

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 455**

51 Int. Cl.:
C07C 209/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06707090 .4**
96 Fecha de presentación: **20.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1858837**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Proceso para la producción de derivados de 2-(2-aminofenil)biciclopropano**

30 Prioridad:
21.02.2005 CH 3022005

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**WALTER, Harald;
CORSI, Camilla;
EHRENFREUND, Josef;
LAMBERTH, Clemens;
SCHNEIDER, Hermann y
TOBLER, Hans**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 386 455 T3

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

DESCRIPCIÓN

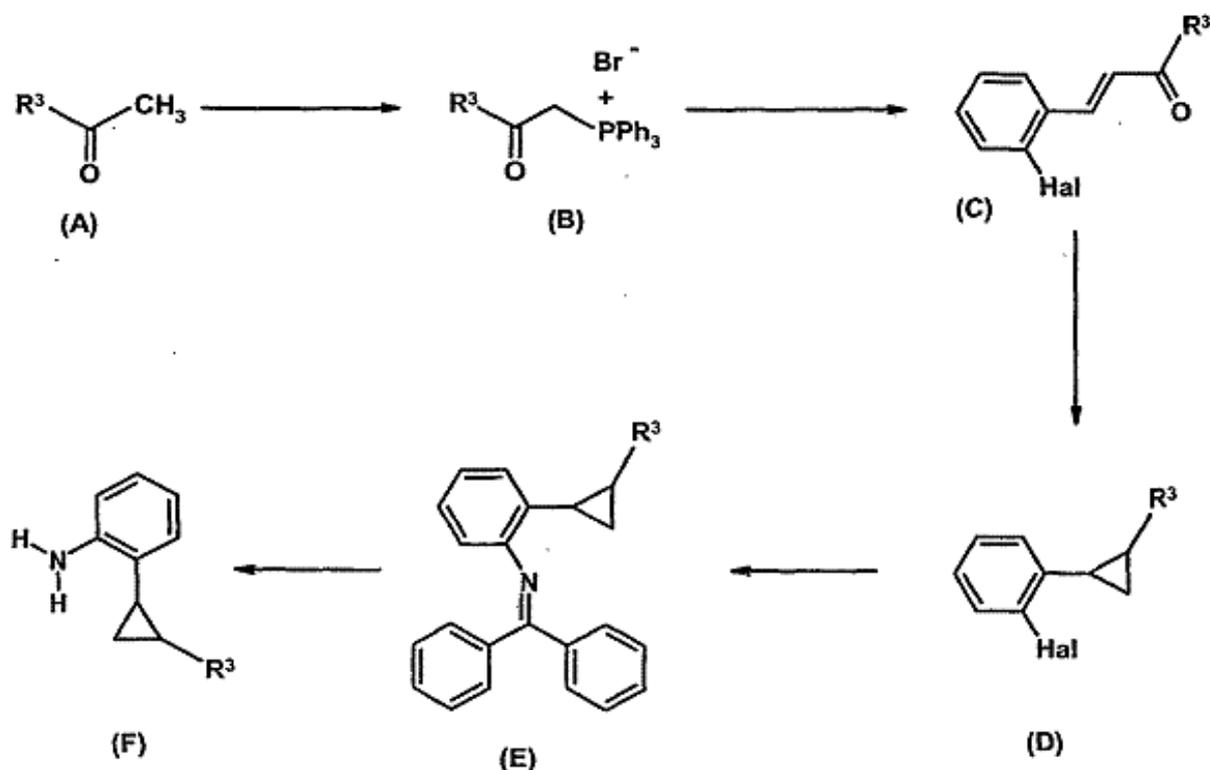
Proceso para la producción de derivados de 2-(2-aminofenil)biciclopropano

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropanos y a intermedios nitrobenzénicos novedosos para emplear en dicho proceso.

10 Los 2-(2-aminofenil)biciclopropanos tales como, por ejemplo, el 2-(2-aminofenil)biciclopropano no sustituido, son intermedios valiosos para la preparación de fungicidas *orto*-biciclopropilcarboxanilídicos tales como los que se describen, por ejemplo, en WO 03/074491.

En WO 03/074491 se describe un proceso para la preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropanos (remítase al Esquema 1):

15 Esquema 1:



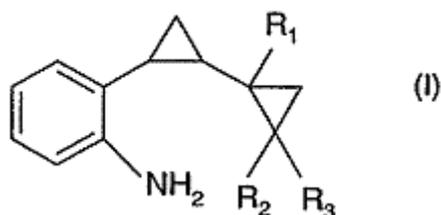
20 Según el documento WO 03/074491, las cetonas de fórmula (A), donde R^3 puede ser, entre otros, ciclopropilo sustituido o no sustituido, se hacen reaccionar, por ejemplo, con bromo y metanol en primer lugar y a continuación con trifenilfosfina. Los compuestos de fórmula (B) obtenidos se convierten mediante una reacción de dos pasos en los compuestos de fórmula (C), donde Hal es bromo o yodo (en primer lugar, por reacción con hidruro de sodio y a continuación por reacción con 2-bromobenzaldehído o 2-yodobenzaldehído, respectivamente). Los compuestos de fórmula (C) se pueden convertir en los 2-(2-halofenil)biciclopropanos (D) correspondientes mediante una ciclación de Kishner, que tiene lugar a través de una Δ^2 -pirazolina. Con este objetivo, los compuestos de fórmula (C) se hacen reaccionar con hidrazina calentando y como resultado se forman las Δ^2 -pirazolinas correspondientes. Posteriormente, se añade hidróxido de potasio para llevar a cabo la isomerización y se vuelve a calentar para eliminar N_2 . Los 2-(2-halofenil)biciclopropanos (D) se pueden aminorar mediante una reacción de dos pasos para formar los 2-(2-aminofenil)biciclopropanos (F) correspondientes. Con este objetivo, en primer lugar se añaden la imina de la benzofenona, *tert*-butanolato de sodio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) racémico. Las iminas resultantes (E) se hacen reaccionar en un segundo paso de reacción, por ejemplo, con hidroxilamina y acetato de sodio, para formar los 2-(2-aminofenil)biciclopropanos (F) correspondientes.

35 Sin embargo, un procedimiento de reacción de este tipo no resulta adecuado para la preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropanos, especialmente para los procesos de preparación a gran escala, debido al elevado coste de los catalizadores que contienen paladio y los ligandos tales como, por ejemplo, BINAP.

En el documento WO 03/074491 se describen dos rutas más para la preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropanos. Una primera ruta se basa en la nitración de biciclopropilbencenos. Sin embargo, se ha comprobado que la reacción no es viable, debido al hecho de que el anillo de ciclopropilo unido directamente al anillo de benceno es más reactivo en biciclopropilbencenos con relación a electrófilos. Una segunda ruta se basa en la aplicación de la reacción de Simmons-Smith (Zn/Cu, CH₂I₂ con éter como disolvente) para obtener 1-((E/Z)-2-ciclopropilvinil)-2-nitrobencenos. En este caso también se ha comprobado que la reacción no es adecuada para la preparación de 2-(2-nitrofenil)biciclopropanos, debido a que la reactividad del doble enlace es demasiado baja.

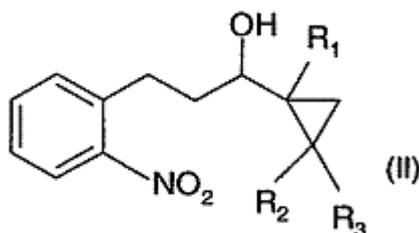
Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en obtener un proceso para la preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropanos que permita preparar estos compuestos de forma rentable con rendimientos elevados y de buena calidad.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I



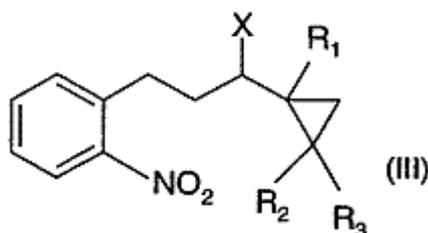
donde R₁, R₂ y R₃ son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o metilo, que comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula II



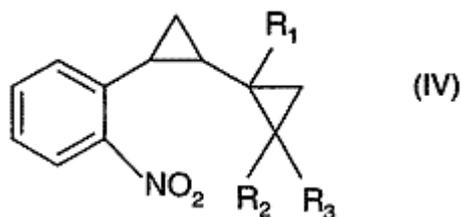
donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, ya sea

a1) con dibromuro de trifenilfosfina o dicloruro de trifenilfosfina, o
 a2) con RSO₂Cl, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, en presencia de una base,
 para formar un compuesto de fórmula III



donde X es bromo, cloro u OSO₂R, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, y R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; y

b) la reacción de este compuesto en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula IV



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I; y

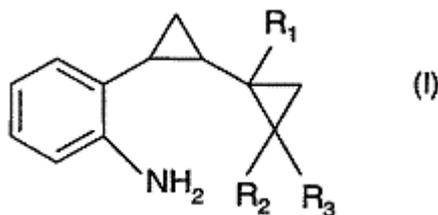
5 c) la conversión de este compuesto en presencia de un agente reductor en un compuesto de fórmula I.

Los fungicidas *orto*-bicyclopropilcarboxanilídicos son generalmente moléculas quirales que presentan formas isoméricas. Por consiguiente, existen como isómeros *cis/trans*, en función del patrón de sustitución del anillo de ciclopropilo unido directamente al anillo de benceno. Existe constancia de que la actividad fungicida de compuestos
 10 tales como los descritos, por ejemplo, en WO 03/074491, se puede ver afectada por la estereoquímica. En el caso de los fungicidas *orto*-bicyclopropilcarboxanilídicos que se describen en dicho documento, se ha establecido que generalmente los isómeros *trans* presentan una mayor actividad fungicida. Por consiguiente, sería extremadamente deseable poder desarrollar un proceso que permitiera producir un exceso destacado de fungicidas *orto*-bicyclopropilcarboxanilídicos *trans*.

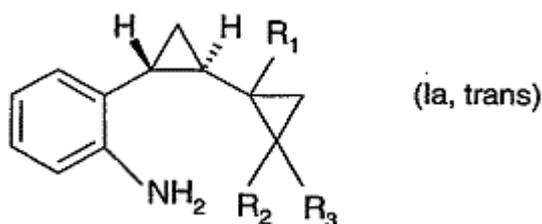
15 La secuencia de reacción descrita en WO 03/074491 (Esquema 1) genera una proporción *trans:cis* de los isómeros del 2-(2-aminofenil)bicyclopropano de aproximadamente 2:1.

20 Por consiguiente, otro objetivo de la presente invención consiste en obtener un proceso para la preparación de 2-(2-aminofenil)bicyclopropanos con una proporción significativamente más elevada de isómeros *trans*.

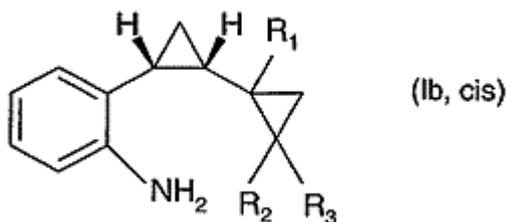
El proceso de acuerdo con la invención permite producir compuestos de fórmula I



25 donde R_1 , R_2 y R_3 son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o metilo y donde la proporción de compuestos de fórmula Ia (*trans*)



30 frente a compuestos de fórmula Ib (*cis*)



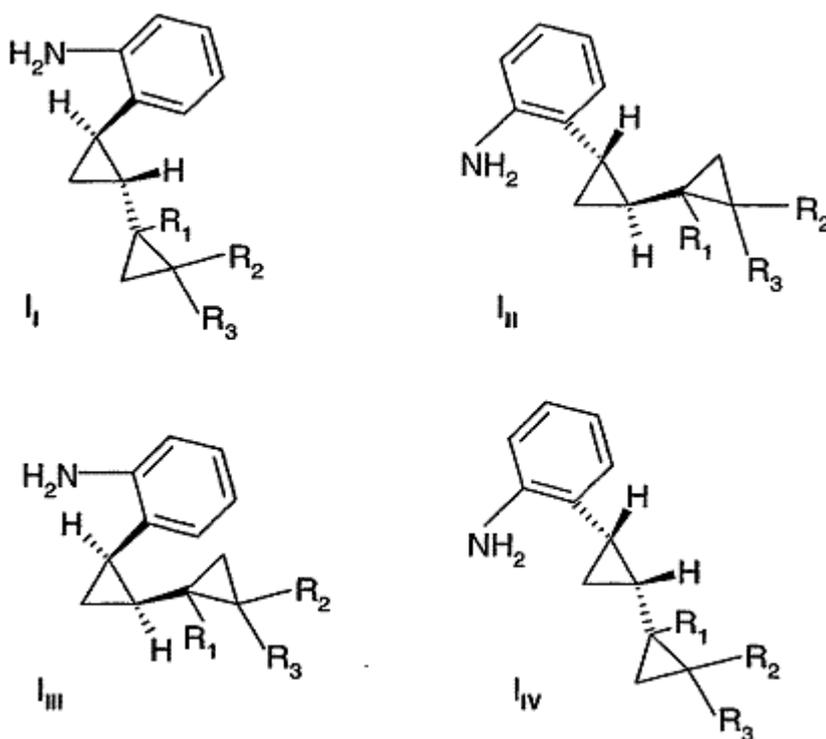
es superior a 2:1.

5 Los grupos alquilo de las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo, y sus isómeros ramificados.

En el contexto de halofenilo, halógeno equivale generalmente a flúor, cloro, bromo o yodo.

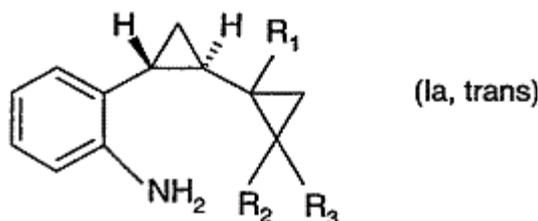
10 Los grupos fluoroalquilo con una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoroprop-2-ilo, pentafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo o heptafluoro-*n*-propilo; los grupos fluoroalquilo son preferentemente triclorometilo, fluorometilo, diclorofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluorometilo o heptafluoro-*n*-propilo.

15 Los compuestos de fórmula I presentan varias formas estereoisoméricas, las cuales se representan mediante las fórmulas I_I, I_{II}, I_{III} y I_{IV}:



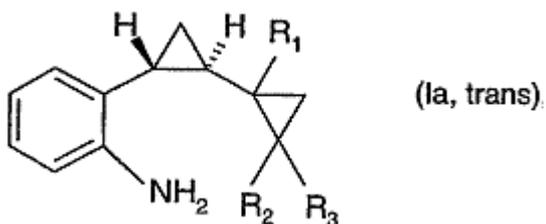
20 El proceso de acuerdo con la invención incluye la preparación de estas formas estereoisoméricas de fórmulas I_I, I_{II}, I_{III} y I_{IV}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y la preparación de mezclas de estas formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

25 En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula Ia (*trans*)



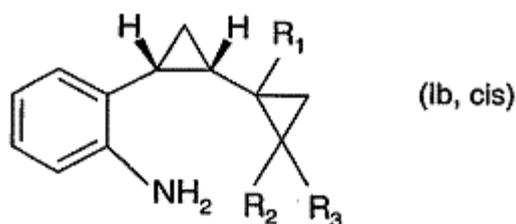
30 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula I_I, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; compuestos de fórmula I_{II}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; o una mezcla, en cualquier proporción, de compuestos de fórmula I_I, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula I_{II}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula Ia (*trans*)



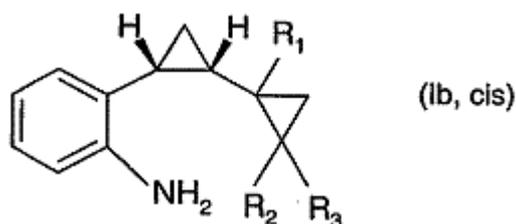
5 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son preferentemente una mezcla racémica de compuestos de fórmula I_i, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula I_{ii}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

10 En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula Ib (*cis*)



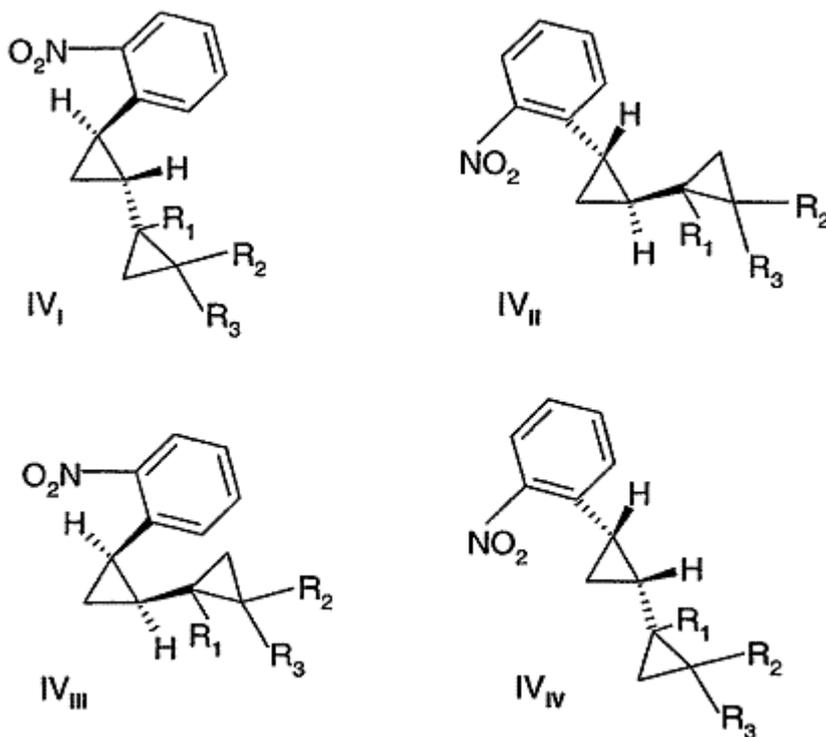
15 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula I_{iii}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; compuestos de fórmula I_{iv}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; o una mezcla, en cualquier proporción, de compuestos de fórmula I_{iii}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula I_{iv}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

20 En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula Ib (*cis*)



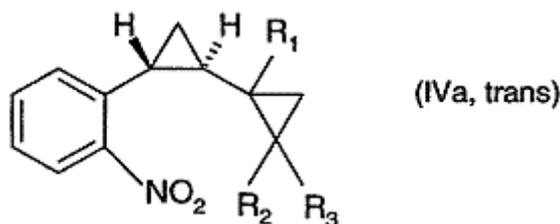
25 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son preferentemente una mezcla racémica de compuestos de fórmula I_{iii}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula I_{iv}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

Los compuestos de fórmula IV presentan varias formas estereoisoméricas, las cuales se representan mediante las formulas IV_i, IV_{ii}, IV_{iii} y IV_{iv}:



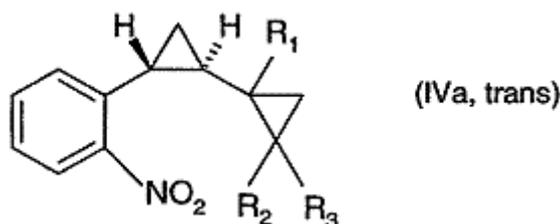
5 El proceso de acuerdo con la invención incluye la preparación de estas formas estereoisoméricas de fórmulas IV_I, IV_{II}, IV_{III} y IV_{IV}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y la preparación de mezclas de estas formas estereoisoméricas en cualquier proporción.

En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula IVa (*trans*)



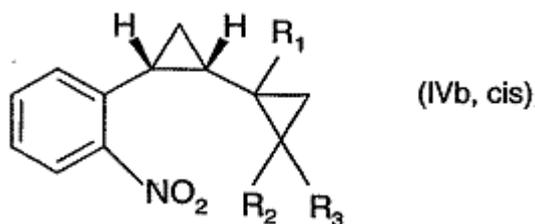
10 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula IV_I, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; compuestos de fórmula IV_{II}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; o una mezcla, en cualquier proporción, de compuestos de fórmula IV_I, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula IV_{II}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

15 En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula IVa (*trans*)



20 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, son preferentemente una mezcla racémica de compuestos de fórmula IV_I, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula IV_{II}, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I.

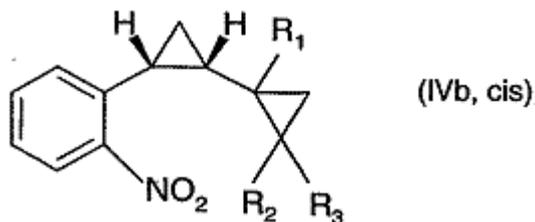
En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula IVb (*cis*)



5 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula IV_{III}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I; compuestos de fórmula IV_{IV}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I; o una mezcla, en cualquier proporción, de compuestos de fórmula IV_{III}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula IV_{IV}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I.

10

En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que los compuestos de fórmula IVb (*cis*)



15 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, son preferentemente una mezcla racémica de compuestos de fórmula IV_{III}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula IV_{IV}, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I.

20 En el contexto de la presente invención, se sobreentenderá que una "mezcla racémica" de dos enantiómeros es una mezcla de los dos enantiómeros con una proporción sustancialmente igual a 1:1.

El proceso de acuerdo con la invención es adecuado especialmente para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R_2 y R_3 son hidrógeno.

25 El proceso de acuerdo con la invención es adecuado más especialmente para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno.

El proceso de acuerdo con la invención es adecuado más especialmente para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R_1 es metilo y R_2 y R_3 son hidrógeno.

30

Paso a) del proceso:

En una realización (a1) del proceso de acuerdo con la invención, el Paso a) del proceso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con dibromuro de trifenilfosfina o dicloruro de trifenilfosfina.

35

En esta realización, el dibromuro de trifenilfosfina o el dicloruro de trifenilfosfina se añade directamente a los compuestos de fórmula II, o bien el dibromuro de trifenilfosfina o el dicloruro de trifenilfosfina se genera *in situ* en la mezcla de reacción mediante la adición de bromo o cloro en presencia de trifenilfosfina.

40 Las cantidades adecuadas de dibromuro de trifenilfosfina o dicloruro de trifenilfosfina para esta reacción oscilan, por ejemplo, de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 1.5 equivalentes.

Cuando el dibromuro de trifenilfosfina o el dicloruro de trifenilfosfina se genera *in situ*, es adecuada una cantidad, por ejemplo, de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 1.5 equivalentes, de bromo o cloro. Las cantidades adecuadas de trifenilfosfina para esta variedad de la reacción oscilan, por ejemplo, de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 1.5 equivalentes.

45

En esta realización, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, o CH_3CN y mezclas de estos; se prefiere CH_3CN .

50

Las temperaturas oscilan generalmente de -20 °C a 80 °C, siendo preferido un intervalo de -20 °C a 25 °C; se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

5 El tiempo de reacción para esta reacción oscila generalmente de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 18 horas.

En una realización adicional (a2) del proceso de acuerdo con la invención, en el Paso a) del proceso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en presencia de una base, con RSO₂Cl, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, especialmente alquilo C₁-C₄, más especialmente metilo.

10 Para esta reacción, las cantidades adecuadas de RSO₂Cl, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, oscilan, por ejemplo, de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 1.2 equivalentes.

15 Las bases adecuadas son, por ejemplo, aminas terciarias tales como trialkilaminas, p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina (base de Hünig), tri-*n*-butilamina, *N,N*-dimetilaminilina o *N*-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como carbonatos, p. ej., K₂CO₃ o Na₂CO₃, o hidróxidos, p. ej., NaOH o KOH, dando preferencia a las trialkilaminas y dando especial preferencia a la trietilamina.

20 Las cantidades adecuadas de base para esta reacción oscilan, por ejemplo de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1 a 1.3 equivalentes.

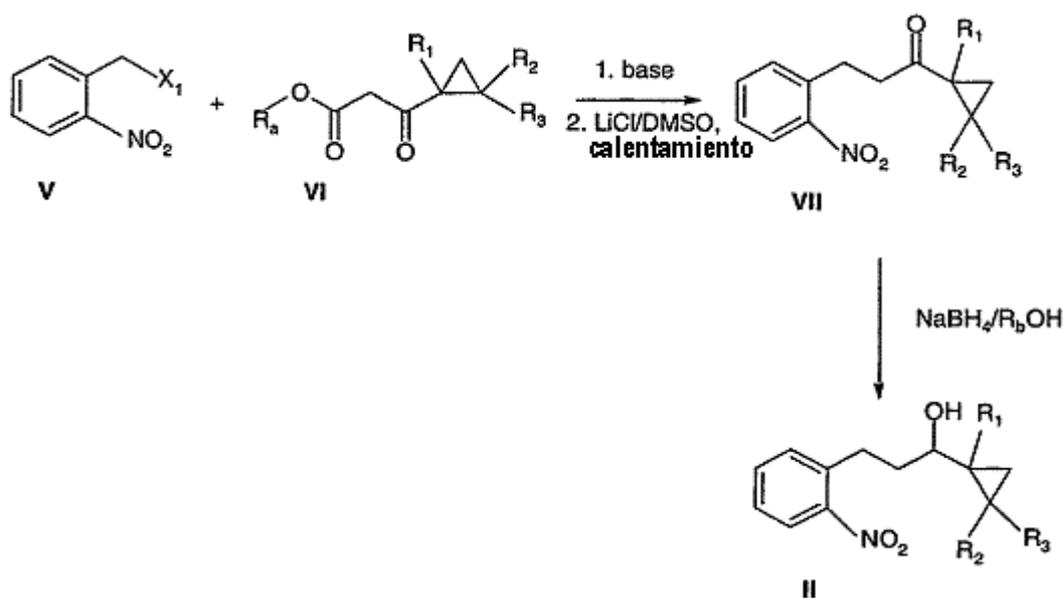
25 La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, diclorometano, piridina o éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano y mezclas de estos, dando preferencia al diclorometano o la piridina y dando especial preferencia al diclorometano.

30 Las temperaturas generalmente oscilan de -20 °C a 80 °C, siendo preferido un intervalo de -20 °C a 25 °C; se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción para esta reacción oscila generalmente de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 18 horas.

35 Los compuestos de partida de fórmula II, en los que R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción (remítase al Esquema 2):

Esquema 2:



40 Los compuestos de fórmula V, donde X₁ es cloro o bromo, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula VI, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I y R_a es alquilo C₁-C₆, en una secuencia de reacción de dos pasos para formar los compuestos de fórmula VII, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I. En el primer paso de reacción, los compuestos de fórmula V se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula VI en

condiciones básicas, por ejemplo, las obtenidas mediante la adición de NaH, NaOH o K₂CO₃. Después de aislar el producto crudo, se calienta en sulfóxido de dimetilo (DMSO) en presencia de LiCl en el segundo paso de reacción. Los compuestos resultantes de fórmula VII se pueden hacer reaccionar para formar compuestos de fórmula II mediante la adición de borohidruro de sodio en un disolvente prótico R_bOH, donde R_b es alquilo C₁-C₆ tal como, por ejemplo, isopropanol.

Los compuestos de fórmula V, donde X₁ es cloro o bromo, son conocidos y se pueden obtener a partir de proveedores comerciales.

Algunos de los compuestos de fórmula VI, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I y R_a es alquilo C₁-C₆, son conocidos y se pueden obtener a partir de proveedores comerciales. Los demás compuestos de fórmula VI, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I y R_a es alquilo C₁-C₆, se pueden preparar de forma análoga a procesos de preparación tales como los descritos, por ejemplo, en *Journal of Organic Chemistry* 68(1), 27-34 (2003) y en *Organic Preparations and Procedures International* 10(5), 221-224 (1978).

Paso b) del proceso:

Las bases adecuadas para el Paso b) del proceso son, por ejemplo, bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como, por ejemplo, aminas terciarias tales como trialquilaminas, p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina (Base de Hünig), o tri-*n*-butilamina, *N,N*-dimetilanilina o *N*-metilmorfolina, piperidina, pirrolidina, alcoholatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, alcoholatos de litio, sodio o potasio, especialmente metanolatos, etanolatos o butanolatos, o bases inorgánicas tales como hidróxidos, p. ej., NaOH o KOH, o hidruros tales como, por ejemplo, NaH.

Se da preferencia a las bases que son hidróxidos, especialmente KOH, hidruros, especialmente NaH, o alcoholatos de metales alcalinos, especialmente *tert*-butanolato de potasio.

Las cantidades adecuadas de base para esta reacción oscilan, por ejemplo de 1 a 3 equivalentes, especialmente de 1.1 a 1.8 equivalentes.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, y también mezclas de estos; se prefiere especialmente sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida.

Las temperaturas generalmente oscilan de 0 °C a 80 °C, siendo preferido un intervalo de 0 °C a 25 °C; se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción para esta reacción oscila generalmente de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 18 horas.

Paso c) del proceso:

Un agente reductor adecuado para el Paso c) del proceso es, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico.

Las cantidades adecuadas de agente reductor para esta reacción oscilan, por ejemplo, de 1 a 5 equivalentes, especialmente de 1 a 1.3 equivalentes.

Los catalizadores metálicos adecuados son, por ejemplo, catalizadores de platino tales como, por ejemplo, catalizadores de platino sobre carbón; catalizadores de paladio o catalizadores de rodio, dando especial preferencia a los catalizadores de platino.

Las cantidades adecuadas de catalizador metálico para esta reacción son, por ejemplo, de 0.001 a 0.5 equivalentes, especialmente de 0.01 a 0.1 equivalentes.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, éter *tert*-butil metílico, dioxano o tolueno, y mezclas de estos. Se da especial preferencia al etanol o al metanol.

Las temperaturas generalmente oscilan de 0 °C a 80 °C, siendo preferido un intervalo de 0 °C a 25 °C; se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción para esta reacción oscila generalmente de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 6 horas.

Si se seleccionan las condiciones de reacción adecuadas, el compuesto de fórmula III obtenido en el Paso de reacción a) se puede hacer reaccionar para obtener un compuesto de fórmula IV directamente, sin aislar los intermedios. Este procedimiento de reacción representa una ventaja particular del proceso de acuerdo con la invención.

El proceso de acuerdo con la invención resulta adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I, donde R₁, R₂ y R₃ son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o metilo, muy especialmente mediante

- 5
- 10 a) la reacción de un compuesto de fórmula II, donde R₁, R₂ y R₃ son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o metilo, con RSO₂Cl, donde R es alquilo C₁-C₄, en presencia de trietilamina a una temperatura comprendida en el intervalo de -20 °C a 25 °C, empleando diclorometano como disolvente, para formar un compuesto de fórmula III, donde X es OSO₂(alquilo C₁-C₄) y R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; y
- 15 b) la reacción de este compuesto en presencia de una base seleccionada entre KOH, NaH y *tert*-butanolato de potasio, a una temperatura comprendida en el intervalo de -20 °C a 25 °C, empleando un disolvente seleccionado entre sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida, para formar un compuesto de fórmula IV, donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; y
- 20 c) la conversión de este compuesto en un compuesto de fórmula I en presencia de hidrógeno y un catalizador de platino, a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 °C a 25 °C, empleando etanol como disolvente.

Para esta realización preferida, existen compuestos especialmente adecuados de fórmula I en los que R₂ y R₃ son hidrógeno.

Para esta realización preferida, existen compuestos muy especialmente adecuados de fórmula I en los que R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo P1: Preparación de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

35 Se enfría una mezcla de 0.5 g de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propan-1-ol (2.26 mmol), 0.26 g de trietilamina (2.6 mmol) y 12 ml de diclorometano hasta una temperatura de 5 °C y se añaden gota a gota 0.28 g de cloruro de ácido metanosulfónico disueltos en 3 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua-hielo, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en forma de un producto crudo, el cual se emplea directamente en la ciclación.

40 Se disuelve el metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en 15 ml de sulfóxido de dimetilo, se añaden 0.17 g de hidróxido de potasio (2.48 mmol) y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:15). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.28 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (61% del rendimiento teórico) en forma de un líquido marrón (proporción *trans:cis* de 4.5:1). ¹H-RMN de *trans*-2-(2-nitrofenil)biciclopropano (CDCl₃ - ppm): 0.17/m/1H, 0.19/m/1H, 0.42/m/1H, 0.48/m/1H, 0.83/m/1H, 0.84/m/1H, 0.99/m/1H, 1.13/m/1H, 2.17/m/1H, 7.10/dd/1H, 7.25/m/1H, 7.45/m/1H, 7.78/dd/1H; ¹H-RMN de *cis*-2-(2-nitrofenil)biciclopropano (CDCl₃ - ppm): -0.09/m/1H, 0.02/m/1H, 0.06/m/1H, 0.27/m/1H, 0.71/m/1H, 0.85/m/1H, 0.98/m/1H, 1.10/m/1H, 2.53/m/1H, 7.35/m/1H, 7.45/m/1H, 7.52/m/1H, 7.92/dd/1H.

Ejemplo P2: Preparación de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

55 Se enfría una mezcla de 0.5 g de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propan-1-ol (2.26 mmol), 0.26 g de trietilamina (2.6 mmol) y 12 ml de diclorometano hasta una temperatura de 5 °C y se añaden gota a gota 0.28 g de cloruro de ácido metanosulfónico disueltos en 3 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua-hielo, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en forma de un producto crudo, el cual se emplea directamente en la ciclación.

60 Se disuelve el metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en 15 ml de dimetilformamida, se añaden 0.21 g de hidróxido de potasio (3.2 mmol) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra

por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:15). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.28 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (61% del rendimiento teórico) en forma de un líquido marrón (proporción *trans:cis* de 4.4:1).

5 Ejemplo P3: Preparación de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

Se enfría una mezcla de 2.21 g de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propan-1-ol (10 mmol), 1.21 g de trietilamina (12 mmol) y 20 ml de diclorometano hasta una temperatura de 5 °C y se añaden gota a gota 1.26 g de cloruro de ácido metanosulfónico (11 mmol) disueltos en 5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua-hielo, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en forma de un producto crudo, el cual se emplea directamente en la ciclación.

15 Se añaden 0.48 g de hidruro de sodio (12 mmol) a 10 ml de sulfóxido de dimetilo y se añade una solución constituida por el metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo y 15 ml de DMSO. A continuación, se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:15). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.28 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (64% del rendimiento teórico) en forma de un líquido marrón (proporción *trans:cis* de 4.1:1).

20 Ejemplo P4: Preparación de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

25 Se enfría una mezcla de 0.5 g de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propan-1-ol (2.26 mmol), 0.26 g de trietilamina (2.6 mmol) y 12 ml de diclorometano hasta una temperatura de 5 °C y se añaden gota a gota 0.28 g de cloruro de ácido metanosulfónico disueltos en 3 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua-hielo, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtiene metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en forma de un producto crudo, el cual se emplea directamente en la ciclación.

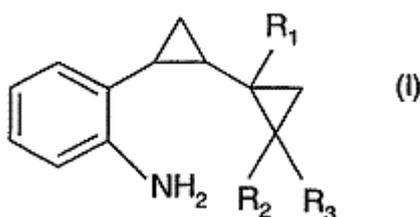
30 Se disuelve el metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo en 15 ml de sulfóxido de dimetilo, se añaden 0.28 g de *tert*-butanolato de potasio (2.48 mmol) y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:15). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.3 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (65% del rendimiento teórico) en forma de un líquido marrón (proporción *trans:cis* de 4.7:1).

35 Ejemplo P5: Preparación de 2-(2-aminofenil)biciclopropano:

40 En un reactor de hidrogenación, 1 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (4.9 mmol, proporción *trans:cis* de 4.1:1) disuelto en 20 ml de etanol se hidrogena a temperatura ambiente empleando 0.1 g de catalizador de platino sobre carbón al 5%. Después de 2.5 horas y después de que un 101% de la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para la reducción se haya consumido, se detiene la reacción. Tras la filtración de la mezcla de reacción, se elimina el disolvente mediante concentración por evaporación. Se obtienen 0.87 g de 2-(2-aminofenil)biciclopropano (100% del rendimiento teórico) en forma de un líquido marrón (proporción *trans:cis* de 4.4:1).

Los siguientes compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los ejemplos anteriores:

50 Tabla 1: Compuestos de fórmula I



Comp. N.º	R ₁	R ₂	R ₃
A1	H	H	H
A2	CH ₃	H	H
A3	H	CH ₃	H
A4	H	H	CH ₃
A5	CH ₃	CH ₃	H
A6	CH ₃	H	CH ₃
A7	H	CH ₃	CH ₃
A8	CH ₃	CH ₃	CH ₃

Los materiales de partida para el proceso de la presente invención se caracterizan por su facilidad de obtención y sus propiedades de manipulación satisfactorias y además tienen un precio razonable.

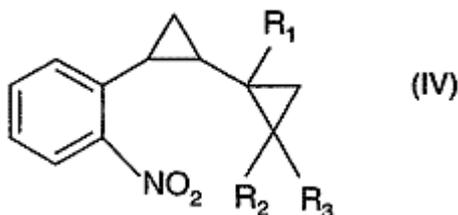
5 Otra ventaja del proceso consiste en que la proporción de los isómeros *trans* de fórmula Ia frente a los isómeros *cis* de fórmula Ib es significativamente superior a la descrita en la técnica anterior; en general, se obtienen proporciones *trans:cis* de los 2-(2-aminofenil)biciclopropanos preparados superiores a 3:1.

10 De acuerdo con el presente proceso, se pueden preparar compuestos de fórmula I de forma sencilla, de manera que la proporción de los compuestos de fórmula Ia (*trans*) frente a los compuestos de fórmula Ib (*cis*) sea de 3:1 a 5:1.

15 En el proceso de acuerdo con la invención, la proporción *trans/cis* de los productos finales del proceso, los 2-(2-aminofenil)biciclopropanos de fórmula I, viene determinada sustancialmente por la proporción *trans/cis* de los 2-(2-nitrofenil)biciclopropanos de fórmula IV formados cuando se lleva a cabo el Paso (b) del proceso. Una mayor proporción de *trans* permanece sustancialmente inalterada después de llevar a cabo el Paso (c) del proceso, que consiste en la reducción de los 2-(2-nitrofenil)biciclopropanos para formar los productos finales del proceso.

20 El proceso de acuerdo con la invención permite aumentar sustancialmente la proporción *trans* de los compuestos de fórmula I mediante un paso de reacción adicional, el cual es de fácil ejecución.

En esta realización especialmente preferida (bb) del proceso de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula IV obtenidos de acuerdo con el Paso (b) del proceso



25 donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, bb) se isomerizan en presencia de una base para formar compuestos de fórmula IV en los que la proporción de los compuestos de fórmula IVa (*trans*) frente a los compuestos de fórmula IVb (*cis*) es superior a 6:1. A continuación, estos compuestos se emplean en el Paso c) del proceso.

30 La mayor proporción de *trans* permanece sustancialmente inalterada después de llevar a cabo el Paso (c) del proceso. Por consiguiente, esta variante del proceso especialmente preferida proporciona compuestos de fórmula I en los que la proporción de compuestos de fórmula Ia (*trans*) frente a los compuestos de fórmula Ib (*cis*) es superior a 6:1.

Paso bb) del proceso:

Una base adecuada para el Paso bb) del proceso es, por ejemplo, KOH o un alcoholato de un metal alcalino o de un

metal alcalinotérreo tal como, por ejemplo, un alcoholato de litio, sodio o potasio, especialmente un metanolato, etanolato o butanolato. Se da especial preferencia al KOH o al *tert*-butanolato de potasio, y se da una preferencia muy especial al *tert*-butanolato de potasio.

- 5 Las cantidades adecuadas de base para esta reacción oscilan, por ejemplo, de 0.3 a 3 equivalentes, especialmente de 0.5 a 1.2 equivalentes.

10 La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida; dimetoxietano; dioxano o dimetilformamida, y también mezclas de estos; se prefiere especialmente el tetrahidrofurano.

15 En una realización a la cual se da una preferencia muy especial, la reacción se lleva a cabo empleando *tert*-butanolato de potasio como base y empleando tetrahidrofurano como disolvente.

En otra realización a la cual se da una preferencia muy especial, la reacción se lleva a cabo empleando KOH como base y empleando sulfóxido de dimetilo como disolvente.

20 Las temperaturas generalmente oscilan de -20 °C a 80 °C, siendo preferido un intervalo de -20 °C a 25 °C; se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción para esta reacción oscila generalmente de 0.5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

25 Se da especial preferencia al hecho de llevar a cabo la reacción en atmósfera de nitrógeno.

Si se seleccionan las condiciones de reacción adecuadas, el compuesto de fórmula IV obtenido en el Paso de reacción b) se puede isomerizar directamente, sin aislar los intermedios, para formar un compuesto de fórmula IV en el que la proporción de los compuestos de fórmula IVa (*trans*) frente a los compuestos de fórmula IVb (*cis*) sea superior a 6:1 (método "de un solo recipiente"). Este procedimiento de reacción representa una ventaja particular de la realización especialmente preferida (bb) del proceso de acuerdo con la invención.

30 Cuando la realización especialmente preferida (bb) del proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo como un método "de un solo recipiente", el disolvente empleado es más especialmente sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida.

35 La realización especialmente preferida (bb) descrita anteriormente del proceso de acuerdo con la invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos:

40 Ejemplo P6: Isomerización de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.5 g de *tert*-butanolato de potasio (4.4 mmol) a una solución de 3 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (14.7 mmol, proporción *trans:cis* de 3.7:1) en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:10). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 2.35 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (91% del rendimiento teórico) en forma de un líquido amarillento (proporción *trans:cis* de 6.4:1).

50 Ejemplo P7: Isomerización de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano:

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 1.82 g de *tert*-butanolato de potasio (16.1 mmol) a una solución de 3 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (14.7 mmol, proporción *trans:cis* de 3.7:1) en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita durante 0.5 horas a -20 °C. Se añade agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:10). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 2.19 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (73% del rendimiento teórico) en forma de un líquido amarillento (proporción *trans:cis* de 14.3:1).

60 Ejemplo P8: Preparación e isomerización de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (método "de un solo recipiente"):

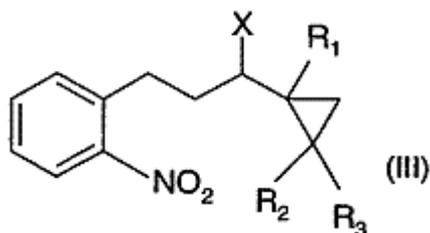
Se disuelven 1.18 g de metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo (3.94 mmol) en 40 ml de dimetilformamida, se añaden 0.91 g de *tert*-butanolato de potasio (97%, 7.88 mmol) y se agita durante 1 hora a

temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añade agua a la mezcla de reacción. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:2). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.68 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (85% del rendimiento teórico) en forma de un líquido de color naranja (proporción *trans:cis* de 6.5:1).

Ejemplo P9: Preparación e isomerización de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (método "de un solo recipiente"):

Se disuelven 1.06 g de metanosulfonato de 1-ciclopropil-3-(2-nitrofenil)propilo (3.54 mmol) en 20 ml de sulfóxido de dimetilo, se añaden 1.05 g de *tert*-butanolato de potasio (97%, 10.62 mmol) y se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añade agua a la mezcla de reacción. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se lleva a cabo una cromatografía en gel de sílice para eliminar los productos secundarios (eluyente: acetato de etilo / hexano 1:10). Después de eliminar el eluyente, se obtienen 0.68 g de 2-(2-nitrofenil)biciclopropano (67% del rendimiento teórico) en forma de un líquido de color naranja (proporción *trans:cis* de 7.7:1).

Los compuestos de fórmula III



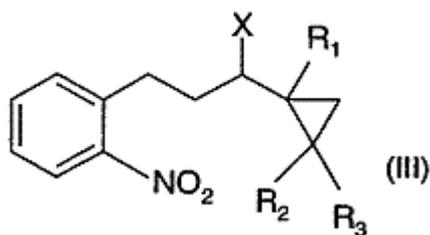
donde X es bromo, cloro o OSO_2R , donde R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, son intermedios valiosos para la preparación de los compuestos de fórmula I y se desarrollaron específicamente para el presente proceso de acuerdo con la invención. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a estos compuestos.

Los compuestos de fórmula III en los que X es OSO_2CH_3 son especialmente valiosos para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Un intermedio especialmente adecuado para la preparación de los compuestos de fórmula I es el compuesto de fórmula III en el que X es OSO_2CH_3 y R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno.

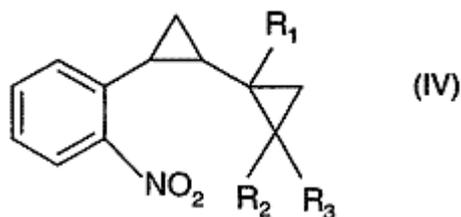
En la siguiente tabla, se enumeran los compuestos preferidos de fórmula III. En la siguiente tabla, "Ph" se refiere a fenilo.

Tabla 2: Compuestos de fórmula III

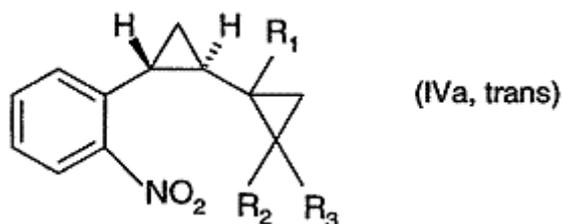


Comp. N.º	R ₁	R ₂	R ₃	X
Z1.01	H	H	H	OSO ₂ CH ₃
Z1.02	CH ₃	H	H	OSO ₂ CH ₃
Z1.03	H	CH ₃	H	OSO ₂ CH ₃
Z1.04	H	H	CH ₃	OSO ₂ CH ₃
Z1.05	CH ₃	CH ₃	H	OSO ₂ CH ₃
Z1.06	CH ₃	H	CH ₃	OSO ₂ CH ₃
Z1.07	H	CH ₃	CH ₃	OSO ₂ CH ₃
Z1.08	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OSO ₂ CH ₃
Z1.09	H	H	H	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.10	CH ₃	H	H	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.11	H	CH ₃	H	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.12	H	H	CH ₃	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.13	CH ₃	CH ₃	H	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.14	CH ₃	H	CH ₃	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.15	H	CH ₃	CH ₃	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.16	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OSO ₂ CH ₂ Ph
Z1.17	H	H	H	Br
Z1.18	CH ₃	H	H	Br
Z1.19	H	CH ₃	H	Br
Z1.20	H	H	CH ₃	Br
Z1.21	CH ₃	CH ₃	H	Br
Z1.22	CH ₃	H	CH ₃	Br
Z1.23	H	CH ₃	CH ₃	Br
Z1.24	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
Z1.25	H	H	H	Cl
Z1.26	CH ₃	H	H	Cl
Z1.27	H	CH ₃	H	Cl
Z1.28	H	H	CH ₃	Cl
Z1.29	CH ₃	CH ₃	H	Cl
Z1.30	CH ₃	H	CH ₃	Cl
Z1.31	H	CH ₃	CH ₃	Cl
Z1.32	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl

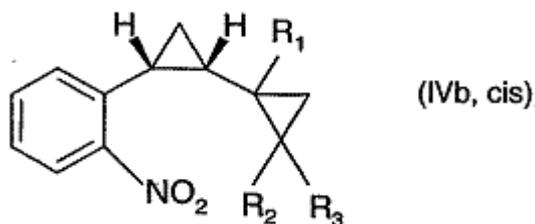
Los compuestos de fórmula IV



5 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, y donde la proporción de los compuestos de fórmula IVa (*trans*)



10 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, frente a los compuestos de fórmula IVb (*cis*)



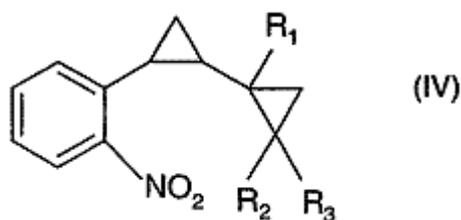
15 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, oscila de 2:1 a 20:1, son intermedios valiosos para la preparación de los compuestos de fórmula I y se desarrollaron específicamente para el presente proceso de acuerdo con la invención. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a estos compuestos.

20 Son especialmente valiosos para la preparación de los compuestos de fórmula I aquellos compuestos de fórmula IV en los que la proporción de los compuestos de fórmula IVa (*trans*) frente a los compuestos de fórmula IVb (*cis*) oscila de 6:1 a 20:1, especialmente de 6:1 a 15:1.

25 Son especialmente adecuados como intermedios para la preparación de los compuestos de fórmula I aquellos compuestos de fórmula IV en los que R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno.

En la siguiente tabla, se enumeran los compuestos preferidos de fórmula IV:

Tabla 3: Compuestos de fórmula IV



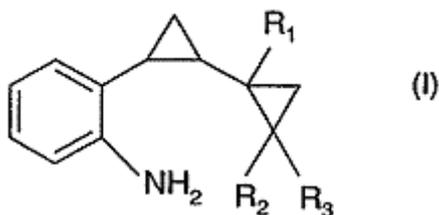
30

Comp. N.º	R ₁	R ₂	R ₃
Z1.1	H	H	H
Z1.2	CH ₃	H	H
Z1.3	H	CH ₃	H
Z1.4	H	H	CH ₃
Z1.5	CH ₃	CH ₃	H
Z1.6	CH ₃	H	CH ₃
Z1.7	H	CH ₃	CH ₃
Z1.8	CH ₃	CH ₃	CH ₃

REIVINDICACIONES

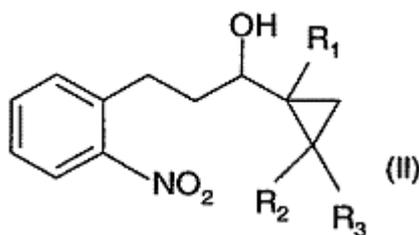
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I

5



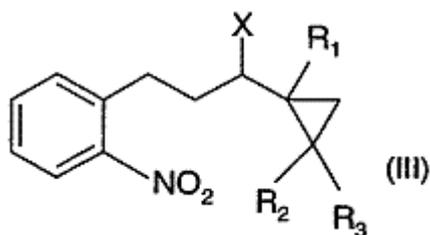
donde R₁, R₂ y R₃ son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o metilo, que comprende

10 a) la reacción de un compuesto de fórmula II



donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I, ya sea

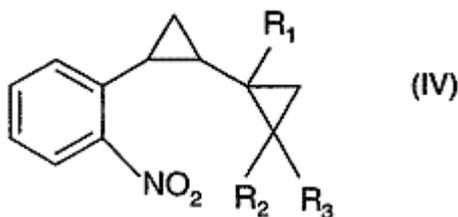
15 a1) con dibromuro de trifetilfosfina o dicloruro de trifetilfosfina, o
 a2) con RSO₂Cl, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula III



20

donde X es OSO₂R, donde R es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, bencilo, fenilo, nitrofenilo, halofenilo o alquilfenilo C₁-C₆, o es bromo o cloro, y R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; y

25 b) la reacción de este compuesto en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula IV



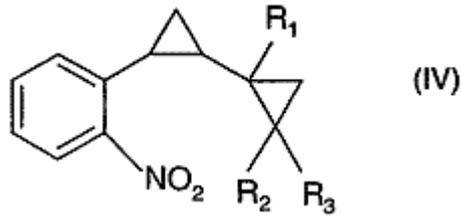
donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I; y

30

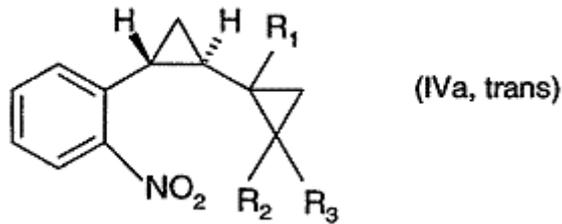
c) la conversión de este compuesto en presencia de un agente reductor en un compuesto de fórmula I.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, después de llevar a cabo el Paso b) del

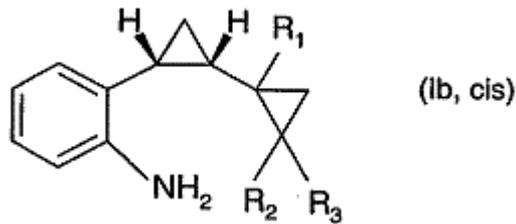
proceso y antes de llevar a cabo el Paso c) del proceso, la isomerización del compuesto de fórmula IV



- 5 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula IV en el que la proporción del compuesto de fórmula IVa (*trans*)

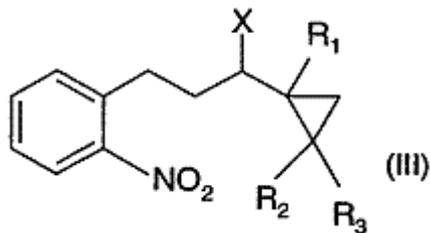


- 10 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, frente al compuesto de fórmula IVb (*cis*)



- 15 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, sea superior a 6:1.

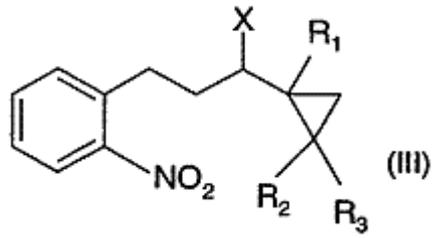
3. Un compuesto de fórmula III



- 20 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1 y X es como se define para la fórmula III en la reivindicación 1.

4. El uso de un compuesto de fórmula III

25



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1 y X es como se define para la fórmula III en la reivindicación 1, en la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.