150

separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD, columna de 10 μ m, 250 x 20 mm de DI) usando etanol/hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 1a y Ejemplo 1b.

5 Ejemplo 1a: MS (ES): MH^+ 523,0, $C_{14}H_6Cl_2F_{10}N_4S + H$ requiere 523,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [5:95], tiempo de retención 10,73 min, pureza enantiomérica de 100% Ejemplo 1b: MS (ES): MH^+ 523,0, $C_{14}H_6Cl_2F_{10}N_4S + H$ requiere 523,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [5:95], tiempo de
10 retención 12,23 min, pureza enantiomérica de 100%

Ejemplo 2

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-
1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 2 (234 mg, 0,45 mmol) en metanol (10 ml) se
15 le añadió ácido p-toluenosulfónico (500 mg, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El
20 residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 20 g), eluyendo con diclorometano/pentano [2:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título racémico (160 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ES): M/Z [MH^+] 465,1; la masa esperada para $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4 + H$ es 465,0, 1H RMN ($CDCl_3$): 2,05 - 2,20 (1H), 2,42 - 2,53 (1H), 3,86 - 3,95 (2H), 7,74 - 7,79 (2H)

25 El Ejemplo racémico 2 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m) usando etanol/hexano [1:9] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 2a y Ejemplo 2b.

30 Ejemplo 2a: MS (ES): MH^+ 464,8, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4 + H$ requiere 465,0

HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 12,09 min, pureza enantiomérica 99%, isómero (-).

Ejemplo 2b: MS (ES): MH^+ 464,8, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4 + H$ requiere 465,0. HPLC:
35 (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano

150
131

[1:9], tiempo de retención 14,63 min, pureza enantiomérica de 100%, isómero (+).

De igual forma se prepararon:

Ejemplo 3

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 3 (22 mg, 0,047 mmol) para dar el compuesto del título (9,4 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 415,1; la masa esperada para C₁₄H₆Cl₂F₆N₄ + H es 415,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,16 - 2,27 (2H), 4,02 - 4,12 (2H), 7,76 - 7,80 (2H)

Ejemplo 4

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 4 (32 mg, 0,063 mmol) para dar el compuesto del título (10 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 451,1; la masa esperada para C₁₄H₄Cl₂F₈N₄ + H es 451,0

¹H RMN (CDCl₃): 4,16 - 4,24 (2H), 7,77 - 7,81 (2H)

Ejemplo 5

5-amino-4-(2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 5 (29 mg, 0,06 mmol) para dar el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 446,8; la masa esperada para C₁₄H₆Cl₄F₄N₄ + H es 447,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,25 - 2,34 (1H), 2,41 - 2,47 (1H), 4,09 - 4,18 (2H), 7,75 - 7,80 (2H)

Ejemplo 6

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 6 (40 mg, 0,07 mmol) para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 509,2; la masa esperada para C₁₃H₄Cl₂F₁₀N₄S + H es 509,0. ¹H RMN (CDCl₃): 4,16 - 4,22 (2H), 7,91 - 7,93 (2H)

Ejemplo 7

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 7 (92 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (46 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 472,9; la masa esperada para C₁₃H₆Cl₂F₈N₄S + H es 473,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,14 - 2,27 (2H), 4,05 - 4,14 (2H), 7,89 - 7,92 (2H)

Ejemplo 8

(5)
152

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 23 (4,0 g, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron metanol (5 ml) y ácido clorhídrico (al 10% en agua, 5 ml). Después, la
5 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 70 g) con un gradiente de elución de éter de
10 petróleo:éter dietílico [de 1:0 a 0:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 8 racémico (3,2 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 448,9; la masa esperada para C₁₅H₇Cl₂F₇N₄ + H es 447,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,04 - 2,11 (1H), 2,13 - 2,20 (1H), 3,82 - 3,90 (2H), 5,63 - 5,89 (1H), 7,73-7,79 (2H)

15 El Ejemplo racémico 8 (88 mg) se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm) usando etanol/hexano [2:8] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 8a (40 mg) y el Ejemplo 8b (40 mg).

20 Ejemplo 8a: MS (ES): MH⁺ 446,8, C₁₅H₇Cl₂F₇N₄ + H requiere 447,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm), etanol/hexano [2:8], tiempo de retención 7,3 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 8b: MS (ES): MH⁺ 446,8, C₁₅H₇Cl₂F₇N₄ + H requiere 447,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm), etanol/hexano
25 [2:8], tiempo de retención 17,4 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 9

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 31 (560 mg, 1,40 mmol) y fluoruro sódico (4,0 mg, 0,12 mmol) en tolueno (0,8 ml), a 100°C, se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo (700 mg, 2,8 mmol) durante un periodo de 1 h, usando una jeringa. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió sílice y la solución se concentró al vacío. La mezcla de producto/sílice se purificó parcialmente por cromatografía en columna,
35 eluyendo con éter dietílico/hexano [1:1] y las fracciones que contenían el producto se

152
133

concentraron al vacío. Al residuo se le añadieron metanol (5 ml) y ácido clorhídrico (2 N, 5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua (20 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de elución de éter dietílico:hexano [de 1:2 a 1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 9 (96 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 397,1; la masa esperada para C₁₄H₇Cl₂F₅N₄ + H es 397,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,74 - 1,83 (1H), 1,95 - 2,05 (1H), 2,44 - 2,56 (1H), 3,72 - 3,84 (2H), 7,76 - 7,81 (2H)

De igual forma que en el Ejemplo 2 se preparó:

Ejemplo 10

5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 10 (250 mg, 0,51 mmol) para dar el compuesto del título (11 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 433,0; la masa esperada para C₁₅H₆F₁₀N₄ + H es 433,1. ¹H RMN (CDCl₃): 2,02 - 2,09 (2H), 2,29 - 2,42 (1H), 4,63 - 4,76 (1H), 7,30 - 7,37 (2H)

De igual forma que en el Ejemplo 8 se prepararon:

Ejemplo 11

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 11 (655 mg, 1,17 mmol) para dar el compuesto del título racémico (284 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 504,9; la masa esperada para C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H es 505,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,00 - 2,09 (1H), 2,12 - 2,20 (1H), 3,87 - 3,96 (2H), 5,61 - 5,90 (1H), 7,88 - 7,91 (2H)

El Ejemplo racémico 11 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm) usando etanol/hexano [2:8] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 11a y Ejemplo 11b.

Ejemplo 11a: MS (ES): MH⁺ 504,9, C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H requiere 505,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm), etanol/hexano [2:8], tiempo de retención 6,40 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 11b: MS (ES): MH⁺ 504,9, C₁₄H₇Cl₂F₉N₄S + H requiere 505,0.

153
~~154~~

HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [2:8], tiempo de retención 13,89 min, pureza enantiomérica de 100%

Ejemplo 12

5-amino-4-{1-[cloro(fluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil}-1-[2,6-dicloro-4-

- 5 (trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 12 (100 mg, 0,19 mmol) para dar el compuesto del título racémico (20 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 462,8; la masa esperada para C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H es 463,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,03 - 2,11 (1H), 2,16 - 2,25 (1H), 3,84 - 3,95 (2H), 6,02 - 6,16 (1H), 7,73-7,80 (2H)

- 10 El Ejemplo racémico 12 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m) usando etanol/hexano [2:8] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos, Ejemplo 12a y Ejemplo 12b.

- 15 Ejemplo 12a: MS (ES): MH⁺ 462,9, C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H requiere 463,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [2:8], tiempo de retención 7,07 min, pureza enantiomérica de 99%.

- Ejemplo 12b: MS (ES): MH⁺ 462,9, C₁₅H₇Cl₃F₆N₄ + H requiere 463,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano 20 [2:8], tiempo de retención 21,44 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 13

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 13 (48 mg, 0,09 mmol) para dar el compuesto del título (17 mg).

- 25 MS (ES): M/Z [MH⁺] 482,7; la masa esperada para C₁₅H₅Cl₂F₉N₄ + H es 483,0. ¹H RMN (CDCl₃): 3,84 - 3,91 (2H), 5,95 - 6,24 (1H), 7,76 - 7,79 (2H).

Ejemplo 14

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 14 (7 mg, 0,01 mmol) para dar el compuesto del título (4 mg).

- 30 MS (ES): M/Z [MH⁺] 500,9; la masa esperada para C₁₅H₄Cl₂F₁₀N₄ + H es 501,0.

Ejemplo 15

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(metilamino)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

- 35

154
255

A una solución del Ejemplo 2 (500 mg, 1,08 mmol) en ortoformiato de trietilo (13,4 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (unas gotas). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se re-disolvió en tolueno y se reconcentró (x 2). A una solución del residuo en etanol (10 ml), a 0°C se le añadió borohidruro sódico (90 mg, 2,37 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido acético (0,5 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), cargando en tolueno y eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 15 racémico (323 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 478,8; la masa esperada para C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H es 479,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,07 - 2,23 (1H), 2,42 - 2,58 (1H), 2,71 - 2,76 (3H), 3,51 - 3,66 (1H), 7,73- 7,77 (2H).

El Ejemplo racémico 15 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm) usando etanol/hexano [1:9] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 15a y Ejemplo 15b.

Ejemplo 15a: MS (ES): MH⁺ 478,9, C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H requiere 479,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 8,67 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 15b: MS (ES): MH⁺ 478,9, C₁₆H₈Cl₂F₈N₄ + H requiere 479,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 µm), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 11,26 min, pureza enantiomérica de 100%.

De igual forma que en el Ejemplo 8 se prepararon:

Ejemplo 16

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 15 (1,0 g, 1,86 mmol) para dar el compuesto del título racémico (630 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 480,9; la masa esperada para C₁₅H₆Cl₂F₈N₄O + H es 481,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,05 - 2,18 (1H), 2,41 - 2,52 (1H), 3,87 - 3,95 (2H), 7,37 - 7,40 (2H).

El Ejemplo racémico 16 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros

155
156

se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m) usando etanol/hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 16a y Ejemplo 16b.

5 Ejemplo 16a: MS (ES): MH^+ 480,9, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O + H$ requiere 481,0.
HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [5:95], tiempo de retención 8,86 min, pureza enantiomérica 99%.

Ejemplo 16b: MS (ES): MH^+ 480,9, $C_{15}H_6Cl_2F_8N_4O + H$ requiere 481,0.
HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m),
10 etanol/hexano [5:95], tiempo de retención 9,91 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 17

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 16 (50 mg, 0,09 mmol) para dar el compuesto del título (10 mg).

15 MS (ES): M/Z [MH^+] 498,9; la masa esperada para $C_{15}H_5Cl_2F_9N_4O + H$ es 499,0. 1H RMN ($CDCl_3$): 3,86 - 3,91 (2H), 5,95 - 6,23 (1H), 7,38 - 7,40 (2H).

Ejemplo 18

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación
20 17 (3,6 g, 7,0 mmol) para dar el compuesto del título racémico (3,0 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 463,0; la masa esperada para $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ es 463,0. 1H RMN ($CDCl_3$): 2,00 - 2,08 (1H), 2,10 - 2,19 (1H), 3,82 - 4,00 (2H), 5,60 - 5,90 (1H), 7,35-7,40 (2H).

El Ejemplo racémico 18 se disolvió en etanol/hexano (1:2) y los enantiómeros
25 se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m) usando etanol/hexano [1:9] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 18a y Ejemplo 18b.

Ejemplo 18a: MS (ES): MH^+ 463,0, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ requiere 463,0.
30 HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 13,35 min, pureza enantiomérica 99%.

Ejemplo 18b: MS (ES): MH^+ 463,0, $C_{15}H_7Cl_2F_7N_4O + H$ requiere 463,0.
HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μ m),
etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 31,58 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 19

150
150

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(fluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 18 (100 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título racémico (17 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 428,9; la masa esperada para C₁₅H₈Cl₂F₆N₄ + H es 429,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,84 - 1,93 (1H), 1,93 - 2,02 (1H), 3,68 - 4,06 (2H), 4,42 - 4,82 (2H), 7,73 - 7,78 (2H).

El Ejemplo racémico 19 se disolvió en etanol/hexano (1:1) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μm) usando etanol/hexano [1:9] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente enriquecidos Ejemplo 19a y Ejemplo 19b.

Ejemplo 19a: MS (ES): MH⁺ 429,0, C₁₅H₈Cl₂F₆N₄ + H requiere 429,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μm), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 14,99 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 19b: MS (ES): MH⁺ 429,0, C₁₅H₈Cl₂F₆N₄ + H requiere 429,01. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μm), etanol/hexano [1:9], tiempo de retención 20,89 min, pureza enantiomérica de 100%.

Ejemplo 20

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 19 (80 mg, 0,17 mmol) para dar el compuesto del título (56 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 411,0; la masa esperada para C₁₅H₉Cl₂F₅N₄ + H es 411,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,46 - 1,50 (3H), 1,56 - 1,63 (1H), 1,69 - 1,78 (1H), 3,62 - 3,76 (2H), 7,72 - 7,77 (2H).

Ejemplo 21

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 20 (1,8 g, 3,3 mmol) para dar el compuesto del título (1,1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 496,9; la masa esperada para C₁₅H₆Cl₂F₈N₄S + H es 496,9. ¹H RMN (CDCl₃): 2,05 - 2,18 (1H), 2,42 - 2,52 (1H), 3,86 - 3,97 (2H), 7,75 - 7,80 (2H).

Ejemplo 22

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de etilo

A una solución del Ejemplo 2a (100 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida

157
450

(3 ml) se le añadió hidruro sódico (10 mg, 0,20 mmol), seguido de carbonato de 1-cloroetiletilo (37 mg, 0,24 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml). La solución se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna LUNA II C18 de 150 mm x 30 mm, 10 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [de 60:40 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 22 (50 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 536,9; la masa esperada para C₁₈H₁₀Cl₂F₈N₄O₂ + H es 537,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,07 - 1,14 (3H), 2,09 - 2,19 (1H), 2,48 - 2,57 (1H), 3,99 - 4,06 (2H), 6,16 - 6,24 (1H), 7,71 - 7,76 (2H).

De igual forma se preparó:

Ejemplo 23

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (135 mg, 0,30 mmol) y cloroformiato de 2-bromoetilo (60 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (47 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 534,9; la masa esperada para C₁₈H₈Cl₂F₈N₄O₂ + H es 535,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,31 - 2,39 (1H), 2,54 - 2,64 (1H), 4,00 - 4,10 (2H), 4,43 - 4,50 (2H), 7,75 - 7,78 (2H).

De igual forma que en el Ejemplo 8 se preparó:

Ejemplo 24

5-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 22 (164 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (60 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 432,0; la masa esperada para C₁₄H₆ClF₈N₅ + H es 432,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,02 - 2,19 (1H), 2,40 - 2,54 (1H), 5,13 - 5,22 (2H), 8,19 - 8,23 (1H), 8,63-8,67(1 H).

Ejemplo 25

Sal hidrocioruro de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo

A una solución del Ejemplo 2a (100 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro/tolueno (3:2, 2 ml) se le añadieron piridina (40 ml, 0,50 mmol) y tamices moleculares (4 Å). Esta solución se añadió a fosgeno (a 20% en tolueno, 1,7 N, 300 ml, 0,50 mmol) a 0°C y en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó

158
159

en reposo durante 1 h. Se añadió 2-(dimetilamino)etanol (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,8 ml) y la solución se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna LUNA II C18 de 150 mm x 30 mm, 10 µm) usando un gradiente de acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,1% [de 35:65 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron y al residuo se le añadió ácido clorhídrico para dar el Ejemplo 25 (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 580,0; la masa esperada para C₂₀H₁₅Cl₂F₈N₅O₂ + H es 580,1. ¹H RMN (CDCl₃): 2,21 - 2,30 (1H), 2,47 - 2,56 (2H), 2,84 - 2,88 (6H), 3,19 - 3,24 (2H), 4,27 - 4,39 (2H), 7,71 - 7,74 (2H).

De igual forma se preparó:

Ejemplo 26

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (100 mg, 0,22 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol para dar el compuesto del título (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 590,9; la masa esperada para C₁₈H₇Cl₂F₁₁N₄O₂ + H es 591,0. ¹H RMN (DMSO): 2,61 - 2,71 (1H), 2,89 - 2,99 (1H), 4,62 - 4,73 (2H), 8,26 - 8,29 (2H), 10,89-10,97 (1H).

Ejemplo 27

5-amino-1-{2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 21 (600 mg, 1,2 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (929 mg, 5,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico, seguido de agua y salmuera. Después, la fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (silice) con un gradiente de elución de tolueno:diclorometano [de 1:0 a 0:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua (1 ml) y la solución se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna LUNA II C18 de 150 mm x 30 mm, 10 µm) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [de 60:40 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 27 (27 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 529,0; la masa esperada para C₁₅H₆Cl₂F₈N₄O₂S + H es 529,0. ¹H RMN (DMSO): 2,11 - 2,22 (1H), 2,59 - 2,70 (1H), 6,68 - 6,73 (2H), 8,55 - 8,59 (2H).

159
160**Ejemplo 28**

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-
[(piridin-4-ilmetil)amino]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

5 A una solución de la Preparación 25 (200 mg, 0,36 mmol) en metanol anhidro (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se le añadió borohidruro sódico (34 mg, 0,90 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se ajustó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico (4 N). Después, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo
10 con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua (3,6 ml) y la solución se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna LUNA II C18 de 150 x 30 mm, 10 µm) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [de 55:45 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron para
15 dar el Ejemplo 28 (34 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 556,0; la masa esperada para C₂₁H₁₁Cl₂F₈N₅ + H es 556,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,20 - 2,34 (1H), 2,53 - 2,67 (1H), 4,10 - 4,17 (1H), 4,18 - 4,28 (2H), 7,01 - 7,05 (2H), 7,60 - 7,63 (2H), 8,44 - 8,48 (2H).

De igual forma que en el Ejemplo 2 se prepararon:

20

Ejemplo 29

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 26 (110 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg).

25 MS (ES): M/Z [MH⁺] 463,0; la masa esperada para C₁₅H₇Cl₂F₇N₄O + H es 463,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,01 - 2,19 (1H), 2,38 - 2,51 (1H), 3,83 - 3,98 (2H), 6,38 - 6,77 (1H), 7,27-7,32 (2H).

Ejemplo 30

30 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 27 (138 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 541,0; la masa esperada para C₁₄H₅Cl₂F₁₁N₄S + H es 541,0. ¹H RMN (DMSO): 6,51 - 6,71 (1H), 6,73 - 6,76 (2H), 8,43 - 8,46 (2H).

De igual forma que en el Ejemplo 25 se prepararon:

Ejemplo 31

35 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-

1H-pirazol-5-ilcarbamato de isopropilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y 2-propanol para dar el compuesto del título (44 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 551,0; la masa esperada para C₁₉H₁₂Cl₂F₈N₄O₂ + H es 551,0.

¹H RMN (DMSO): 0,96 - 1,04 (6H), 2,61 - 2,71 (1H), 2,87 - 2,99 (1H), 4,59 - 4,67 (1H), 8,28 - 8,32 (2H), 10,15 - 10,22 (1H).

Ejemplo 32

Sal hidrocioruro de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-4-ilmetilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y piridina-metanol para dar el compuesto del título (5 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 600,0; la masa esperada para C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H es 600,0. ¹H RMN (CD₃OD): 2,24 - 2,35 (1H), 2,55 - 2,65 (1H), 5,21 - 5,23 (2H), 7,65 - 7,68 (2H), 7,92 - 7,94 (2H), 8,64 - 8,68 (2H).

Ejemplo 33

Sal hidrocioruro de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-il-carbamato de piridin-3-ilmetilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y piridina-3-metanol para dar el compuesto del título (24 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 600,0; la masa esperada para C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H es 600,0. ¹H RMN (DMSO): 2,63 - 2,73 (1H), 2,84 - 2,95 (1H), 5,11 - 5,16 (2H), 7,68 - 7,74 (1H), 7,95 - 8,01 (1H), 8,20 - 8,26 (2H), 8,61 - 8,64 (1H), 8,68 - 8,73 (1H), 10,55 - 10,68 (1H).

Ejemplo 34

Sal hidrocioruro de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-2-ilmetilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y piridina-metanol para dar el compuesto del título (31 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 600,0; la masa esperada para C₂₂H₁₁Cl₂F₈N₅O₂ + H es 600,0. ¹H RMN (DMSO): 2,65 - 2,75 (1H), 2,86 - 2,97 (1H), 5,05 - 5,11 (2H), 7,11 - 7,16 (1H), 7,31 - 7,37 (1H), 7,77 - 7,82 (1H), 8,21 - 8,28 (2H), 8,46 - 8,51 (1H), 10,56 - 10,70 (1H).

Ejemplo 35

Sal hidrocioruro de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 1H-imidazol-5-ilmetilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y 5-(hidroximetil)imidazol para dar

el compuesto del título (2 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 589,0; la masa esperada para C₂₀H₁₀Cl₂F₈N₆O₂ + H es 589,0.

Ejemplo 36

- 5 Sal hidrocloreto de 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo; a partir del compuesto del Ejemplo 2a (50 mg, 0,11 mmol) y 1-(2-hidroxietil)piridina para dar el compuesto del título (10 mg).

- MS (ES): M/Z [MH⁺] 606,1; la masa esperada para C₂₂H₁₇Cl₂F₈N₅O₂ + H es 606,1. ¹H RMN (CD₃OD): 1,93 - 2,01 (4H), 2,31 - 2,38 (1H), 2,56 - 2,64 (1H), 3,18 - 3,23 (4H), 3,30 - 3,35 (2H), 4,21 - 4,26 (2H), 7,95 - 7,99 (2H).

De igual forma que en el Ejemplo 8 se preparó:

Ejemplo 37

- 15 5-amino-4-{1-[cloro(difluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil}-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo; a partir de un compuesto de la Preparación 55 (124 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título (17 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 480,9; la masa esperada para C₁₅H₆Cl₃F₇N₄ + H es 480,96. ¹H RMN (CDCl₃): 2,08 - 2,24 (1H), 2,46 - 2,61 (1H), 3,87 - 4,00 (2H), 7,75 - 7,79 (2H).

- 20 El Ejemplo racémico 37 se disolvió en etanol/hexano (1:4) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Chiralcel IA de 250 x 20 mm de DI, 5 μm) usando etanol/hexano [5:95] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar un producto enantioméricamente puro, Ejemplo 37a, y varias fracciones mezcladas.

- 25 Ejemplo 37a: MS (ES): MH⁺ 481,0, C₁₅H₆Cl₃F₇N₄ + H requiere 481,0. HPLC: (sistema Gilson, columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm de DI, 10 μm), etanol/hexano [5:95], tiempo de retención 10,55 min, pureza enantiomérica 98%.

Las siguientes Preparaciones ilustran la síntesis de ciertos intermediarios usados en la preparación de los Ejemplos anteriores.

- 30 Preparación 1

N-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidofórmamida

- 35 Una mezcla de la Preparación 32 (264 mg, 0,5 mmol), benzoato de metilo (100 μl) y fluoruro sódico (6 mg) se calentó a 105°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo (197 μl 1,0

161
163

mmol) durante 1 h y la mezcla de reacción se agitó a 105°C. Se añadió más 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (700 µl, 3,6 mmol) durante 7 h, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 105°C. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (15 ml) y la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho Isolute™ (sílice, 20 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 1 (62 mg) en forma de un sólido blanquecino.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 578,3; la masa esperada para C₁₇H₁₁Cl₂F₁₀N₅S + H es 578,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,15 - 2,20 (1H), 2,45 - 2,55 (1H), 2,79 - 2,81 (3H), 3,01 - 3,03 (3H), 7,79 - 7,81 (2H), 7,88 - 7,90 (1H).

De igual forma se preparó:

Preparación 2

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 33 (160 mg, 0,34 mmol) para dar el compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 520,2; la masa esperada para C₁₈H₁₁Cl₂F₈N₅ + H es 520,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,99 - 2,31 (2H), 2,74 - 2,80 (3H), 2,99 - 3,00 (3H), 7,64 - 7,69 (2H), 7,82-8,02 (1H).

Preparación 3

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[(1*F*)-1,2,2-trifluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 34 (11 mg, 0,026 mmol) en tolueno (0,2 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron fenil-(trifluorometil)-mercurio (45 mg, 0,13 mmol) y yoduro sódico (59 mg, 0,39 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió tolueno (5 ml) y la solución se filtró a través de Arbocel, para retirar cualquier residuo de Hg. El filtrado se concentró al vacío para dar la Preparación 3 (22 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470,2; la masa esperada para C₁₇H₁₁Cl₂F₆N₅ + H es 470,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,08 - 2,31 (2H), 2,81 - 2,84 (3H), 3,04 - 3,08 (3H), 7,65 - 7,69 (2H), 7,85-7,88(1 H).

De manera similar se prepararon:

Preparación 4

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1*H*-pirazol-5-

162
564

ii)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 35 (46 mg, 0,1 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 506,2; la masa esperada para $C_{17}H_{10}Cl_2F_8N_5 + H$ es 506,0. 1H RMN ($CDCl_3$): 2,85 - 2,87 (3H), 3,07 - 3,09 (3H), 7,67 - 7,69 (2H), 7,69 - 7,71 (1H).

Preparación 5

N'-(3-ciano-4-(2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 34 (42 mg, 0,1 mmol) y fenil(triclorometil)mercurio (40 mg, 0,1 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$): 2,31 - 2,34 (1H), 2,35 - 2,38 (1H), 2,82 - 2,86 (3H), 3,09 - 3,13 (3H), 7,66 - 7,69 (2H), 7,99 - 8,03 (1H).

Preparación 6

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 37 (102 mg, 0,20 mmol) en benzoato de metilo (4 ml) se le añadió fluoruro sódico (3 mg). La mezcla se calentó a 130°C y se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo (1 ml, 0,33 mmol) durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 10 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 6 (75 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 564,2; la masa esperada para $C_{16}H_9Cl_2F_{10}N_5S + H$ es 564,0. 1H RMN 2,86 - 2,90 (3H), 3,07 - 3,10 (3H), 7,69 - 7,72 (1H), 7,80 - 7,85 (2H).

De igual forma que en la Preparación 3 se preparó:

Preparación 7

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 38 (100 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z $[MH^+]$ 527,9; la masa esperada para $C_{16}H_{11}Cl_2F_8N_5S + H$ es 528,0. 1H RMN ($CDCl_3$): 2,09 - 2,29 (2H), 2,82 - 2,86 (3H), 3,04 - 3,09 (3H), 7,79 - 7,83 (2H), 7,85-7,88(1 H).

Preparación 8

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

102
~~285~~

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,9 g, 25,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml), a -10°C, se le añadió gota a gota butilitio (1,6 M en hexano, 16 ml, 25,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de la adición de la Preparación 39 (7,6 g, 16,7 mmol) en tetrahidrofurano (16,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se concentraron sobre sílice. La mezcla de sílice/producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano. Después, las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 8 (5,2 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 454,0; la masa esperada para C₁₇H₁₂Cl₂F₅N₅ + H es 452,1. ¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,76 (3H), 2,91 - 2,94 (3H), 5,77 - 5,79 (1H), 5,91 - 5,94 (1H), 6,16 - 6,45 (1H), 7,62 - 7,64 (1H), 7,65 - 7,68 (2H).

Preparación 9

Puede prepararse éster etílico del ácido 3-ciano-2-oxo-propiónico de acuerdo con Achmatowicz, O., Jr; Szymoniak, J. Tetrahedron (1982), 38 (9), 1299-1302.

De igual forma que en la Preparación 1 se preparó:

Preparación 10

N'-{3-ciano-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 40 (250 mg, 0,57 mmol) para dar el compuesto del título (250 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 488,1; la masa esperada para C₁₈H₁₁F₁₀N₅ + H es 488,1.

De igual forma que en la Preparación 3 se prepararon:

Preparación 11

N'-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotiofenil)-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 41 (820 mg, 1,61 mmol) para dar el compuesto del título (655 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 559,9; la masa esperada para C₁₇H₁₂Cl₂F₉N₅S + H es 560,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,81 - 1,90 (1H), 2,03 - 2,12 (1H), 2,76 - 2,79 (3H), 2,99 - 3,01 (3H), 5,64 - 5,93 (1H), 7,78 - 7,81 (2H), 7,87 - 7,89 (1H).

Preparación 12

N'-{4-[1-[cloro(fluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil]-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 42 (150 mg, 0,32 mmol) para dar el compuesto del título (100 mg).

164
~~166~~

MS (ES): M/Z [MH⁺] 517,9; la masa esperada para C₁₈H₁₂Cl₃F₆N₅ + H es 518,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,86 - 1,97 (1H), 2,05 - 2,15 (1H), 2,73 - 2,80 (3H), 2,95 - 3,01 (3H), 6,06 - 6,22 (1H), 7,63 - 7,71 (2H), 7,88 - 7,94 (1H).

Preparación 13

- 5 *N'*-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 43 (200 mg, 0,41 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg).

10 MS (ES): M/Z [MH⁺] 537,8; la masa esperada para C₁₈H₁₀Cl₂F₉N₅ + H es 538,0.

Preparación 14

- 15 *N'*-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 44 (28 mg, 0,06 mmol) para dar el compuesto del título (7 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 555,8; la masa esperada para C₁₈H₉Cl₂F₁₀N₅ + H es 556,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,79 - 2,81 (3H), 2,99 - 3,00 (3H), 7,65 - 7,67 (1H), 7,67 - 7,69 (2H).

Preparación 15

- 20 *N'*-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

Usando un kit Diazald®, se añadió gota a gota una solución de Diazald® en éter dietílico (45 ml) a una solución de hidróxido potásico (1 M, 89 ml) en agua y etanol (10 ml), a aproximadamente 50°C. El purgador se enfrió a -30°C y después de que se completara la adición de Diazald®, a la mezcla se le añadió éter dietílico (10 ml). La destilación se continuó hasta que el destilado fue incoloro y la sal de diazometano se añadió a la Preparación 45 (1,0 g, 1,92 mmol) en éter dietílico (30 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de diazometano se destruyó mediante la adición de ácido acético y la mezcla de reacción se dejó evaporar para dar la Preparación 15 (1,0 g).

30 MS (ES): M/Z [MH⁺] 536,0; la masa esperada para C₁₈H₁₁Cl₂F₈N₅O + H es 536,0.

De igual forma que en la Preparación 3 se prepararon:

Preparación 16

- 35 *N'*-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del

105
467

compuesto de la Preparación 47 (650 mg, 1,3 mmol) en tolueno para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de una mezcla de productos.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 553,9; la masa esperada para C₁₈H₁₀Cl₂F₉N₅O + H es 554,0.

5

Preparación 17

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 48 (3,60 g, 7,7 mmol) para dar el compuesto del título (3,6 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 518,1; la masa esperada para C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅O + H es 518,0. ¹H RMN (CDCl₃): 1,82 - 1,91 (1H), 2,02 - 2,11 (1H), 2,74 - 2,79 (3H), 2,97 - 3,00 (3H), 5,64 - 5,93 (1H), 7,26 - 7,31 (2H), 7,83 - 7,87 (1H)

Preparación 18

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(fluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 49 (100 mg, 0,23 mmol), para dar el compuesto del título (100 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 484,0; la masa esperada para C₁₈H₁₃Cl₂F₆N₅ + H es 484,1.

Preparación 19

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)-fenil]-4-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 50 (137 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 466,0; la masa esperada para C₁₈H₁₄Cl₂F₅N₅ + H es 466,1.

25

De igual forma que en la Preparación 15 se preparó:

Preparación 20

N-(3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil)-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 51 (2,50 g, 4,6 mmol) para dar el compuesto del título (1,8 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 552,9; la masa esperada para C₁₈H₁₁Cl₂F₈N₅S + H es 552,0.

Preparación 21

(2,6-Difluoro-4-trifluorometil-fenil)-hidrazina

35

Una mezcla de 1,2,3-trifluoro-5-(trifluorometil)benceno (300 g, 1,5 mmol) e

166
~~168~~

hidrazina monohidrato (300 g, 6,0 mmol) en etanol (1200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó en 2-propanol para dar la Preparación 21 (194 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 213,2; la masa esperada para C₇H₅F₅N₂ + H es 213,1.

5 ¹H RMN (CDCl₃): 3,81 - 4,08 (2H), 5,23 - 5,41 (1H), 7,03 - 7,14 (2H).

De igual forma que en la Preparación 3 se prepararon:

Preparación 22

10 *N'*-(1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-ciano-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 52 (800 mg, 1,83 mmol) para dar el compuesto del título (260 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 487,2; la masa esperada para C₁₇H₁₁ClF₈N₆ + H es 487,1.

Preparación 23

15 *N'*-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 8 (4,52 g, 10,0 mmol), para dar el compuesto del título (4,0 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 501,92; la masa esperada para C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅ + H es 502,04. ¹H RMN (CDCl₃): 1,82 - 1,91 (1H), 2,03 - 2,11 (1H), 2,73 - 2,78 (3H), 2,97 - 3,01 (3H), 5,66 - 5,93 (1H), 7,63 - 7,69 (2H), 7,85 - 7,89 (1H).

20

Preparación 24

Puede prepararse 2,3-dicianopropanoato de etilo de acuerdo con Hainzl, D.; Cole, L. M.; Casida, J. E. Chemical Research in Toxicology (1998), 11 (12), 1529-1535.

Preparación 25

25 1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-[[1*R*]-piridin-4-ilmetileno]amino}-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

Al Ejemplo 2a (120 mg, 0,26 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en tolueno (10 ml) se le añadieron isonicotinaldehído (550 µl, 6,71 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (cantidad catalítica, 5 mg). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo usando un aparato Dean Stark durante 9 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se ajustó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico (4 N). Después, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar la Preparación 25 (200 mg).

35 MS (ES): M/Z [MH⁺] 554,0; la masa esperada para C₂₁H₉Cl₂F₈N₅ + H es

163
~~169~~

554,0.

De igual forma que en la Preparación 15 se preparó:

Preparación 26

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-

5 (trifluorometil)ciclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir de la Preparación 53 (104 mg, 0,21 mmol) para dar el compuesto del título (110 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 518,0; la masa esperada para C₁₈H₁₂Cl₂F₇N₅O + H es 518,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,05 - 2,21 (1H), 2,41 - 2,55 (1H), 2,77 - 2,81 (3H), 2,98 - 3,00 (3H), 6,36 - 6,72 (1H), 7,18 - 7,21 (2H), 7,22 - 7,24 (1H)

10 De igual forma que en la Preparación 3 se preparó:

Preparación 27

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(difluorometil)-2,2,3,3-

15 tetrafluorociclopropil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 54 (618 mg, 1,13 mmol), para dar el compuesto del título (138 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 596,1; la masa esperada para C₁₇H₁₀Cl₂F₁₁N₅S + H es 596,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,78 - 2,81 (3H), 2,99 - 3,02 (3H), 5,95 - 6,24 (1H), 7,76 - 7,79 (1H), 7,79-7,82 (2H).

Preparación 28

20 2,6-Dicloro-4-difluorometoxi-anilina

A una solución de 4-[(difluorometoxi)metil]anilina (15,0 g, 94,3 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (25,2 g, 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (500 ml) y agua (125 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se trató con carbón. Después, la solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con hexano (2 x 300 ml) y los extractos combinados se concentraron al vacío para dar la Preparación 28 (13,8 g).

30 MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 228; la masa esperada para C₇H₅Cl₂F₂NO + H es 227,98.

Preparación 29

5-amino-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

35 A una solución de la Preparación 9 (92,6 g, 0,66 mmol) en etanol (2 l) se le añadió la Preparación 21 (95,0 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a

reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hidrogenocarbonato sódico (36,0 g, 0,43 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadió éter dietílico (1 l). La solución se filtró, se lavó con agua, ácido clorhídrico y con más agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 70 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 29 (40 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 336,1; la masa esperada para C₁₃H₁₀F₅N₃O₂ + H es 336,1.

Preparación 30

5-Amino-1-(2,6-dicloro-4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A ácido sulfúrico (concentrado, 21 ml), a 15°C, se le añadió nitrito sódico (4,8 g, 69,6 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió ácido acético glacial (17,3 ml) seguido de la Preparación 28 (13,8 g, 60,3 mmol) en ácido acético (33,8 ml), añadida gota a gota, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C. La solución se calentó a 50°C durante 1 h, se enfrió y se añadió gota a gota a una mezcla de la Preparación 24 (10,6 g, 69,6 mmol), ácido acético (42,8 ml) y hielo/agua (55 ml), a 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (300 ml) y la mezcla se agitó. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. A la capa orgánica se le añadieron hidróxido amónico (concentrado, 125 ml) y hielo y la mezcla se agitó a 5°C durante 4 h. La capa orgánica se separó de nuevo y se agitó durante una noche con carbón activado. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, sílice, 90 g), eluyendo con diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 30 (3,1 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 319,0; la masa esperada para C₁₁H₆Cl₂F₂N₄O + H es 319,0. ¹H RMN (CDCl₃): 3,60 - 3,88 (2H), 6,38 - 6,75 (1H), 7,22 - 7,23 (1H), 7,27 - 7,29 (2H)

Preparación 31

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-vinil-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida

Una solución de la Preparación 57 (500 mg, 1,44 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió éter dietílico (10 ml),

169
10/11

seguido de hexano, hasta que se produjo la precipitación. Después, la solución se concentró en una atmósfera de nitrógeno para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con hexano y se secó al vacío para dar la Preparación 31 (560 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

5 MS (ES): M/Z [MH⁺] 402,2; la masa esperada para C₁₆H₁₂Cl₂F₃N₅ + H es 402,1. ¹H RMN (CDCl₃): 2,81 - 2,87 (3H), 3,00 - 3,05 (3H), 5,29 - 5,36 (1H), 5,91 - 6,00 (1H), 6,35 - 6,46 (1H), 7,64 - 7,67 (1H), 7,68 - 7,72 (2H).

Preparación 32

10 N¹-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-[1-(trifluorometil)vinil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida

Una mezcla de la Preparación 58 (4,0 g, 7,1 mmol), la Preparación 59 (3,0 g, 14,0 mmol), una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 M, 40 ml), tolueno (100 ml) y metanol (40 ml) se desgasificó y se puso en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (360 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y éter dietílico (75 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho Isolute™ (sílice, 25 g) con un gradiente de elución de acetato de etilo:ciclohexano [de 1:3 a 1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron y el residuo se re-cromatografió usando un cartucho Isolute™ (sílice, 70 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar la Preparación 32 (1,34 g).

20 MS (ES): M/Z [MH⁺] 528,0; la masa esperada para C₁₆H₁₁Cl₂F₈N₅S + H es 528,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,78 (3H), 2,92 - 2,97 (3H), 5,85 - 5,89 (1H), 6,20 - 6,24 (1H), 7,63 - 7,66 (1H), 7,79 - 7,82 (2H).

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 33

30 N¹-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(trifluorometil)vinil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 60 (170 mg, 0,41 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470,2; la masa esperada para C₁₇H₁₁Cl₂F₆N₅ + H es 470,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,76 - 2,80 (3H), 2,96 - 3,00 (3H), 5,90 - 5,92 (1H), 6,23 - 6,26 (1H), 7,66 - 7,68 (1H), 7,69 - 7,72 (2H).

Preparación 34

172/20

N-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1-fluorovinil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 62 (2,9 g, 5,7 mmol) y la Preparación 61 (2,5 g, 7,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (330 mg, 0,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y con una solución saturada de salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar la Preparación 34 (2,35 g) en forma de un sólido pardo.

¹H RMN (CDCl₃): 2,76 - 2,78 (3H), 2,99 - 3,01 (3H), 4,92 - 5,10 (2H), 7,66 - 7,68 (2H), 7,70-7,73 (1 H).

Preparación 35

N-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1-fluorovinil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una suspensión de diclorobis(trifenilfosfina) paladio II (70 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 133 µl). A esta solución se le añadió bromofluoroetileno (200 mmol), seguido de la Preparación 64 (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando una columna Isolute™ (sílice, 20 g), eluyendo con diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron y el residuo se disolvió en hexano. El precipitado resultante se aisló y se secó para dar la Preparación 35 (200 mg) en forma de un sólido cristalino.

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 456,2; la masa esperada para C₁₆H₉Cl₂F₆N₅ + H es 456,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,77 - 2,80 (3H), 3,02 - 3,05 (3H), 7,67 - 7,69 (2H), 7,74 - 7,77 (1H).

Preparación 36

2,6-dicloro-4-trifluorometiltio-anilina

A una solución de la Preparación 97 (4,8 g, 25,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml), a 50°C, se le añadió *N*-clorosuccinimida (6,7 g, 50,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150

121
[23]

ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar la Preparación 36 (1,0 g).

Preparación 37

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-(trifluorovinil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

Una suspensión de Cinc Rieke™ en tetrahidrofurano (al 5%, 26 ml, 20 mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se cambió por bromotrifluoroetileno (aprox. 40 mmol) y la solución se agitó durante 3 h más. Se pasó nitrógeno a través de la solución y el exceso de cinc se dejó posar, dejando una solución sobrenadante del reactivo de cinc deseado. A una solución de la Preparación 58 (2,24 g, 4,0 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió la solución de reactivo de cinc (12 ml, aprox. 5,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió exceso de ácido acético acuoso (diluido) y la mezcla se extrajo con diclorometano (150 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando una columna Isolute™ (sílice, 50 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 37 (913 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 514,2; la masa esperada para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{S} + \text{H}$ es 514,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,79 - 2,82 (3H), 3,03 - 3,06 (3H), 7,75 - 7,77 (1H), 7,80 - 7,83 (2H).

De igual forma que en la Preparación 34 se preparó:

Preparación 38

N-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(1-fluorovinil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir de los compuestos de la Preparación 58 (380 mg, 0,68 mmol) y de la Preparación 61 (295 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (85 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 477,9; la masa esperada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_5\text{S} + \text{H}$ es 478,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,77 - 2,81 (3H), 2,99 - 3,03 (3H), 4,92 - 5,09 (2H), 7,70 - 7,73 (1H), 7,79-7,82 (2H).

Preparación 39

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(difluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 62 (12,5 g, 25,0 mmol) en tetrahidrofurano

172
17A

(50 ml), a -30°C , se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 13,75 ml, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 30 min, antes de la adición de cloruro de ácido difluoroacético (2 M en tetrahidrofurano, 18,75, 37,5 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro sódico saturado, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en éter dietílico mediante la adición de éter de petróleo, para dar la Preparación 39 (7,6 g).

^1H RMN (CDCl_3): 2,78 - 2,82 (3H), 3,08 - 3,12 (3H), 6,41 - 6,69 (1H), 7,67 - 7,71 (2H), 8,49-8,52 (1H).

Preparación 40

N'-(3-ciano-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

A la Preparación 66 (2,0 g, 4,26 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (246 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) se le añadió una solución de la Preparación 65 en tetrahidrofurano (15,75 ml, 6,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante una noche en un aparato equipado con un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 40 (1,5 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 438,0; la masa esperada para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_8\text{N}_5 + \text{H}$ es 438,1. ^1H RMN (CDCl_3): 2,78 - 2,81 (3H), 2,95 - 2,99 (3H), 5,84 - 5,87 (1H), 6,20 - 6,23 (1H), 7,28 - 7,33 (2H), 7,64 - 7,68 (1H).

Preparación 41

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,80 g, 5,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), a 0°C , se le añadió *n*-butilitio (1,6 N en hexano, 3,2 ml, 5,05 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar durante 15 min, se añadió la Preparación 67 (1,72 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) con un gradiente de elución, acetato de

173
X/5

etilo:hexano [de 1:4 a 1:2]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 41 (1,40 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 509,9; la masa esperada para C₁₆H₁₂Cl₂F₇N₅S + H es 510,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,75 - 2,78 (3H), 2,91 - 2,95 (3H), 5,76 - 5,78 (1H), 5,91 - 5,94 (1H), 6,14 - 6,43 (1H), 7,63 - 7,65 (1H), 7,79 - 7,82 (2H).

De igual forma que en la Preparación 41 se preparó:

Preparación 42

N'-[4-[1-[cloro(fluoro)metil]vinil]-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 68 (800 mg, 1,70 mmol) para dar el compuesto del título (800 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 468,1; la masa esperada para C₁₇H₁₂Cl₃F₄N₅ + H es 468,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,75 - 2,78 (3H), 2,91 - 2,94 (3H), 5,67 - 5,70 (1H), 5,91 - 5,95 (1H), 6,72 - 6,86 (1H), 7,65 - 7,68 (2H), 7,70 - 7,73 (1H).

Preparación 43

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorovinil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida

A una solución de trietilfosfina (524 mg, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió dibromodifluorometano (420 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición de la Preparación 39 (454 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la mezcla se añadió cinc Rieke® (130 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 43 (410 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 487,8; la masa esperada para C₁₇H₁₀Cl₂F₇N₅ + H es 488,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,77 (3H), 2,95 - 2,98 (3H), 6,43 - 6,72 (1H), 7,66 - 7,68 (2H), 7,69-7,70(1 H).

Preparación 44

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil]-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida

Una suspensión de cinc Rieke® en tetrahidrofurano (15,6 ml, 12,0 mmol) se dejó en reposo y se retiró tanto tetrahidrofurano como fue posible. Después, al cinc Rieke® se le añadió N,N-dimetilformamida seca (25 ml) y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se condensó 2-bromopentafluoropropeno (1,05 g, 5,0 mmol) en un recipiente enfriado, en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió lentamente a la

174
182

solución de cinc mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la Preparación 62 (1,04 g, 2,0 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (120 mg), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió la solución del reactivo de cinc en *N,N*-dimetilformamida (12 ml, aprox. 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 h y después a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando una columna Isolute™ (sílice, 50 g), eluyendo con tolueno. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua/dimetilsulfóxido (12:1:3, 1,6 ml). Esta solución se purificó adicionalmente por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna Luna C18 de 150 x 30 mm, 5 µ) usando un gradiente de acetonitrilo:agua [de 65:35 a 95:5]. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar la Preparación 44 (28 mg).

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 506,0; la masa esperada para C₁₇H₉Cl₂F₈N₅ + H es 506,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,81 (3H), 2,96 - 3,02 (3H), 7,62 - 7,66 (1H), 7,66 - 7,71 (2H).

Preparación 45

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[(2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 71 (6,7 g, 13,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se le añadieron trifenilfosfina (21,6 g, 82,3 mmol) y dibromodifluorometano (8,6 g, 41,2 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), con un gradiente de elución de tolueno:diclorometano [de 1:0 a 1:2]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 45 (2,8 g).

MS (ES): *M/Z* [MH⁺] 522,0; la masa esperada para C₁₇H₉Cl₂F₈N₅O + H es 522,0.

Preparación 46

2,3-Dicianopropanoato de etilo

A una solución de cianoacetato de etilo (916,0 g, 8,10 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 l) se le añadió lentamente glicolonitrilo (700,0 g, 6,75 mol) en agua (solución al 55%). A la mezcla se le añadió carbonato potásico (932,7 g, 6,75

175
277

mol), durante 1,5 h, garantizando que la temperatura de reacción no superase 30°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se ajustó a pH 3 mediante la adición de ácido. La fase orgánica se separó y se concentró parcialmente al vacío. Al
5 concentrado se le añadió éter dietílico (1 l) y la solución se lavó con agua (5 x 1 l), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar la Preparación 46 (803 g).

¹H RMN (CDCl₃): 1,28 - 1,34 (3H), 2,95 - 3,01 (2H), 3,84 - 3,89 (1H), 4,27 - 4,33 (2H)

De igual forma que en la Preparación 43 se preparó:

10

Preparación 47

N'-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorovinil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 72 (1,1 g, 2,3 mmol) para dar el compuesto del título (650 mg).

¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,78 (3H), 2,93 - 2,98 (3H), 6,42 - 6,71 (1H), 7,28 - 7,31 (2H), 7,65-7,69 (1H).

15

Preparación 48

N-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida

Una mezcla de *tert*-butoxido potásico (solución 1 M, 11,7 ml, 11,7 mmol) y
20 bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,91 g, 14,0 mmol) en ciclohexano (50 ml) se agitó a 50°C durante 45 min y después se enfrió a 10°C. Se añadió una solución de la Preparación 72 (4,40 g, 9,36 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) con un gradiente de elución de tolueno:diclorometano [de 1:0 a 0:1]. Las fracciones apropiadas se
25 combinaron y se concentraron para dar la Preparación 48 (3,6 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 468,0; la masa esperada para C₁₇H₁₂Cl₂F₅N₅O + H es 468,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,74 - 2,78 (3H), 2,90 - 2,95 (3H), 5,76 - 5,80 (1H), 5,89 - 5,93 (1H), 6,16 - 6,46 (1H), 7,27 - 7,31 (2H), 7,58 - 7,62 (1H).

30

De igual forma se preparó:

Preparación 49

N-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(fluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 73 (370 mg, 0,85 mmol) para dar el compuesto del título (242 mg).

35

MS (ES): M/Z [MH⁺] 434,0; la masa esperada para C₁₇H₁₃Cl₂F₄N₅ + H es

126
178

434,1. ^1H RMN (CDCl_3): 2,78 - 2,81 (3H), 2,92 - 2,95 (3H), 4,95 - 4,98 (1H), 5,07 - 5,10 (1H), 5,61 - 5,64 (2H), 7,61 - 7,64 (1H), 7,65 - 7,68 (2H).

Preparación 50

N'-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-isopropenil-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de cloruro de tetrabutilamonio (204 mg, 0,69 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadieron tamices moleculares (4 Å, 3,0 g). Después de 30 min, la solución se retiró por decantación y se añadió a la Preparación 74 (100 mg, 0,23 mmol). Esta mezcla se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (33,5 μl , 0,46 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió metilmercaptopuro sódico (32 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadió diclorometano (50 ml). La solución se lavó con agua (3 x 35 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para dar la Preparación 50 (137 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 416,0; la masa esperada para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5 + \text{H}$ es 416,1. ^1H RMN (CDCl_3): 2,01 - 2,03 (3H), 2,76 - 2,78 (3H), 2,93 - 2,97 (3H), 5,20 - 5,22 (1H), 5,30 - 5,33 (1H), 7,59 - 7,60 (1H), 7,64 - 7,67 (2H).

De igual forma que en la Preparación 43 se preparó:

Preparación 51

N'-{3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 75 (6,50 g, 12,9 mmol) para dar el compuesto del título (2,5 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 537,9; la masa esperada para $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{S} + \text{H}$ es 538,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,74 - 2,77 (3H), 2,96 - 2,99 (3H), 7,60 - 7,63 (1H), 7,68 - 7,72 (2H).

De igual forma que en la Preparación 48 se preparó:

Preparación 52

N'-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-ciano-4-[1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il}-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 76 (1,00 g, 2,3 mmol) para dar el compuesto del título (820 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 437,0; la masa esperada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_6\text{N}_6 + \text{H}$ es 437,1. ^1H RMN (CDCl_3): 2,89 - 2,91 (3H), 2,98 - 3,01 (3H), 5,96 - 5,98 (1H), 6,26 - 6,28 (1H), 7,65 - 7,68 (1H), 8,14 - 8,16 (1H), 8,69 - 8,71 (1H).

177
179

De igual forma que en la Preparación 43 se prepararon:

Preparación 53

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 77 (425 mg, 0,9 mmol) para dar el compuesto del título (107 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 504,0; la masa esperada para C₁₇H₁₀Cl₂F₇N₅O + H es 504,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,77 - 2,80 (3H), 2,96 - 2,99 (3H), 6,36 - 6,72 (1H), 7,20 - 7,22 (2H), 7,58-7,60 (1H).

Preparación 54

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorovinil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 67 (1,02 g, 2,0 mmol) para dar el compuesto del título (612 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 546,1; la masa esperada para C₁₆H₁₀Cl₂F₉N₅S + H es 546,0.

De igual forma que en la Preparación 3 se preparó:

Preparación 55

N'-(4-{1-[cloro(difluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil}-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 78 (100 mg, 0,2 mmol) para dar el compuesto del título (124 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 535,9; la masa esperada para C₁₈H₁₁Cl₃F₇N₅ + H es 536,0.

Preparación 56

5-amino-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de la Preparación 29 (600 mg, 1,79 mmol), metanol (5 ml) e hidróxido amónico (5 ml) se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con diclorometano/acetato de etilo [1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (210 mg).

MS (ES): *M/Z* [*MH*⁺] 307,1; la masa esperada para C₁₁H₇F₅N₄O + H es 307,06 ¹H RMN (CD₃OD): 5,93 - 5,95 (1H), 7,58 - 7,64 (2H).

Preparación 57

Puede prepararse 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-vinil-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo de acuerdo con los documentos EP933363 A1, WO9824767 o WO9804530.

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

129
100**Preparación 58**

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-yodo-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 79 (52 g, 103 mmol) para dar el compuesto del título (45 g) en forma de un sólido pardo claro.

5 ¹H RMN (CDCl₃): 2,77 - 2,81 (3H), 3,02 - 3,05 (3H), 7,78 - 7,81 (2H), 8,21 - 8,24 (1H).

Preparación 59

Ácido 1-(trifluorometil)vinilbórico

10 A limaduras de magnesio (5,83 g, 0,24 mol) en tetrahidrofurano (400 ml) se les añadió gota a gota borato de trimetilo (68,13 ml, 0,6 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (20,75 ml, 0,2 mol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico (5 M, 200 ml),
15 asegurándose de que la temperatura de la solución permaneciese por debajo de 10°C. Después, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. A la mezcla de reacción se le añadieron éter dietílico (100 ml) y agua (200 ml) para dar dos fases. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron (MgSO₄) y
20 se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió ciclohexano (50 ml), dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se aisló por decantación de la solución, se lavó con ciclohexano y se secó al vacío para dar la Preparación 59 (2,62 g, 0,02 mol) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO): 5,50 - 5,57 (1H), 5,80 - 5,88 (1H), 6,22 - 6,36 (2H)

25

Preparación 60

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(trifluorometil)vinil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

30 A una mezcla de la Preparación 82 (223 mg, 0,5 mmol) y la Preparación 59 (212 mg, 1,0 mmol) se le añadió, en una atmósfera de nitrógeno, una solución desgasificada de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (2 % en moles, 23 mg) en tolueno (10 ml) y metanol (2 ml). A esta mezcla se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 2 ml) y la mezcla de reacción bifásica se calentó en una atmósfera de nitrógeno, a 85°C, durante 22 h. La mezcla de reacción se entró, se diluyó con éter dietílico y la capa orgánica se separó. Después, ésta se lavó con agua
35 (2 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró en una atmósfera de nitrógeno. El residuo

1879

se purificó usando un cartucho Isololute™ (sílice, 10 g) con un gradiente de elución de ciclohexano:diclorometano [de 3:2 a 1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 60 (138 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 415,1; la masa esperada para C₁₄H₆Cl₂F₆N₄ + H es 415,0. ¹H RMN (CDCl₃): 3,90 - 3,98 (2H), 5,96 - 5,99 (1H), 6,25 - 6,28 (1H), 7,80 - 7,82 (2H).

Preparación 61

Tributil(1-fluorovinil)estannano

A una solución de la Preparación 83 (4,7 g, 19,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió óxido de bis(tributilestaño) (6 ml, 11,7 mmol) y fluoruro de cesio (500 mg, 1,94 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con una mezcla de hexano y éter dietílico (3:1, 150 ml). Los extractos se lavaron con agua (2 x 50 ml) y con una solución saturada de salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar la Preparación 61 (5,1 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃): 0,85 - 0,89 (9H), 0,91 - 1,06 (6H), 1,27 - 1,35 (7H), 1,40 - 1,63 (6H), 4,41 - 4,64 (1H), 5,14 - 5,43 (1H).

De igual forma que en la Preparación 31 se prepararon:

Preparación 62

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 82 (0,5 g, 1,12 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo.

MS (ES): M/Z [MH⁺] 502,1; la masa esperada para C₁₄H₉Cl₂F₃IN₅ + H es 501,9. ¹H RMN (CDCl₃): 2,78 - 2,82 (3H), 3,03 - 3,08 (3H), 7,67 - 7,71 (2H), 8,23 - 8,27 (1H).

Preparación 63

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 30 (3,1 g, 9,7 mmol) para dar el compuesto del título (3,5 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 374,0; la masa esperada para C₁₄H₁₁Cl₂F₂N₅O + H es 374,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,76 - 2,80 (3H), 2,99 - 3,03 (3H), 6,14 - 6,17 (1H), 6,35 - 6,72 (1H), 7,11 - 7,15 (1H), 7,21 - 7,24 (1H), 7,70 - 7,73 (1H).

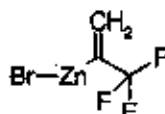
Preparación 64

(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[[1*R*)-(dimetilamino)metileno]amino)-

182/150

1*H*-pirazol-4-il)(yodo)cinc

A una solución de la Preparación 62 (5,02 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cinc Rieke® (1,31 g, 20,0 mmol) en forma de una suspensión en tetrahidrofurano (26 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El exceso de metal cinc se dejó reposar y la solución que contenía la Preparación 64 (0,2 mol por litro) se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación 65

A una solución de cinc Rieke® (al 5% en tetrahidrofurano, 7,8 g, 157 ml, 120,0 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (14,0 g, 80,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y la solución de la Preparación 65 se usó sin purificación adicional.

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 66

N'-(3-ciano-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 84 (2,2 g, 5,3 mmol) para dar el compuesto del título (2,3 g).

¹H RMN (CDCl₃): 2,79 - 2,82 (3H), 3,03 - 3,06 (3H), 7,27 - 7,33 (2H), 8,22 - 8,25 (1H).

De igual forma que en la Preparación 39 se prepararon:

Preparación 67

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(difluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 58 (2,50 g, 4,47 mmol) e isopropilmagnesio (1,72 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 511,8; la masa esperada para C₁₅H₁₀Cl₂F₇N₅O₅ + H es 512,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,81 - 2,83 (3H), 3,09 - 3,13 (3H), 6,41 - 6,69 (1H), 7,82 - 7,85 (2H), 8,51 - 8,54 (1H).

Preparación 68

N'-(4-[cloro(fluoro)acetil]-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 62 (1,0 g, 1,99 mmol) e isopropilmagnesio (800 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470,0; la masa esperada para C₁₆H₁₀Cl₃F₄N₅O₅ + H es

181
183

470,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,79 - 2,84 (3H), 3,07 - 3,12 (3H), 7,20 - 7,24 (1H), 7,67 - 7,71 (2H), 8,45-8,48 (1H)

Preparación 69

Puede prepararse 5-amino-1-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo de acuerdo con el documento EP 500209.

Preparación 70

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

Se añadió cuidadosamente nitrito sódico (224 mg, 3,25 mmol) a ácido sulfúrico (concentrado, 1 ml), asegurándose de que la temperatura no aumentara por encima de 30°C. Después de agitar a 15°C durante 1 h, se añadió ácido acético (2 ml), seguido de la Preparación 36 (850 mg, 3,24 mmol) en ácido acético (3 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. A una solución de la Preparación 24 (500 mg, 3,29 mmol) en ácido acético (5 ml) se le añadió agua enfriada con hielo (5 ml), seguido de la solución de la sal de diazonio, añadida gota a gota a 0°C. Después de que se completara la adición, se añadió hidróxido amónico (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar la Preparación 70 (1,0 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 353,0; la masa esperada para $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{S} + \text{H}$ es 353,0. ^1H RMN (CDCl_3): 6,01 - 6,03 (1H), 7,75 - 7,78 (2H).

Preparación 71

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-(trifluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 87 (6,0 g, 15,3 mmol) en piridina (75 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (4,32 ml, 6,4 g, 30,6 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyendo con tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar una mezcla de producto protegido y desprotegido. Al residuo se le añadió diclorometano, seguido de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar la Preparación 71 (6,7 g).

182
184

MS (ES): M/Z [MH⁺] 488,0; la masa esperada para C₁₆H₉Cl₂F₆N₅O₂ + H es 488,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,80 - 2,84 (3H), 3,09 - 3,13 (3H), 7,30 - 7,33 (2H), 8,30 - 8,34 (1H).

De igual forma que en la Preparación 39 se preparó:

5

Preparación 72

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-(difluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 89 (6,20 g, 12,0 mmol) isopropilmagnesio (4,4 g).

10

MS (ES): M/Z [MH⁺] 470,0; la masa esperada para C₁₆H₁₀Cl₂F₅N₅O₂ + H es 470,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,79 - 2,83 (3H), 3,08 - 3,12 (3H), 6,41 - 6,69 (1H), 7,30 - 7,33 (2H), 8,46-8,49(1 H).

Preparación 73

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(fluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

15

A la Preparación 91 (550 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (190 mg, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para dar la Preparación 73 (370 mg).

20

¹H RMN (CDCl₃): 2,77 - 2,79 (3H), 3,08 - 3,11 (3H), 5,43 - 5,46 (1H), 5,55 - 5,57 (1H), 7,67 - 7,70 (2H), 8,63 - 8,66 (1H).

Preparación 74

N-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

25

A una solución de la Preparación 62 (1,0 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), a -30°C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 1,2 ml, 2,4 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió acetona (5 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (7 ml) y carbonato sódico sólido (aproximadamente 20 g). La mezcla se agitó durante 15 min, se filtró y el residuo se lavó con diclorometano. Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con diclorometano, seguido de éter dietílico. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (280 mg).

30

MS (ES): M/Z [MH⁺] 434,0; la masa esperada para C₁₇H₁₆Cl₂F₃N₅O + H es

35

183
~~185~~

434,1 ^1H RMN (CDCl_3): 1,65 - 1,69 (6H), 2,79 - 2,82 (3H), 2,85 - 2,88 (3H), 3,36 - 3,41 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,65 - 7,69 (2H).

Preparación 75

N'-[3-ciano-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil]-4-(trifluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

A una solución de la Preparación 92 (8,50 g, 20,8 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,75 g, 41,6 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) con un gradiente de elución de tolueno:diclorometano [de 1:0 a 1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 75 (7,1 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 504,0; la masa esperada para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_5\text{OS} + \text{H}$ es 504,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,78 - 2,81 (3H), 3,09 - 3,12 (3H), 7,70 - 7,73 (2H), 8,34 - 8,37 (1H).

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 76

N'-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-ciano-4-(trifluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 93 (5,98 g, 15,6 mmol) para dar el compuesto del título (6,3 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 439,0; la masa esperada para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O} + \text{H}$ es 439,1. ^1H RMN (CDCl_3): 2,83 - 2,86 (3H), 3,11 - 3,14 (3H), 8,13 - 8,15 (1H), 8,33 - 8,35 (1H), 8,76-8,79(1 H).

De igual forma que en la Preparación 39 se preparó:

Preparación 77

N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-(trifluoroacetil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 94 (0,50 g, 1,0 mmol) para dar el compuesto del título (425 mg).

MS (ES): M/Z [MH^+] 470,0; la masa esperada para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$ es 470,0.

De igual forma que en la Preparación 48 se preparó:

Preparación 78

N'-(4-[1-[cloro(difluoro)metil]vinil]-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 96 (1,20 g, 2,5 mmol) para dar el compuesto del título (1,1 g).

184
~~106~~

MS (ES): M/Z [MH⁺] 485,9; la masa esperada para C₁₇H₁₁Cl₃F₅N₅ + H es 486,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,72 - 2,75 (3H), 2,93 - 2,95 (3H), 5,76 - 5,78 (1H), 6,18 - 6,20 (1H), 7,66 - 7,68 (2H), 7,74 - 7,77 (1H).

Preparación 79

5 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-4-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 95 (40,0 g, 106 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (26,4 g, 117 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico (al 10%, 3 x 500 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar la Preparación 79 (53 g) en forma de un sólido pardo.

¹H RMN (CDCl₃): 3,87 - 3,94 (2H), 7,88 - 7,90 (2H).

Preparación 80

Puede prepararse 5-amino-4-(2-bromo-acetil)-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo de acuerdo con el documento US 6069157 o el documento EP846686.

De igual forma que en la Preparación 79 se preparó:

Preparación 81

5-Amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 88 (5,0 g, 14,8 mmol) para dar el compuesto del título (6,8 g).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 462,8; la masa esperada para C₁₁H₄Cl₂F₃IN₄O + H es 462,9.

Preparación 82

Puede prepararse 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo de acuerdo con los documentos US6069157, EP933363, WO9828278.

Preparación 83

(1-fluorovinil)(metil)difenilsilano

A una solución de alambre de litio (2,08 g, 300 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml) se le añadió cloruro de metildifenilsililo (15,8 ml, 75 mmol) y una cantidad catalítica de yodo. La mezcla de reacción se sonicó durante 40 min y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se pasó 1,1-difluoroetileno (aprox. 225 mmol) a través de la mezcla durante 30 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h y después se calentó a temperatura ambiente. La

185
109

mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con ciclohexano (x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 1 kg) eluyendo con hexano, seguido de ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 83 (7 g) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3): 0,76 - 0,81 (3H), 4,82 - 5,01 (1H), 5,48 - 5,60 (1H), 7,39 - 7,51 (6H), 7,61 - 7,71 (4H).

De igual forma que en la Preparación 79 se preparó:

Preparación 84

5-Amino-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo; a partir del compuesto de la Preparación 90 (2,00 g, 6,9 mmol) para dar el compuesto del título (2,2 g).

^1H RMN (CDCl_3): 3,89 - 4,04 (2H), 7,39 - 7,45 (2H).

Preparación 85

Cloruro de difluoro-acetilo

A ácido difluoroacético (6,0 g, 3,93 ml, 62,5 mmol) a -10°C , se le añadió pentacloruro de fósforo (14,3 g, 68,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y después se calentó a 80°C .

La mezcla de reacción se destiló y la fracción del producto se recogió a -78°C para dar la Preparación 85 (30 g) [p.e. $25-30^\circ\text{C}$].

^1H RMN (CDCl_3): 5,76 - 6,07 (1H).

Preparación 86

Cloruro de clorofluoroacetilo

A pentacloruro de fósforo (10,2 g, 49,1 mmol) se le añadió gota a gota ácido clorofluoroacético (5,0 g, 44,6 mmol) a 0°C .

La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se destiló a presión ambiental (x 2) para dar la Preparación 86 (5,0 g, p.e. 65°C).

^1H RMN (CDCl_3): 6,29 - 6,44 (1H)

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 87

N'-(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 88 (7,0 g, 20,8 mmol) para dar el compuesto del título (6,2 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 392,0; la masa esperada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}$ es

196
100

392,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,77 - 2,82 (3H), 3,00 - 3,04 (3H), 6,15 - 6,17 (1H), 7,27 - 7,31 (2H), 7,70 - 7,75 (1H).

Preparación 88

5-Amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

5 A ácido sulfúrico (18 M, 54 ml) se le añadió nitrito sódico (13,9 g, 201,2 mmol) y la solución se agitó a 15°C durante 1 h. A la solución se añadió ácido acético (200 ml), seguido de 2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)anilina (45,0 g, 182,9 mmol) en ácido acético (90 ml), asegurándose que la temperatura de la solución no aumentara por encima de 20°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a 10 50°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de la Preparación 46 (27,8 g, 182,9 mmol) en ácido acético (115 ml) y agua enfriada con hielo (145 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (500 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos fases se separaron, la fase 15 orgánica se lavó con agua (200 ml) y se añadió gota a gota amoníaco (0,88, 400 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 10°C. Esta mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en tolueno/pentano [2:1] para dar la Preparación 88 (22,4 g).

20 MS (ES): M/Z [MH^+] 337,0; la masa esperada para $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}$ es 337,0. ^1H RMN (CDCl_3): 3,66 - 3,82 (2H), 5,99 - 6,01 (1H), 7,35 - 7,38 (2H).

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 89

25 N'-[3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-yodo-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 81 (6,8 g, 14,7 mmol) para dar el compuesto del título (6,2 g).

^1H RMN (CDCl_3): 2,76 - 2,79 (3H), 3,01 - 3,04 (3H), 7,27 - 7,30 (2H), 8,17 - 8,20 (1H).

Preparación 90

30 5-Amino-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Una solución de la Preparación 56 (400 mg, 1,19 mmol) en oxidloruro de fósforo (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a agua y la mezcla posterior se extrajo con diclorometano. Después, los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El 35 residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con diclorometano.

187
100

Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la Preparación 90 (250 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 289,0; la masa esperada para C₁₁H₅F₅N₄ + H es 289,1.
¹H RMN (CDCl₃): 3,76 - 3,87 (2H), 6,02 - 6,04 (1H), 7,37 - 7,43 (2H).

5

Preparación 91

5-Amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-(2-fluoro-acetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 80 (800 mg, 1,80 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron 18-corona-6 (85,6 mg, 3,24 μmol) y fluoruro potásico (anhidro, 210 mg, 3,60 mmol) en tolueno (20 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 días.

10

La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con éter dietílico. El filtrado se concentró al vacío para dar la Preparación 91 (500 mg).

MS (ES): M/Z [MH⁺] 380,9; la masa esperada para C₁₃H₆Cl₂F₄N₄O + H es 381,0. ¹H RMN (CDCl₃): 5,38 - 5,40 (1H), 5,50 - 5,52 (1H), 5,84 - 5,90 (2H), 7,79 - 7,81 (2H).

15

De igual forma que en la Preparación 31 se preparó:

Preparación 92

N-(3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil)-1H-pirazol-5-il)-N,N-

dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 70 (1,0 g, 2,93 mmol) para dar el compuesto del título (720 mg).

20

MS (ES): M/Z [MH⁺] 408,0; la masa esperada para C₁₄H₁₀Cl₂F₃N₅S + H es 408,0. ¹H RMN (CDCl₃): 2,80 - 2,84 (3H), 3,01 - 3,06 (3H), 6,18 - 6,22 (1H), 7,68 - 7,70 (2H), 7,71 - 7,73 (1H).

25

Preparación 93

5-Amino-1-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de la Preparación 69 (4,50 g, 15,6 mmol) en piridina (45 ml), a 0°C, se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,8 ml, 62,6 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

30

La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (20 ml) y ácido clorhídrico (al 10%, 20 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h.

A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases

35

158
1470

orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (al 10%, 2 x 30 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (3 x 30 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar la Preparación 93 (6,1 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 383,9; la masa esperada para $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{ClF}_6\text{N}_5\text{O} + \text{H}$ es 384,0. ^1H RMN (CDCl_3): 7,54 - 7,64 (2H), 8,24 - 8,27 (1H), 8,67 - 8,69 (1H)

De igual forma que en la Preparación 79 se preparó:

Preparación 94

N' -(3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-yodo-1H-pirazol-5-il)- N,N -dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 63 (2,44 g, 6,5 mmol) para dar el compuesto del título (3,1 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 500,0; la masa esperada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_5\text{O} + \text{H}$ es 499,9.

Preparación 95

Puede prepararse 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorotio)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo de acuerdo con los documentos WO 9306089 y EP605469.

De igual forma que en la Preparación 39 se preparó:

Preparación 96

N' -(4-[cloro(difluoro)acetil]-3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il)- N,N -dimetilimidoformamida; a partir del compuesto de la Preparación 62 (5,0 g, 10,0 mmol) para dar el compuesto del título (2,9 g).

MS (ES): M/Z [MH^+] 487,9; la masa esperada para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{F}_5\text{N}_5\text{O} + \text{H}$ es 488,0. ^1H RMN (CDCl_3): 2,80 - 2,83 (3H), 3,09 - 3,13 (3H), 7,68 - 7,71 (2H), 8,28 - 8,31 (1H).

Preparación 97

Puede prepararse 4-trifluorometiltio-anilina de acuerdo con el documento EP 546391 A2.

Preparación 98

5-Amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-(1-Hidroxi-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Se solubilizó 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)pirazol, véase el documento EP295117, (15 g, 46 mmol, 1 equiv.) en hexafluoroacetona sesquihidrato y la mezcla de reacción se calentó a 100°C . Después de 2 horas, una LC-MS mostró que se había completado (pico unitario [487]). Después de enfriar a TA, se añadió acetato de etilo (500 ml) y todo el producto bruto se lavó con agua (50 ml) y después con salmuera (2 x 50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se

189
10+

filtró y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo, que contenía restos de disolvente (22 g), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Preparación 99

- 5 *N*¹-[4-(1-Hidroxi-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-5-ciano-2-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetilformamidina

El compuesto de la Preparación 99 (22 g brutos de antes, estimado 46 mmol, 1 equiv.) se suspende en diclorometano (DCM) en una atmósfera de nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añade lentamente dimetilformamida
10 dimetoxiacetal (99+, 7 g, 8 ml, 56 mmol, 1,2 equiv.) (durante 1 min.). La mezcla de reacción se calienta a 40°C y se deja en agitación durante una hora. Después, la mezcla bruta se concentra al vacío y se diluye con éter (600 ml), después se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre MgSO₄ en polvo, se filtra y se concentra al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (20,5 g).

- 15 Preparación 100

*N*¹-[4-(1-Cloro-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-5-ciano-2-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetil-formamidina

El compuesto de la Preparación 99 (20,5 g, 37 mmol, 1 equiv.) se solubilizó en acetonitrilo anhidro y se añadió lentamente cloruro de tionilo mediante una jeringa (44
20 g, 27 ml, 370 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante dos horas para que se completara, después a la mezcla enfriada se le añadieron 200 ml de ciclohexano y el polvo amarillo pálido se retiró por filtración (9 g). Después, el producto bruto restante se absorbió sobre sílice, se secó y se eluyó sobre una capa de sílice con DCM. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para
25 producir un aceite amarillo pálido que solidificó tras un periodo de reposo (11 g) para dar un rendimiento combinado del compuesto del título de 20 g.

LCMS [561]

Preparación 101

- 30 *N*¹-[5-Ciano-2-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-(2,2-difluoro-1-trifluorometil-vinil)-2H-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetilformamidina

El compuesto de la Preparación 100 (20 g, 35 mmol) se disolvió en 500 ml de THF anhidro y se añadieron 150 ml de una suspensión de 5 g/100 ml de Cinc Rieke (7,5 g, 110 mmol, 3 equiv.). Después de 3 horas, la LCMS mostró una conversión
35 cuantitativa en el compuesto perfluoroisopropenilo (pico unitario [506]). La mezcla bruta se filtró a través de una capa de celite y después se absorbió sobre sílice.

190
192

Después, la capa de sílice se eluyó con tolueno produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 g).

Preparación 102

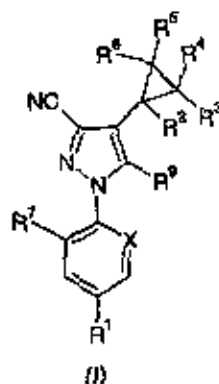
N'-[5-Ciano-2-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-(2,2-difluoro-1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetil-formamidina

- 5 Se genera diazometano usando el kit de diazald de Aldrich (procedimiento AL-180) sobre 15 gramos de diazald. La solución recién preparada de diazometano se mezcla con el compuesto de la Preparación 101 (16 g, 31 mmol, solubilizado en THF anhidro) y la solución amarilla resultante se deja en reposo durante 2 horas a TA. Una
- 10 LC-MS muestra la completa conversión (91% del compuesto del título [520], se asumió que 5% de un subproducto era la pirazolina correspondiente [548] y 4% de un subproducto desconocido). Después de la concentración al vacío, el sólido amarillo resultante (17 g) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

191

REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I):



- 5 en la que:

R^1 es CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$ o SF_5 ;

R^2 es H, flúor o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

- 10 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halógeno seleccionados independientemente entre cloro y flúor, o un cloro o flúor;

R^7 es Cl o flúor;

X es CR^8 o N, donde R^8 es Cl o flúor; y

R^9 es NR^aR^b ;

- 15 R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y alcoanol C_{1-6} , donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, het, fenilo, hidroxi, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di-alquilamino C_{1-6} ;

- 20 R^b se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoanol C_{1-6} y $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, fenilo, hidroxi, $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di-alquilamino C_{1-6} ;

- 25 o R^a y R^b junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo

191
191

heterocíclico de tres a siete miembros que contiene uno o más átomos N, O o S adicionales y donde dicho anillo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes opcionales seleccionados entre oxo, halo, het, fenilo, hidroxí, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino C₁₋₆; y

het representa un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros, que es aromático o no aromático y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y mezclas de los mismos, y donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido, donde la valencia lo permita, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OC(O)-alquilo C₁₋₆, O(O)-alquilo C₁₋₆, C(O)O-alquilo C₁₋₆ y NR^cR^d, donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquenilo C₂₋₆, donde cada uno de los grupos anteriores puede incluir uno o más sustituyentes opcionales cuando sea químicamente posible seleccionados independientemente entre halo, fenilo, hidroxí, -COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo; con la condición de que al menos uno de R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ sea flúor, con uno o más agentes terapéuticos distintos.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es CF₃ o SF₅.

3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que R² es F, CF₃ o CHF₂.

4. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que tanto R³ como R⁴ representan flúor y R⁵ y R⁶ representan hidrógeno.

5. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R² es CF₃, tanto R³ como R⁴ representan flúor y R⁵ y R⁶ representan hidrógeno.

6. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que X es CR^a y tanto R⁷ como R⁸ son cloro.

107
195

7. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R^9 se selecciona entre NH_2 , alcóxicarbonilamino C_{1-6} , con una sustitución opcional sobre el grupo alcóxi con uno o más grupos flúor, di-alquilamino C_{1-6} y het, y alquilamino C_{1-6} , con una sustitución opcional sobre el grupo alquilo con uno a cinco grupos flúor, cicloalquilo C_{3-9} , fenilo y het.

8. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R^9 es NH_2 .

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-(2,2-dicloro-1-fluorociclopropil)-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-(pentafluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-(1,2,2-trifluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-4-[1-(cloro(fluro)metil)-2,2-difluorociclopropil]-1-[2,6-dicloro-4-

(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2,3,3-tetrafluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(metilamino)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2-difluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(fluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-(2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil)-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-il]carbamato de etilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-[[piridin-4-ilmetil]amino]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

193
197

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil]-4-[1-(difluorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclopropil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de isopropilo;

5 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-4-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-il-carbamato de piridin-3-ilmetilo;

10 3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de piridin-2-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 1H-imidazol-5-ilmetilo;

3-ciano-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo; y

15 5-amino-4-[1-[cloro(difluoro)metil]-2,2-difluorociclopropil]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la combinación comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antiparasitarios distintos.

11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, donde el uno o más agentes antiparasitarios distintos se seleccionan entre ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, triclabendazol, praziquantel, epsiprantel, lipranil, lufenuron, ecdisona, tebufenozida e imidacloprid.

12. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 u 11, para el tratamiento de

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/001579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A01N43/56 C07D401/04 C07D413/04 C07D401/12 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/24767 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC; BANKS, BERNARD, JOSEPH) 11 June 1998 (1998-06-11) the whole document	1-13
Y	WO 03/074493 A (BAYER CROPSOURCE S.A; CHOU, DAVID, TEH-WEI; BASTIAANS, HENRICUS, MARI) 12 September 2003 (2003-09-12) page 62, paragraph 3; claims	1-13
P, X	WO 2005/060749 A (PFIZER LIMITED; BILLEN, DENIS; CHUBB, NATHAN, ANTHONY, LOGAN; GETHIN,) 7 July 2005 (2005-07-07) the whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2006

Date of mailing of the international search report

18/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela



No. 07-129245-000000-0000

REGISTRO DE MARCAS Y DISEÑOS INDUSTRIALES
 DIRECCIÓN NACIONAL DE MARCAS Y DISEÑOS INDUSTRIALES
 AV. DEL COMERCIO 27-00 PISO 5, 7 Y 10 BOGOTÁ, D.C.

rcio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro
 Firma Responsable

Fecha 06-12-02

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Correo: 382 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

199

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 203

2020
Bogotá D.C.,

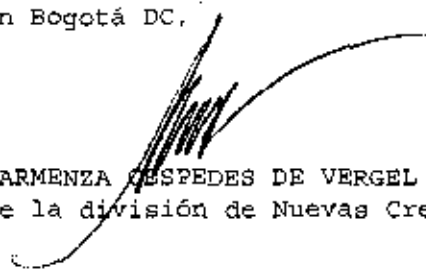
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	07 129345
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/001579
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5364
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Dado en Bogotá DC,

11 FEB. 2008


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand