

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 932**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07C 205/06 (2006.01)

C07C 211/45 (2006.01)

A01N 43/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2006 E 06805725 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1928838**

54 Título: **Procedimiento para la producción de amidas**

30 Prioridad:

16.09.2005 CH 152005
24.02.2006 CH 296062006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2013

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (50.0%)
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH y
SYNGENTA LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

TOBLER, HANS;
WALTER, HARALD;
EHRENFREUND, JOSEF;
CORSI, CAMILLA;
GIORDANO, FANNY;
ZELLER, MARTIN;
SEIFERT, GOTTFRIED;
SHAH, SHAILESH C.;
GEORGE, NEIL;
JONES, IAN y
BONNETT, PAUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 397 932 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

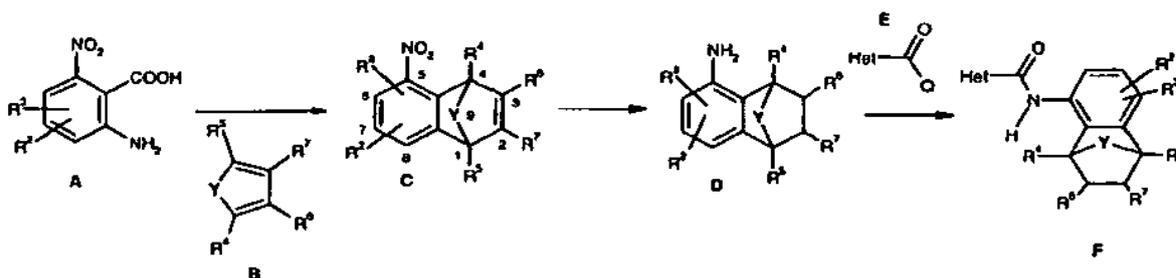
Procedimiento para la producción de amidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico, y también a nuevos intermedios para uso en tal procedimiento.

5 Las benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico, por ejemplo (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, son fungicidas valiosos, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 04/035589.

El documento WO 04/035589 describe un procedimiento para la preparación de benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico (véase el Esquema 1):

10 Esquema 1:

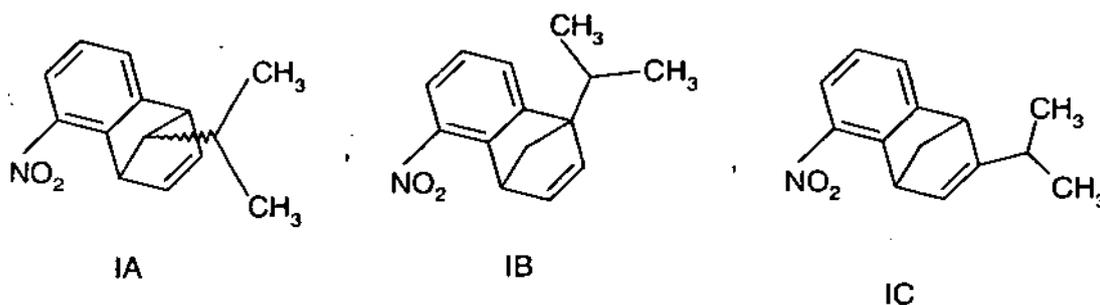


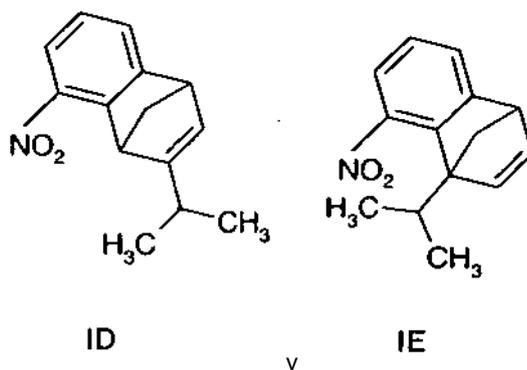
Según el documento WO 04/035589, un 3-nitro-desidrobenzeno generado, por ejemplo, a partir de ácidos 6-nitro-antranílicos de fórmula (A), en la que R^2 y R^3 pueden ser, *entre otros*, hidrógeno, se hace reaccionar en primer lugar en una reacción de Diels-Alder con un 1,4-dieno cíclico de fórmula (B), en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden ser, *entre otros*, hidrógeno e Y puede ser, *entre otros*, $-\text{CH}(\text{i})-\text{C}_3\text{H}_7-$, para formar un compuesto 5-nitro-benzonorbornadiénico de fórmula (C). La reducción catalítica subsiguiente en condiciones estándar (por ejemplo, Ra/Ni o Pd/C) en un disolvente (por ejemplo, metanol) reduce tanto el grupo nitró como el doble enlace endocíclico en la posición 2,3, y produce un 5-amino-benzonorborneno de fórmula (D). El 5-amino-benzonorborneno de fórmula (D) se puede hacer reaccionar entonces con un derivado de ácido de fórmula (E), en la que Het puede ser, *entre otros* un anillo pirazólico sustituido y Q es cloro, flúor, bromo o hidroxilo, en un disolvente (por ejemplo, diclorometano), para formar una benzonorbornen-5-il-amida del ácido pirazolil-4-carboxílico de fórmula (F).

La reacción con los compuestos de fórmula (E), en la que Q es cloro, flúor o bromo, tiene lugar, por ejemplo, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina).

25 Los compuestos de fórmula (F) también se pueden obtener haciendo reaccionar el 5-amino-benzonorborneno de fórmula (D) con un derivado de ácido de fórmula (E), en la que Het es como se define anteriormente y Q es hidroxilo, en presencia de un agente activante de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico) en presencia de 2 equivalentes de base.

30 En tal procedimiento de síntesis, en la preparación de benzonorbornen-5-il-amidas del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituidas en 9, se forma una pluralidad de regioisómeros. En la preparación, por ejemplo, de la benzonorbornen-5-il-amida del ácido pirazolil-4-carboxílico de fórmula (F) en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno e Y es $-\text{CH}(\text{i})-\text{C}_3\text{H}_7-$, se forman los siguientes cinco regioisómeros en la etapa de la reacción de Diels-Alder para formar el compuesto 5-nitro-benzonorbornadiénico de fórmula (C):





En el procedimiento de preparación descrito, el regioisómero 9-monosustituido (IA) se obtiene sólo con un bajo rendimiento.

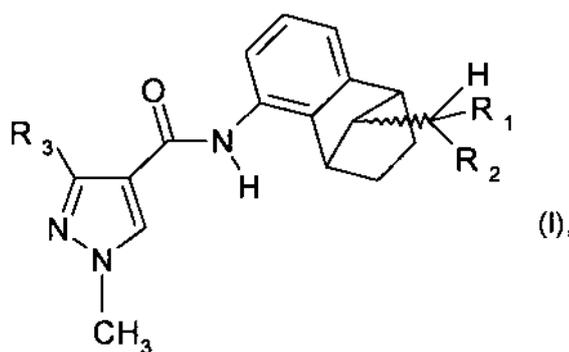
5 La separación de los regioisómeros y/o la separación de formas estereoisómeras se puede llevar a cabo en la etapa de los compuestos nitro-benzonorbornadiénicos de fórmula (C), de los 5-amino-benzonorbornenos de fórmula (D) o de las benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico de fórmula (F), y generalmente se efectúa usando métodos habituales, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, destilación fraccionada o usando métodos cromatográficos.

10 En vista del bajo rendimiento del regioisómero sustituido en 9, tal procedimiento de reacción no es adecuado para la preparación, especialmente a gran escala, de benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico sustituidas en 9 de fórmula (F).

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de benzonorbornen-5-ilamidas del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituidas en 9 que haga posible preparar esos compuestos de una manera económicamente ventajosa con rendimientos elevados y buena calidad.

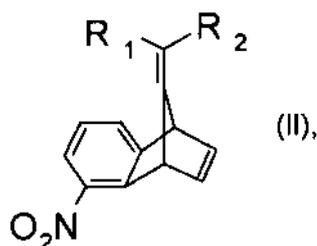
15 El documento WO 2004/018438 se refiere a derivados 1,2,3-triazólicos.

La presente invención se refiere en consecuencia a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I

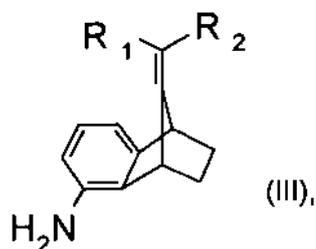


20 en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, y R₃ es CF₃ o CF₂H, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

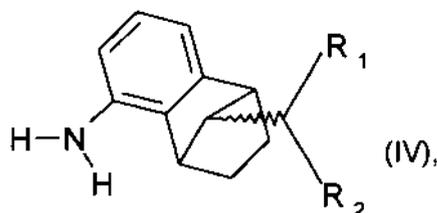


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



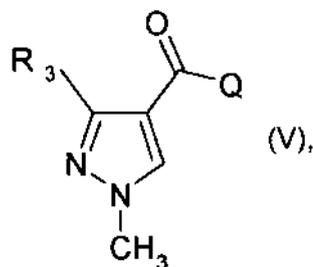
en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

- 5 b) hacer reaccionar ese compuesto con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

- c) convertir ese compuesto en el compuesto de fórmula I mediante reacción con un compuesto de fórmula V



10

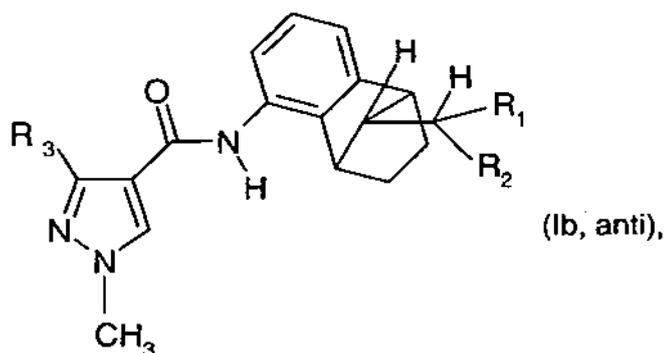
en la que Q es cloro, flúor, bromo, yodo, hidroxilo o alcoxi de C_1 - C_6 , y R_3 es como se define para la fórmula I.

Los grupos alquilo en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificados, y son, por ejemplo, metilo (CH_3), etilo (C_2H_5), n-propilo ($n-C_3H_7$), isopropilo ($i-C_3H_7$), n-butilo ($n-C_4H_9$), sec-butilo ($sec-C_4H_9$), isobutilo ($i-C_4H_9$), *terc*-butilo (*terc*- C_4H_9) y pentilo, así como también los isómeros ramificados de los mismos.

15

Los grupos alcoxi en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificados, y son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi, y también los isómeros ramificados de pentiloxi y hexiloxi.

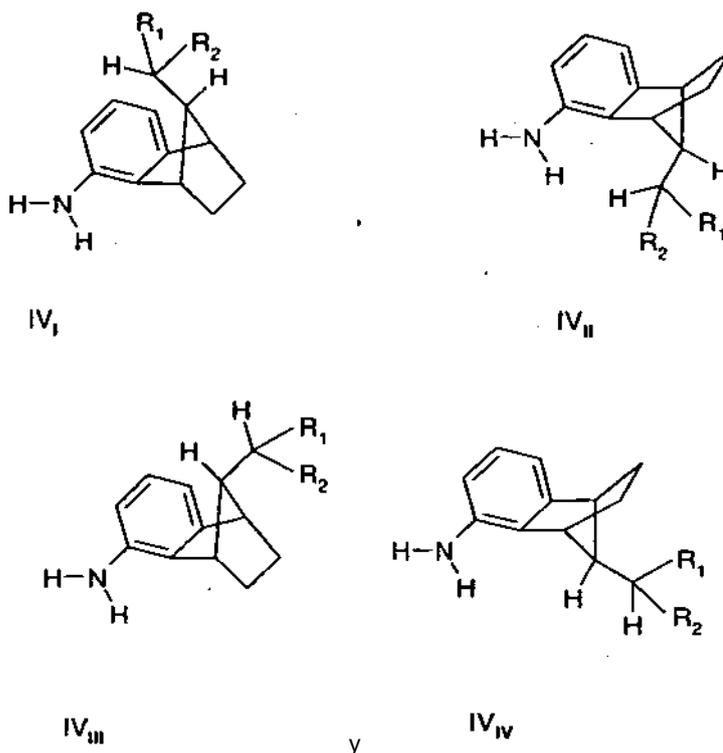
Los benzonorbornenos del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituídos en 9 de fórmula I son moléculas quirales, y pueden aparecer en diversas formas estereoisómeras. Se muestran como enantiómeros de fórmulas I_I, I_{II}, I_{III} e I_{IV}:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula I_{III}; compuestos de fórmula I_{IV}; o una mezcla, en cualquier relación, de compuestos de fórmula I_{III} y compuestos de fórmula I_{IV}.

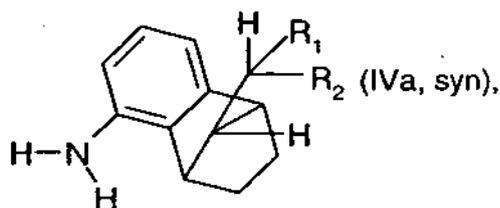
5 En el contexto de la presente invención, se entiende que los compuestos de fórmula Ib (anti) son, preferiblemente, una mezcla racémica de compuestos de fórmula I_{III} y compuestos de fórmula I_{IV}.

Los compuestos de fórmula IV pueden aparecer en diversas formas estereoisómeras, que se representan mediante las fórmulas IV_I, IV_{II}, IV_{III} e IV_{IV}:



10 en las que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I. El procedimiento según la invención incluye la preparación de esas formas estereoisómeras de fórmulas IV_I, IV_{II}, IV_{III} e IV_{IV} y la preparación de mezclas de esas formas estereoisómeras en cualquier relación.

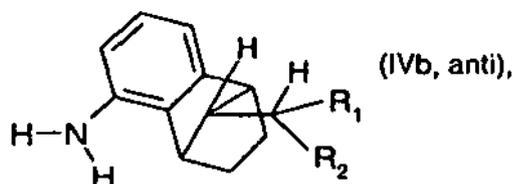
En el contexto de la presente invención, se entiende que los compuestos de fórmula IVa (syn)



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, son compuestos de fórmula IV_I; compuestos de fórmula IV_{II}; o una mezcla, en cualquier relación, de compuestos de fórmula IV_I y compuestos de fórmula IV_{II}.

5 En el contexto de la presente invención, se entiende que los compuestos de fórmula IVa (syn) son, preferiblemente, una mezcla racémica de compuestos de fórmula IV_I y compuestos de fórmula IV_{II}.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los compuestos de fórmula IVb (anti)



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

10 En el contexto de la presente invención, se entiende que los compuestos de fórmula IVb (anti) son, preferiblemente, una mezcla racémica de compuestos de fórmula IV_{III} y compuestos de fórmula IV_{IV}.

En el contexto de la presente invención, se entiende que una "mezcla racémica" de dos enantiómeros es una mezcla de los dos enantiómeros en una relación sustancialmente igual a 1:1.

15 El procedimiento según la invención es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R_1 y R_2 son metilo.

El procedimiento según la invención es muy especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R_1 y R_2 son metilo y R_3 es CF_2H .

En el procedimiento según la invención, se da preferencia al uso de compuestos de fórmula II en la que R_1 y R_2 son metilo.

20 En el procedimiento según la invención, se da preferencia al uso de compuestos de fórmula III en la que R_1 y R_2 son metilo.

En el procedimiento según la invención, se da preferencia al uso de compuestos de fórmula IV en la que R_1 y R_2 son metilo.

Etapa a) del Procedimiento:

25 En una realización de la presente invención, en la Etapa a) del Procedimiento se usa un único agente reductor.

Un agente reductor adecuado para la Etapa a) del Procedimiento es, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico.

Las cantidades adecuadas de agente reductor para uso en la Etapa a) del Procedimiento en esa realización de la invención son, por ejemplo, hasta 4 equivalentes, dándose preferencia a 4 equivalentes para esa reacción.

30 La Etapa a) del Procedimiento se lleva a cabo en una vasija cerrada.

En una realización del procedimiento según la invención en la que la Etapa a) del Procedimiento se lleva a cabo en una vasija cerrada, se introduce por ejemplo un exceso de hidrógeno en la mezcla de reacción en la que ya está presente el catalizador metálico. El consumo de hidrógeno se monitoriza entonces durante el transcurso del tiempo de reacción. En esa realización del procedimiento según la invención, la reacción se detiene preferiblemente cuando se ha consumido la cantidad deseada de hidrógeno.

35

5 Los catalizadores metálicos adecuados son, por ejemplo, catalizadores de platino, tales como, por ejemplo, catalizadores de platino/carbón o PtO₂; catalizadores de paladio, tales como, por ejemplo, Pd/C; catalizadores de rodio, tales como, por ejemplo, Rh/C, Rh/Al₂O₃ o Rh₂O₃; catalizadores de níquel, tales como, por ejemplo, níquel Raney; o catalizadores de iridio, tales como, por ejemplo, Ir(COD)Py(Pcy); y sus mezclas. Se da preferencia a catalizadores de platino, catalizadores de paladio, catalizadores de rodio o catalizadores de níquel; se da especial preferencia a catalizadores de paladio, catalizadores de rodio o catalizadores de níquel; y se da una preferencia muy especial a Pd/C, Rh/C o níquel Raney.

Las cantidades adecuadas de catalizador metálico para esa reacción son, por ejemplo, de 0,001 hasta 0,5 equivalentes, especialmente de 0,01 hasta 0,1 equivalentes.

10 Esa reacción se lleva a cabo preferiblemente 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, *tert*-butil metil éter, dioxano, tolueno o acetato de etilo, y sus mezclas. Se da preferencia especial a tetrahidrofurano o metanol.

15 Las temperaturas son generalmente de -40°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de -20°C a 50°C, y preferencia especial a un intervalo de 0°C a 30°C. En una realización, las temperaturas están en un intervalo de 20 a 30°C.

La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 6 bares, y dándose preferencia especial a la presión atmosférica.

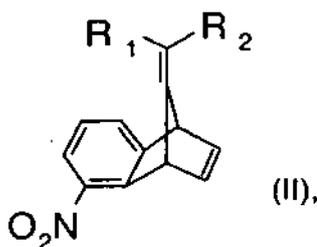
El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 60 horas, preferiblemente de 1 a 6 horas.

20 En una realización adicional de la presente invención (Variante a2 del Procedimiento), en la Etapa a) del Procedimiento se usa más de un agente reductor. Se da preferencia al uso de dos agentes reductores diferentes en subetapas sucesivas del procedimiento de reducción global. Los intermedios obtenidos en la primera subetapa se pueden aislar seleccionando condiciones de reacción adecuadas, y entonces se pueden usar en la segunda subetapa a fin de formar compuestos de fórmula III.

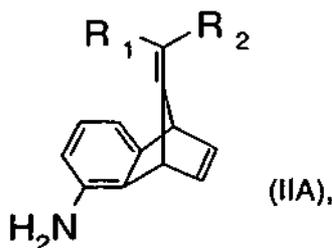
25 Variante (a2) del Procedimiento, primera subetapa:

Un agente reductor adecuado para la Variante (a2) del procedimiento, primera subetapa, es, por ejemplo, hierro, estaño o cinc elementales en presencia de un ácido. Un agente reductor al que se da especial preferencia es hierro elemental en presencia de un ácido.

30 En una realización de la Variante (a2) del Procedimiento, primera subetapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, con hierro elemental en presencia de un ácido para formar un compuesto de fórmula IIA



35 en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I. Los compuestos de fórmula IIA se pueden aislar seleccionando condiciones de reacción adecuadas, y después se usan en la segunda subetapa de la Variante (a2)

del Procedimiento.

Los compuestos de fórmula IIA también se pueden usar directamente en la segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento, sin aislarlos.

5 Las cantidades adecuadas de hierro para la primera subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento son, por ejemplo, al menos 5 equivalentes; preferiblemente, se usan de 5 a 10 equivalentes para esa reacción.

Los ácidos adecuados son, por ejemplo, ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico; o ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Se da preferencia a ácidos orgánicos, y se da preferencia especial a ácido acético.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol; o disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, *tert*-butil metil éter, dioxano, tolueno o acetato de etilo; y mezclas de los mismos; se prefieren especialmente los alcoholes.

Las temperaturas son generalmente de 0°C a 120°C, dándose preferencia a un intervalo de 0°C a 100°C, y especial preferencia a un intervalo de 20°C a 60°C. En una realización, las temperaturas están en un intervalo de 20 a 30°C.

15 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 60 horas, preferiblemente de 1 a 6 horas.

Variante (a2) del Procedimiento, segunda subetapa:

20 En la segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento, los compuestos formados en la primera subetapa se hacen reaccionar con un agente reductor adicional, que es diferente del agente reductor en la primera subetapa, para formar compuestos de fórmula III.

Los agentes reductores adecuados para la segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento son los agentes reductores mencionados en la Etapa a) del Procedimiento.

Las cantidades adecuadas de agente reductor para la segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento son, por ejemplo, hasta 2 equivalentes; preferiblemente, para esa reacción se usan 2 equivalentes.

25 La segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en una vasija cerrada.

30 En una realización del procedimiento según la invención, en la que la segunda subetapa de la Variante (a2) del Procedimiento se lleva a cabo en una vasija cerrada, se introduce un exceso de hidrógeno, por ejemplo, en la mezcla de reacción en la que ya está presente el catalizador metálico. El consumo de hidrógeno se monitoriza entonces durante el transcurso del tiempo de reacción. En esa realización del procedimiento según la invención, la reacción se detiene preferiblemente cuando se ha consumido la cantidad deseada de hidrógeno.

35 Los catalizadores metálicos adecuados son, por ejemplo, catalizadores de platino, tales como, por ejemplo, catalizadores de platino/carbón o PtO₂; catalizadores de paladio, tales como, por ejemplo, Pd/C; catalizadores de rodio, tales como, por ejemplo, Rh/C, Rh/Al₂O₃ o Rh₂O₃; catalizadores de níquel, tales como, por ejemplo, níquel Raney; o catalizadores de iridio, tales como, por ejemplo, Ir(COD)Py(Pcy); y sus mezclas. Se da preferencia a catalizadores de platino, catalizadores de paladio, catalizadores de rodio o catalizadores de níquel; se da especial preferencia a catalizadores de paladio, catalizadores de rodio o catalizadores de níquel; y se da preferencia muy especial a Pd/C, Rh/C o níquel Raney.

Las cantidades adecuadas de catalizador metálico para esa reacción son, por ejemplo, de 0,001 hasta 0,5 equivalentes, especialmente de 0,01 hasta 0,1 equivalentes.

40 La reacción se lleva a cabo preferiblemente 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, *tert*-butil metil éter, dioxano, tolueno o acetato de etilo, y sus mezclas. Se da preferencia especial a tetrahidrofurano o metanol.

45 Las temperaturas son generalmente de -40°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de -20°C a 50°C, y especial preferencia a un intervalo de 0°C a 30°C. En una realización, las temperaturas están en un intervalo de 20°C a 30°C.

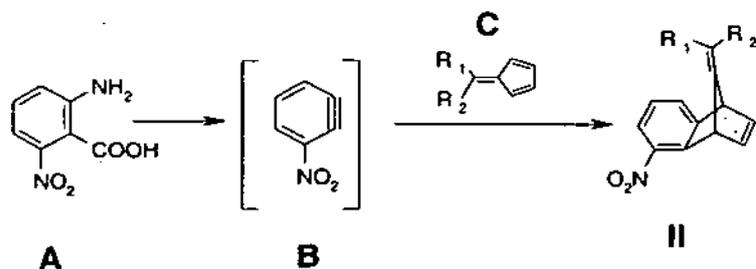
La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 6 bares, y dándose especial preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 60 horas, preferiblemente de 1 a 6 horas.

50 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, por medio de la secuencia de reacciones siguiente

(véase el Esquema 2):

Esquema 2:

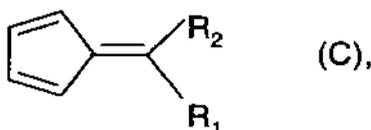


5 Los 9-alkiliden-5-nitro-benzonorbornadienos de fórmula II, en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar por medio de una adición de *Diels-Alder* de un deshidrobenceno generado *in situ* de fórmula B [preparado, por ejemplo, partiendo de ácido 6-nitroantranílico (compuesto de fórmula A)] mediante diazotación con nitrito de alquilo de C_{1-8} , tal como, por ejemplo, nitrito de *iso*-amilo, nitrito de *terc*-amilo, nitrito de *n*-amilo o nitrito de *terc*-butilo, como se describe en L. Paquette et al., J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977), o a partir de otros
10 precursores adecuados [véanse H. Pellissier et al., Tetrahedron, 59, 701 (2003), R. Muneyuki y H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966)], a un fulveno de fórmula C, en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I. Esa reacción se puede llevar a cabo análogamente a: R. Muneyuki y H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966), P. Knochel et al., Angew. Chem. 116, 4464 (2004), J.W. Coe et al., Organic Letters 6, 1589 (2004), L. Paquette et al., J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977), R.N. Warrener et al., Molecules, 6, 353 (2001) y R.N. Warrener et al., Molecules, 6, 194 (2001). Los disolventes apróticos adecuados para esa etapa son, por ejemplo, éter dietílico, butil metil éter, acetato de etilo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 2-butanona o dimetoxietano. Las temperaturas de
15 reacción adecuadas van desde la temperatura ambiente hasta 100°C, preferiblemente de 35°C a 80°C.

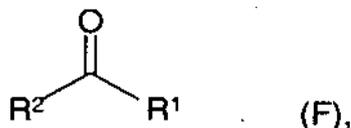
Los fulvenos de fórmula C se pueden preparar según o de manera análoga a:

20 M. Neuenschwander et al., Helv. Chim. Acta, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965), R.D. Little et al., J. Org. Chem. 49, 1849 (1984), I. Erden et al., J. Org. Chem. 60, 813 (1995), S. Collins et al., J. Org. Chem. 55, 3395 (1990), J. Thiele, Chem. Ber. 33, 666 (1900) y Liebigs Ann. Chem. 1, 348 (1906).

Los fulvenos de la fórmula general (C)



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar mediante la reacción de ciclopenta-1,3-dieno con un compuesto de fórmula (F)



25

en la que R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula I, en presencia de una base.

30 La reacción para la preparación de compuestos de fórmula (C) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, dimetilformamida; dimetilsulfóxido; N-metil-2-pirrolidona; éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, *terc*-butil metil éter, éter dietílico, butil metil éter, dimetoxietano; alcoholes, tales como, por ejemplo, alcoholes de C_1-C_{10} , tales como, por ejemplo, metanol o etanol; o disolventes aromáticos, tales como, por ejemplo, tolueno, xileno o diclorobenceno.

Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina o piperidina; alcanolatos, tales como, por ejemplo, metanolato de sodio o etanolato de sodio, o hidróxidos, tales como, por ejemplo, KOH o NaOH; se da preferencia a pirrolidina.

35 Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, de 0,01 a 2 equivalentes, especialmente de 0,25 a 0,8 equivalentes.

Las temperaturas generalmente son de -20°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de -10°C a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

Ejemplo A1: Preparación de 6,6-dimetilfulveno

5 Se mezclan juntos 950 g (5 equivalentes) de metanol, 543 g (1,3 equivalentes) de acetona y 397 g (6 moles) de ciclopentadieno, y se enfrían hasta -5°C. Se añaden 107 g (0,25 equivalentes) de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -5°C. La reacción se detiene mediante adición de ácido acético y agua. Tras la separación de las fases, la fase orgánica se extrae con disolución saturada de cloruro de sodio. El disolvente se elimina a vacío. Se obtienen 535 g de 6,6-dimetilfulveno (pureza: 93%; rendimiento: 78%).

10 El ácido 6-nitro-antranílico es accesible, por ejemplo, según H. Seidel, Chem. Ber. 34, 4351 (1901).

Etapa b) del Procedimiento:

En una realización de la presente invención, se usa un único agente reductor en la Etapa b) del Procedimiento.

El agente reductor para la Etapa b) del Procedimiento es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio.

15 Las cantidades adecuadas de agente reductor para esa reacción son, por ejemplo, hasta 1 equivalente, dándose preferencia a 1 equivalente para esa reacción.

La Etapa b) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en una vasija cerrada.

20 En una realización del procedimiento según la invención en la que la Etapa b) del Procedimiento se lleva a cabo en una vasija cerrada, se introduce, por ejemplo, un exceso de hidrógeno en la mezcla de reacción en la que ya está presente el catalizador metálico. El consumo de hidrógeno se monitoriza entonces durante el transcurso del tiempo de reacción. En esa realización del procedimiento según la invención, la reacción se detiene preferiblemente cuando se ha consumido la cantidad deseada de hidrógeno.

Los catalizadores metálicos adecuados son, por ejemplo, Rh/C, Rh/Al₂O₃ o Rh₂O₃; dándose especial preferencia a Rh/C.

25 Las cantidades adecuadas de catalizador metálico para esa reacción son, por ejemplo, de 0,001 hasta 0,5 equivalentes, especialmente de 0,01 hasta 0,1 equivalentes.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente 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, *tert*-butil metil éter, dioxano, tolueno, acetato de etilo o diclorometano, y sus mezclas; se da preferencia especial a tetrahidrofurano o metanol.

30 Las temperaturas son generalmente de -40°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de -20°C a 50°C, y especial preferencia a un intervalo de 0°C a 30°C. En una realización, las temperaturas están en un intervalo de 20°C a 30°C.

35 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 150 bares, y dándose preferencia especial a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 100 bares.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Etapa c) del Procedimiento:

40 Especialmente adecuados para uso en la Etapa c) del Procedimiento son los compuestos de fórmula V, en la que Q es cloro, flúor, bromo o yodo y R₃ es como se define para la fórmula I. Más especialmente adecuados son los compuestos de fórmula V, en la que Q es cloro, flúor o bromo, y R₃ es como se define para la fórmula I. Sobresalientemente adecuados son los compuestos de fórmula V, en la que Q es cloro y R₃ es como se define para la fórmula I.

45 En reacciones según la invención con compuestos de fórmula V en la que Q es cloro, flúor o bromo y R₃ es como se define para la fórmula I (Variante c1 del Procedimiento), los compuestos de fórmula V se usan en una cantidad equimolar, en una cantidad menor que la equimolar, o en exceso en relación con los compuestos de fórmula IV, preferiblemente en cantidad equimolar o en un exceso de hasta 3 veces, especialmente de forma preferible en cantidad equimolar o en un exceso de hasta 1,5 veces, muy especialmente de forma preferible en cantidad equimolar.

50 La reacción de la Variante c1) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tolueno,

tetrahidrofurano, éter dietílico, butil metil éter o agua, y sus mezclas, dándose preferencia especial a tolueno o diclorometano.

La reacción de la Variante c1) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.

5 Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina; o bases inorgánicas, tales como carbonatos, por ejemplo K_2CO_3 o Na_2CO_3 , o hidróxidos, por ejemplo NaOH o KOH; se da preferencia a trialkilaminas, y especial preferencia a trietilamina.

Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, de 1 a 1,5 equivalentes, especialmente de 1 a 1,2 equivalentes.

10 Las temperaturas son generalmente de $0^\circ C$ a $100^\circ C$, dándose preferencia a un intervalo de $10^\circ C$ a $50^\circ C$, y especial preferencia a un intervalo de $15^\circ C$ a $30^\circ C$.

La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

15 También especialmente adecuados para uso en la Etapa c) del Procedimiento son los compuestos de fórmula V, en la que Q es hidroxilo y R_3 es como se define para la fórmula I.

20 En reacción según la invención con compuestos de fórmula V en la que Q es hidroxilo y R_3 es como se define para la fórmula I (Variante c2 del Procedimiento), los compuestos de fórmula V se usan en cantidad equimolar, en cantidad menor que la equimolar, o en exceso en relación con los compuestos de fórmula IV, preferiblemente en cantidad equimolar o en un exceso de hasta 3 veces, especialmente de forma preferible en cantidad equimolar o en un exceso de hasta 1,5 veces, muy especialmente de forma preferible en cantidad equimolar.

Las reacciones según la invención de la Variante c2) del Procedimiento, esto es, con compuestos de fórmula V en la que Q es hidroxilo y R_3 es como se define para la fórmula I, se llevan a cabo preferiblemente en presencia de un agente activante.

Un agente activante adecuado es, por ejemplo, cloruro del ácido bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico.

25 La reacción de la Variante c2) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, diclorometano y cloroformo, y sus mezclas; se prefiere especialmente el diclorometano.

La reacción de la Variante c2) del procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.

30 Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina; se prefiere especialmente trietilamina.

Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, al menos 2 equivalentes, especialmente de 2 hasta 3 equivalentes.

Las temperaturas son generalmente de $0^\circ C$ a $100^\circ C$, dándose preferencia a un intervalo de $10^\circ C$ a $50^\circ C$, y especial preferencia a un intervalo de $15^\circ C$ a $30^\circ C$.

35 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

También son adecuados para uso en la Etapa c) del Procedimiento los compuestos de fórmula V en la que Q es alcoxi de C_1-C_6 y R_3 es como se define para la fórmula I.

40 Son especialmente adecuados los compuestos de fórmula V en la que Q es metoxi o etoxi y R_3 es como se define para la fórmula I.

En reacciones según la invención con compuestos de fórmula V en la que Q es alcoxi de C_1-C_6 y R_3 es como se define para la fórmula I (Variante c3 del Procedimiento), los compuestos de fórmula V se usan en cantidad equimolar, en cantidad menor que la equimolar, o en exceso en relación con los compuestos de fórmula IV.

45 La reacción de la Variante c3) del Procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico o butil metil éter, y sus mezclas; se prefiere clorobenceno o tolueno como disolvente.

La reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente.

La reacción de la Variante c3) del Procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.

Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina; bases inorgánicas, tales como carbonatos, por ejemplo K_2CO_3 o Na_2CO_3 , o hidróxidos, por ejemplo NaOH o KOH; o alcóxidos, tales como, por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio. Se da preferencia, por ejemplo, a *tert*-butóxido de potasio.

Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, de 1 a 1,5 equivalentes, especialmente de 1 a 1,2 equivalentes.

Las temperaturas son generalmente de 0°C a 120°C, dándose preferencia a un intervalo de 50°C a 100°C, y especial preferencia a un intervalo de 70°C a 100°C.

La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Los compuestos de fórmula V se describen en el documento WO 04/035589, o se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos allí.

La presente invención se explica con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos:

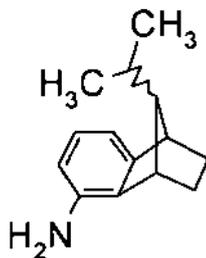
Ejemplo P1: Preparación de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorborneno (Compuesto nº Z2.11):



Se hidrogenan 5,0 g de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno (Comp. nº Z1.11) (22 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano, en presencia de 1,5 g de 5% de Rh/C a 25°C y a presión atmosférica. Tras la absorción de 4 equivalentes de hidrógeno (2,01 litros o 102% de teoría), la mezcla se filtra, el disolvente se elimina a *vacío*, y el residuo se purifica mediante cromatografía en una columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluyente. Se obtienen 2,76 g de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorborneno en forma de un sólido (p.f. 81-82°C; rendimiento: 62,9% de teoría). RMN 1H ($CDCl_3$), ppm: 6,90 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,35 (brd, intercambiable con D_2O , 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (2 s, 6H), 1,26 (m, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), ppm: 148,73, 147,65, 138,30, 131,75, 126,19, 113,12, 110,89, 110,19, 43,97, 39,44, 26,98, 26,06, 19,85, 19,75.

Ejemplo P2: Preparación de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorborneno (Compuesto nº Z2.11):

En un autoclave de acero de 1 litro, se añaden 5% de rodio sobre carbón activo (43,1 g, humedad de agua, contenido de agua 70%) a 225 g de metanol. Se aplica una presión de hidrógeno de 7 bares, y la agitación se lleva a cabo a temperatura ambiente. En el transcurso de 2 horas, se añade a esa mezcla una disolución de 96,7 g de 9-isopropiliden-5-nitro-1,4-dihidro-1,4-metano-naftaleno en 120 g de tetrahidrofurano y 24 g de metanol. De forma paralela, se recoge hidrógeno a una presión de 7 bares. La reacción se detiene 30 minutos tras el final de la adición. La mezcla de reacción se filtra a través de celulosa y se lava con metanol. El filtrado se concentra hasta sequedad mediante evaporación. Se añade metanol al residuo obtenido. El producto bruto precipitado se separa por filtración y se concentra hasta sequedad mediante evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:6). Se obtiene 9-Isopropiliden-5-amino-benzonorborneno.

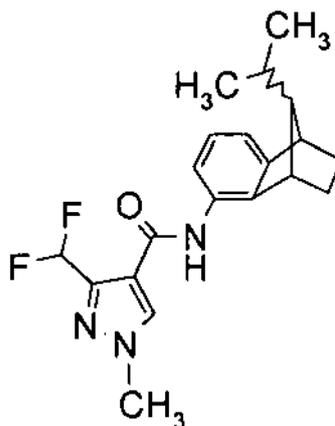
Ejemplo P3: Preparación de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11) (Ejemplo de Referencia):

Se hidrogenan durante 24 horas 0,2 g de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorborneno (Z2.11) en 40 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,1 g de RaNi (tratado con EtOH) a 25°C y 100 bares de presión. La mezcla se filtra, el disolvente se elimina a vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en una columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluyente.

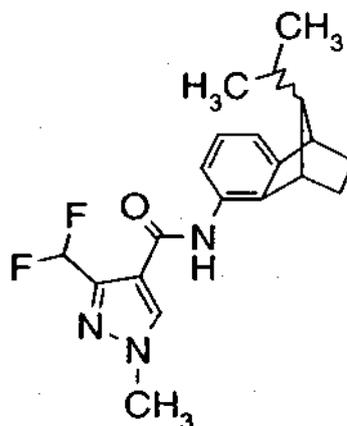
Se obtiene 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Z3.11) en forma de un sólido (relación syn/anti 29:71; rendimiento: 82% de teoría).

Ejemplo P4: Preparación de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11) (Ejemplo de Referencia):

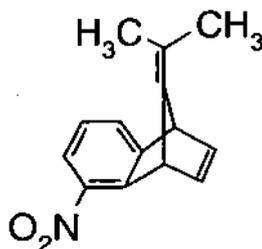
Se hidrogenan exhaustivamente 41,4 g de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno (Comp. nº Z1.11) en 1 litro de tetrahidrofurano en presencia de 22 g de 5% de Pd/C a 25°C a presión normal durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:7) como eluyente. Se obtienen 29,9 g de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11) (relación syn/anti 32:68; rendimiento: 81,5% de teoría) en forma de un aceite. Epímero Syn: RMN ¹H (CDCl₃), ppm: 6,91 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,54 (brd, intercambiable con D₂O, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,53 (d, 1H), 1,18 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,81 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃), ppm: 147,73, 140,03, 130,15, 126,41, 113,35, 112,68, 69,00, 46,62, 42,06, 27,74, 26,83, 25,45, 22,32, 22,04; epímero anti: RMN ¹H (CDCl₃), ppm: 6,89 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,55 (brd, intercambiable con D₂O, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,90 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃), ppm: 150,72, 138,74, 133,63, 126,15, 112,94, 111,53, 68,05, 45,21, 40,61, 26,25, 24,47, 23,55, 20,91 (2x). Las asignaciones syn/anti se realizan en base a experimentos de NOE-NMR.

Ejemplo P5: Preparación de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº A.11):

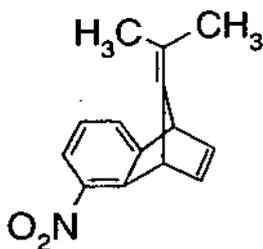
Se añaden a temperatura ambiente 1,9 g de cloruro del ácido bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (7,2 mmoles, 1,4 equivalentes) a una disolución de 1 g de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. No. Z3.11, relación syn/anti 90:10; 5 mmoles), 1,7 ml de trietilamina (12,1 mmoles, 2,4 equivalentes) y 1,2 g de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (6,2 mmoles, 1,4 equivalentes) en 40 ml de diclorometano, y la agitación se lleva a cabo durante 20 horas. Tras la adición de agua y disolución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se extrae con acetato de etilo. La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (2:3) y la cristalización subsiguiente en hexano producen 1,31 g de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (p.f. 124-125°C; relación syn/anti 92:8 según RMN ¹H; rendimiento: 73%). El material cristalino se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X, y se identificó como modificación cristalina B de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido syn-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (véase la figura 7).

Ejemplo P6: Preparación de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº A.11):

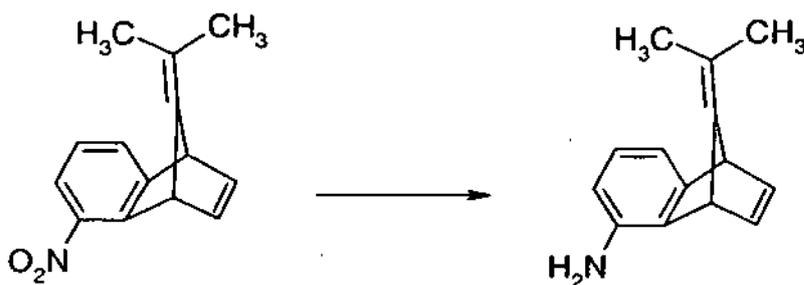
5 A una disolución de 100 g de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11, relación syn/anti 90:10; 0,5 moles, disolución al 50% de clorobenceno) y 55,7 g de trietilamina (0,55 moles, 1,1 equivalentes) en 200 g de clorobenceno a 40°C se añaden, en el transcurso de 2 horas, 97,3 g de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (disolución al 50% de clorobenceno, 0,5 moles, 1 equivalente), y la agitación se lleva a cabo durante 1 hora. Tras la adición de agua y ácido clorhídrico (se establece un pH de 6-7), la fase orgánica se extrae con clorobenceno. La fase orgánica se concentra eliminando por destilación el clorobenceno. Tras la cristalización subsiguiente en metanol/agua (mezcla 3:1), se obtienen 126 g de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (p.f. 124-125°C; pureza: 99,2%; relación syn/anti 95:5 según GC, rendimiento: 70%). El material cristalino se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X, y se identificó como modificación cristalina B de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido syn-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (véase la figura 8).

Ejemplo P7: Preparación de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno:

20 Una mezcla de 110,4 g de ácido 6-nitroantranílico (0,6 moles) y 98,5 g de 6,6-dimetilfulveno (1,5 equivalentes) en 700 ml de dimetoxietano se añaden gota a gota a 72°C a una disolución de 96,3 g de nitrito de *tert*-butilo (1,4 equivalentes) en 2 litros de 1,2-dimetoxietano en una atmósfera de nitrógeno. La evolución de gas comienza, y la temperatura de la mezcla se eleva hasta 79°C. La evolución de gas remite tras 30 minutos. Tras agitar durante 3 horas a la temperatura de reflujo del disolvente, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente. El disolvente se elimina a *vacío*, y el residuo se purifica mediante cromatografía en una columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtienen 76,7 g de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno en forma de un sólido amarillo (p.f. 94-95°C). RMN ¹H (CDCl₃), ppm: 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (brd s, 1H), 4,47 (brd s, 1H), 1,57 (2 d, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃), ppm: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2x), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

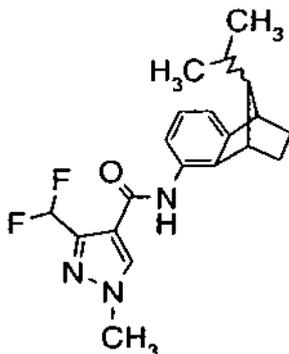
Ejemplo P8: Preparación de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno:

Se calientan hasta 60°C 98,5 g de 6,6-dimetilfulveno en 500 g de metil etil cetona. Se añade durante un período de 2 horas a 60°C en una atmósfera de nitrógeno una disolución de 182 g de ácido 6-nitroantranílico en 700 g de metil etil cetona, y de forma paralela se añaden 216 g de nitrito de *terc*-amilo en el transcurso de 2,5 horas. El disolvente se elimina a *vacío* a 60°C. Se añaden 200 g de xileno, y después se añaden 1200 g de hexano. La suspensión obtenida se filtra y se lava con hexano. El disolvente se elimina a *vacío* a 60°C, y se añaden 200 g de metanol al producto bruto. El producto bruto que cristaliza se separa por filtración a 0°C y se lava con 100 g de metanol. Tras la eliminación del disolvente residual a *vacío* a 60°C, se obtienen 120 g de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno (p.f. 93°C).

Ejemplo P9: Preparación de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorbornadieno (Comp. nº Z4.11):

Se añade hierro en polvo a 2,72 g de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno (Comp. nº Z1.11) disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano y 61 ml de ácido acético (5% en agua), y la agitación se lleva a cabo durante 20 horas a 30°C. El producto bruto se separa por filtración, y se añade acetato de etilo. El lavado se lleva a cabo entonces con disolución acuosa de NaHCO₃ y disolución saturada de cloruro de sodio, y el secado se lleva a cabo mediante adición de Na₂SO₄. El producto obtenido se purifica en una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano 1:3). Se obtienen 2,01 g de 9-isopropiliden-5-amino-benzonorbornadieno en forma de cristales beige (rendimiento: 85%; p.f. 121-123°C).

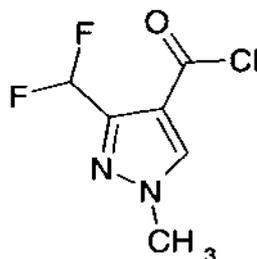
RMN ¹H (CDCl₃): 6,95 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,91 (brd, intercambiable con D₂O, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃): 160,8, 151,6, 143,0, 141,9, 139,1, 134,2, 125,3, 113,2, 112,5, 101,5, 50,9, 46,3, 19,0, 18,8.

P10: Preparación de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº A.11):

5 Se añaden 6,2 g de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11, relación syn/anti 90:10; 30 mmoles, 1,05 equivalentes) y 1,6 g de *tert*-butóxido de potasio (14,7 mmoles, 0,5 equivalentes) a una disolución de 6 g de éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (29 mmoles) en 60 ml de clorobenceno. La mezcla de reacción se calienta hasta 95°C, y el disolvente clorobencénico se elimina completamente a *vacío*. La mezcla de reacción se calienta hasta 120°C, y se agita durante 20 horas. Después se añaden 30 ml de clorobenceno. La fase orgánica se extrae dos veces con agua, primero a un pH bajo, después a un pH elevado. La fase orgánica se concentra eliminando por destilación el clorobenceno. Se obtienen 8 g de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite marrón (rendimiento bruto: 33%).

10 Mediante el siguiente Ejemplo se describe la preparación de los compuestos de partida de fórmula V.

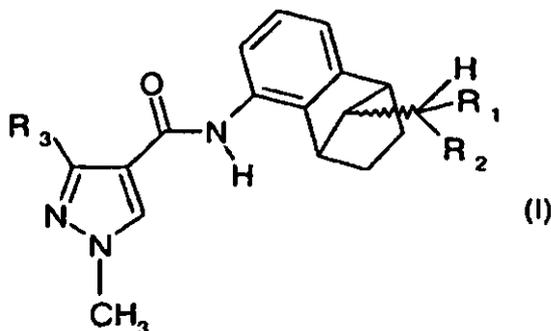
Ejemplo A2: Preparación de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo:



15 Se añaden a 110°C en el transcurso de 2 horas 69,5 g de cloruro de tionilo (0,58 moles, 1,17 equivalentes) a una disolución de 88 g de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 moles) en 440 g de clorobenceno. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 110°C. La mezcla de reacción se concentra hasta una disolución de producto bruto. Se obtienen 190 g de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (50% en clorobenceno, rendimiento: 98%). La disolución de producto bruto se usa sin purificarla adicionalmente.

Los siguientes compuestos de fórmula I se pueden preparar en base a los Ejemplos anteriores:

Tabla 1: Compuestos de fórmula I

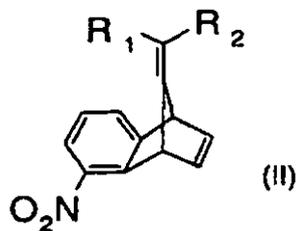


Comp. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Observaciones
A.01	H	CH ₃	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.02	H	C ₂ H ₅	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.03	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.04	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.05	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.08	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.09	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CF ₂ H	mezcla syn/anti

A.11	CH ₃	CH ₃	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.13	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.14	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.15	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.16	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.17	H	H	CF ₂ H	mezcla syn/anti
A.18	H	CH ₃	CF ₃	mezcla syn/anti
A.19	H	C ₂ H ₅	CF ₃	mezcla syn/anti
A.20	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.21	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.22	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.23	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CF ₃	mezcla syn/anti
A.24	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	CF ₃	mezcla syn/anti
A.25	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	CF ₃	mezcla syn/anti
A.26	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CF ₃	mezcla syn/anti
A.27	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CF ₃	mezcla syn/anti
A.28	CH ₃	CH ₃	CF ₃	mezcla syn/anti
A.29	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	mezcla syn/anti
A.30	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₃	mezcla syn/anti
A.31	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.32	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.33	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CF ₃	mezcla syn/anti
A.34	H	H	CF ₃	mezcla syn/anti

En la siguiente Tabla se enumeran compuestos preferidos de fórmula II:

Tabla 2: Compuestos de fórmula II

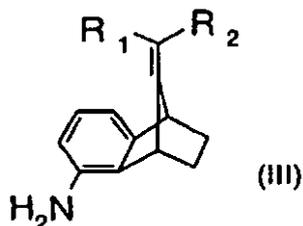


Comp. nº	R ₁	R ₂	Observaciones
Z1.01	H	CH ₃	Mezcla E/Z
Z1.02	H	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z1.03	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z1.04	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z1.05	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z

Z1.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z1.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z1.08	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z1.09	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z1.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Mezcla E/Z
Z1.11	CH ₃	CH ₃	
Z1.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z1.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z1.14	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z1.15	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z1.16	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z1.17	H	H	

En la siguiente Tabla se enumeran compuestos preferidos de fórmula III:

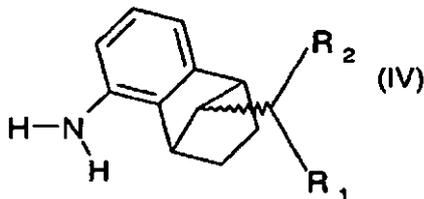
Tabla 3: Compuestos de fórmula III



Comp. nº	R ₁	R ₂	Observaciones
Z2.01	H	CH ₃	Mezcla E/Z
Z2.02	H	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z2.03	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.04	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.05	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z2.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z2.08	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z2.09	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z2.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Mezcla E/Z
Z2.11	CH ₃	CH ₃	
Z2.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z2.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z2.14	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.15	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.16	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z2.17	H	H	

En la siguiente Tabla se enumeran compuestos preferidos de fórmula IV:

Tabla 4: Compuestos de fórmula IV

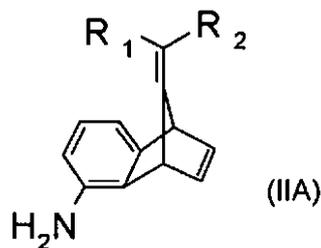


Comp. nº	R ₁	R ₂	Observaciones
Z3.01	H	CH ₃	mezcla syn/anti
Z3.02	H	C ₂ H ₅	mezcla syn/anti
Z3.03	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.04	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.05	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	mezcla syn/anti
Z3.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	mezcla syn/anti
Z3.08	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	mezcla syn/anti
Z3.09	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	mezcla syn/anti
Z3.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	mezcla syn/anti
Z3.11	CH ₃	CH ₃	mezcla syn/anti
Z3.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	mezcla syn/anti
Z3.13	CH ₃	C ₂ H ₅	mezcla syn/anti
Z3.14	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.15	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.16	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	mezcla syn/anti
Z3.17	H	H	mezcla syn/anti

En la siguiente Tabla se enumeran compuestos preferidos de fórmula IIA:

5

Tabla 5: Compuestos de fórmula IIA



Comp. nº	R ₁	R ₂	Observaciones
Z4.01	H	CH ₃	Mezcla E/Z
Z4.02	H	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z4.03	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z

Z4.04	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z4.05	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z4.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z4.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z4.08	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z4.09	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	Mezcla E/Z
Z4.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Mezcla E/Z
Z4.11	CH ₃	CH ₃	
Z4.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z4.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Mezcla E/Z
Z4.14	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z4.15	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z4.16	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Mezcla E/Z
Z4.17	H	H	

Los materiales de partida para el procedimiento de la presente invención se distinguen por la facilidad de disponibilidad y buenas propiedades de manipulación, y además tienen un precio razonable.

5 Según la presente invención, el agente reductor usado en la Etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio.

Eso hace posible preparar de manera simple compuestos de fórmula I en los que la relación de isómeros *syn* de fórmula Ia a isómeros *anti* de fórmula Ib es significativamente mayor que la descrita en el documento WO 04/035589; generalmente, se logran relaciones *syn/anti* de las benzonorbornen-5-il-amidas del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituidas en 9 preparadas de más de 90:10.

10 La secuencia de reacciones descrita en el documento WO 04/035589 (Esquema 1) produce una relación *syn:anti* de fungicidas benzonorbornénicos del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituidos en 9 a favor del isómero *anti*. El tratamiento de los isómeros *syn/anti* individuales según el estado de la técnica se lleva a cabo generalmente usando métodos habituales, tales como, por ejemplo, métodos cromatográficos.

15 En contraste con esto, según el presente procedimiento, se preparan, de manera simple, compuestos de fórmula I en los que la relación de compuestos de fórmula Ia (*syn*) a compuestos de fórmula Ib (*anti*) es de 90:10 a 99:1.

Por lo tanto, es una ventaja particular del presente procedimiento que se puedan preparar de manera simple mezclas de compuestos de fórmula I que tienen una relación *syn/anti* fuertemente a favor del isómero *syn*.

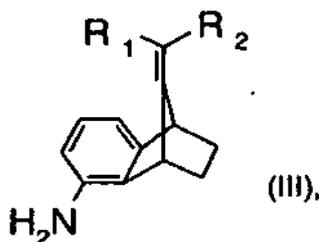
20 En el contexto de la presente invención, se entiende que una "mezcla de compuestos de fórmula I que tiene una relación *syn/anti* fuertemente a favor del isómero *syn*" es una mezcla de compuestos de fórmula I en la que la relación de compuestos de fórmula Ia (*syn*) a compuestos de fórmula Ib (*anti*) es de 90:10 a 99:1.

En el procedimiento según la invención, la proporción *syn/anti* de los productos finales del procedimiento, las benzonorbornen-5-il-amidas del ácido pirazolil-4-carboxílico monosustituidas en 9 de fórmula I, está determinada sustancialmente por la proporción *syn/anti* de los 5-amino-benzonorbornenos de fórmula IV formados cuando se lleva a cabo la Etapa (b) del Procedimiento.

25 Al llevar a cabo la Etapa (c) del Procedimiento, la amidación de los 5-amino-benzonorbornenos para formar los productos finales del procedimiento, los compuestos de fórmula I, la proporción de *syn* permanece sustancialmente sin cambio.

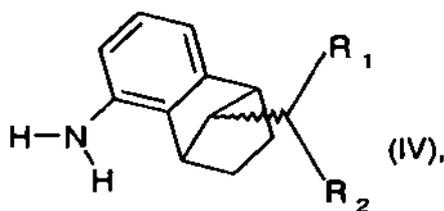
30 Tras llevar a cabo la Etapa (c) del Procedimiento, la proporción de *syn* de los compuestos de fórmula I puede aumentar por medio de cristalización fraccionada usando disolventes adecuados, por ejemplo usando una mezcla de *tert*-butil metil éter/hexano o metanol como disolvente.

En el procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula III obtenidos según la Etapa (a) del Procedimiento



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, se hacen reaccionar

b) con hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio para formar un compuesto de fórmula IV



5 en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, y en el que la relación de compuestos de fórmula IVa (syn) a compuestos de fórmula IVb (anti) es más de 90:10. Esos compuestos se usan entonces en la Etapa (c) del Procedimiento.

10 Tras llevar a cabo la Etapa (c) del Procedimiento, la proporción de syn no cambia sustancialmente. En consecuencia, esa variante del procedimiento especialmente preferida da como resultado compuestos de fórmula I en los que la relación de compuestos de fórmula Ia (syn) a compuestos de fórmula Ib (anti) es más de 90:10.

Etapa b del Procedimiento

Los catalizadores de rodio adecuados son, por ejemplo, Rh/C, $RhAl_2O_3$ o Rh_2O_3 , y sus mezclas. Se da preferencia especial a Rh/C.

15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente 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, *tert*-butil metil éter, acetato de etilo, dioxano o tolueno, y sus mezclas; se da especial preferencia a etanol o metanol.

Las temperaturas son generalmente de 0°C a 80°C, dándose preferencia a un intervalo de 0°C a 25°C.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

20 También, en la presente invención, seleccionando las condiciones de reacción adecuadas para la Etapa a) de Reacción, el compuesto de fórmula III obtenido en la Etapa a) de Reacción se puede hacer reaccionar para formar un compuesto de fórmula IV directamente, sin aislar los intermedios, mediante hidrogenación total. Eso es una ventaja muy especial del procedimiento según la invención. En este montaje, se usa preferiblemente un total de 5 equivalentes de agente reductor en las Etapas a) y b) de Reacción combinadas.

25 En este montaje, se usa preferiblemente el mismo catalizador metálico en la Etapa a) de Reacción y Etapa b) de Reacción.

Las cantidades adecuadas de catalizador metálico para ese montaje son, por ejemplo, de 0,001 hasta 0,5 equivalentes, especialmente de 0,01 hasta 0,1 equivalentes.

30 La combinación de las Etapas a) y b) de Reacción en ese montaje se lleva a cabo preferiblemente en una vasija cerrada. En ese montaje, se introduce, por ejemplo, un exceso de hidrógeno en la mezcla de reacción en la que ya está presente el catalizador metálico. El consumo de hidrógeno se monitoriza entonces durante el transcurso del tiempo de reacción. En ese montaje, la reacción se detiene preferiblemente cuando se ha consumido la cantidad deseada de hidrógeno, que es más preferiblemente 5 equivalentes.

35 En ese montaje, la reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 150 bares, dándose preferencia a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 50 bares, dándose especial preferencia a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 20 bares, y dándose una preferencia muy especial a la presión atmosférica o a una presión elevada de hasta 6 bares.

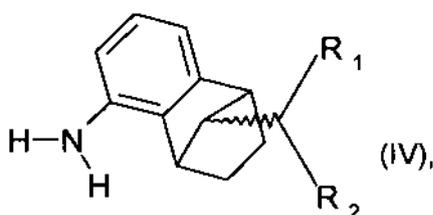
El tiempo de reacción de esa reacción según la invención es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

El procedimiento descrito anteriormente según la invención se explica con mayor detalle por medio del siguiente Ejemplo:

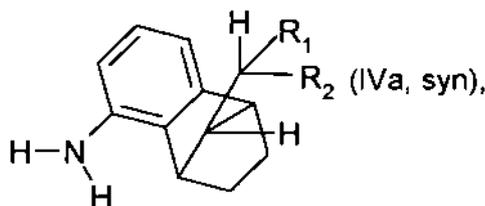
5 **Ejemplo P11: Preparación de 9-isopropil-5-aminobenzonorborneno (Comp. nº Z3.11):**

10 Se hidrogenan exhaustivamente 95 g (0,42 moles) de 9-isopropiliden-5-nitro-benzonorbornadieno (Z1.11) en 1 litro de tetrahidrofurano a 25°C bajo presión normal en presencia de 50 g de 5% de Rh/C. Después de 3½ días, la absorción de hidrógeno llega a su fin. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía se lleva a cabo sobre gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:4). Se obtienen 71,8 g (85% de teoría) de 9-isopropil-5-aminobenzonorborneno en forma de un aceite con una relación *syn/anti* de 92:8 según RMN ¹H.

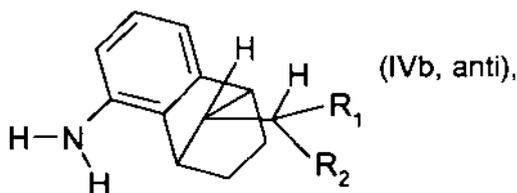
Los compuestos de fórmula IV



en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, y en la que la relación de compuestos de fórmula IVa (*syn*)



15 en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, a compuestos de fórmula IVb (*anti*)



20 en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, es de 90:10 a 99:1, son intermedios valiosos en la preparación de compuestos de fórmula I, y se han desarrollado específicamente para el presente procedimiento según la invención. En consecuencia, la presente invención se refiere también a ellos.

Son especialmente valiosos en la preparación de compuestos de fórmula I, especialmente aquellos compuestos de fórmula IV en los que la relación de compuestos de fórmula IVa (*syn*) a compuestos de fórmula IVb (*anti*) es de 91:9 a 99:1.

25 Son muy valiosos especialmente en la preparación de compuestos de fórmula I, especialmente aquellos compuestos de fórmula IV en los que la relación de compuestos de fórmula IVa (*syn*) a compuestos de fórmula IVb (*anti*) es de 92:8 a 98:2.

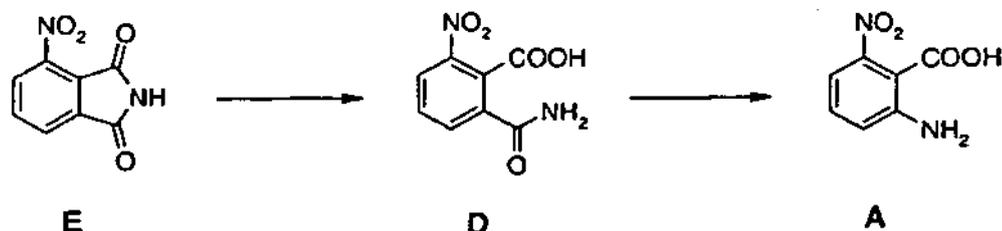
Son especialmente muy valiosos en la preparación de compuestos de fórmula I, especialmente aquellos compuestos de fórmula IV en los que la relación de compuestos de fórmula IVa (*syn*) a compuestos de fórmula IVb (*anti*) es aproximadamente 95:5.

30 Especialmente adecuados como intermedios en la preparación de compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula IV en la que R₁ y R₂ son metilo.

Como se describe en el Esquema 2, el ácido 6-nitro-antranílico (compuesto de fórmula A en el Esquema 2) se puede

usar en la preparación de compuestos de fórmula II. Se ha encontrado que el ácido 6-nitro-antranílico se puede preparar de forma simple y con un rendimiento regioselectivo elevado según el siguiente esquema (Esquema 3):

Esquema 3:



- 5 En este esquema, 3-nitro-ftalimida (compuesto de fórmula E) se convierte mediante reacción con una base acuosa, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso, y mediante reacción subsiguiente con un ácido acuoso, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso, en ácido 6-nitroftalámico (compuesto de fórmula D). El ácido 6-nitroftalámico se obtiene con un rendimiento regioselectivo elevado; típicamente, se logra más de 70%, medido con relación al material de partida 3-nitro-ftalimida.
- 10 En una segunda etapa, el ácido 6-nitroftalámico se convierte entonces en el ácido 6-nitro-antranílico deseado (compuesto de fórmula A). En esa etapa, el ácido 6-nitroftalámico, por ejemplo, se puede hacer reaccionar en primer lugar con base acuosa, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso, e hipoclorito sódico, y después con ácido acuoso, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso.

La 3-nitro-ftalimida está comercialmente disponible.

- 15 El Esquema 2 se explica con mayor detalle por medio del siguiente Ejemplo:

Ejemplo A3: Preparación de ácido 6-nitro-antranílico:

a) Preparación de ácido 6-nitroftalámico:

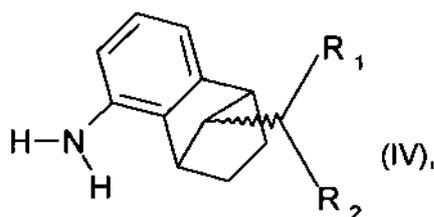
- 20 Una suspensión de 57,6 g de 3-nitro-ftalimida (0,3 moles) en 672 g de agua se enfrían hasta 5°C. Se añaden 80 g de disolución de hidróxido sódico al 30% (0,6 moles, 2 equivalentes) en el tiempo más corto posible. Después de 2 horas a 5°C, la mezcla de reacción se añade a 5°C a 65 g de disolución de ácido clorhídrico al 32% (0,57 moles, 1,9 equivalentes), que se diluye previamente con 72 ml de agua. El valor del pH se ajusta a 2-2,5, y el producto bruto que cristaliza se separa por filtración y se lava dos veces con agua. El ácido 6-nitroftalámico se obtuvo con un rendimiento de 73%.

b) Preparación de ácido 6-nitro-antranílico:

- 25 Una suspensión de 126,3 g de ácido 6-nitroftalámico (0,6 moles) en 429 g de agua se enfría hasta 5°C. Se añaden 80 g de disolución de hidróxido sódico al 30% (0,6 moles, 1 equivalente) durante el transcurso de 0,5 horas a 5°C.

- 30 La mezcla de reacción, junto con 288 g de disolución de hipoclorito sódico al 15,2% (0,6 moles, 1 equivalente), se añade lentamente a disolución de hidróxido sódico (235,2 g de disolución de hidróxido sódico al 30% (1,76 moles, 3 equivalentes), diluida con 280 g de agua) calentada previamente hasta 43°C. La temperatura se mantiene a 40-45°C durante la adición. Después de 1 hora a 40-45°C, la mezcla de reacción se añade a una mezcla de 268 g de ácido clorhídrico al 32% (2,35 moles, 3,9 equivalentes) y 200 g de agua. La temperatura se mantiene a 20-45°C durante la adición. El producto bruto que cristaliza se separa por filtración y se lava tres veces con agua. El ácido 6-nitro-antranílico se obtiene con un rendimiento de 70%.

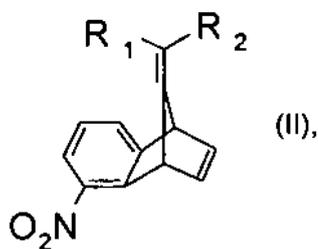
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula IV



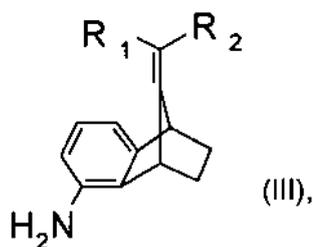
35

en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula IV, con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



5

en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula IV; y

b) convertir ese compuesto con al menos un agente reductor en el compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio.

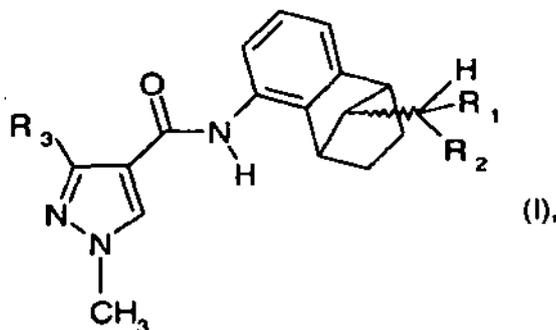
10

En ese procedimiento según la invención para la preparación de compuestos de fórmula IV, la subetapa (a) (preparación de compuestos de fórmula III) y la subetapa (b) (preparación de compuestos de fórmula IV) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

15

También en ese procedimiento según la invención para la preparación de compuestos de fórmula IV, seleccionando las condiciones adecuadas de reacción para la Etapa a) de Reacción, el compuesto de fórmula III obtenido en la Etapa a) de Reacción se puede hacer reaccionar, por ejemplo de la manera descrita anteriormente, para formar directamente un compuesto de fórmula IV, sin aislar los intermedios, mediante hidrogenación total.

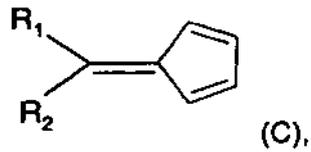
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



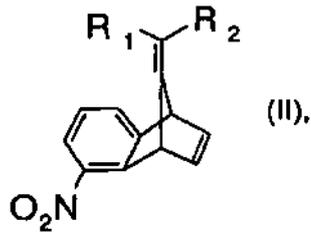
en la que R_1 y R_2 son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C_1-C_5 , y R_3 es CF_3 o CF_2H , que comprende

20

aa) hacer reaccionar ácido 6-nitro-antranílico con un nitrito, seleccionado de nitrito de isoamilo y nitrito de *terc*-butilo, y con un compuesto de fórmula C



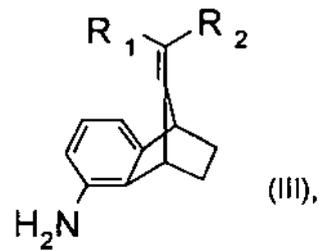
en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, para formar un compuesto de fórmula II



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, y

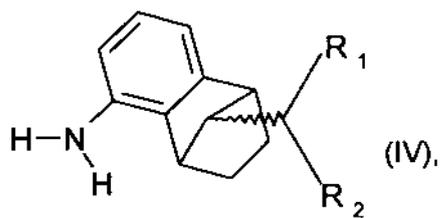
5

a) hacer reaccionar ese compuesto con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

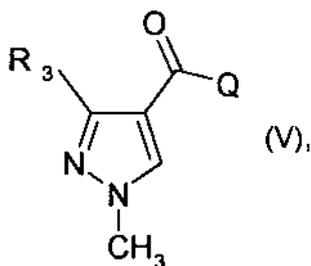
(b) hacer reaccionar ese compuesto con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio



10

en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

(c) convertir ese compuesto en el compuesto de fórmula I mediante reacción con un compuesto de fórmula V

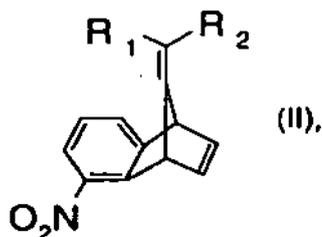


en la que Q es cloro, bromo, yodo o hidroxilo, y R_3 es como se define para la fórmula I.

5

En ese procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, las Etapas (a), (b) y (c) de Reacción se llevan a cabo de la manera descrita anteriormente. Los disolventes apróticos adecuados para la Etapa (aa) de Reacción son, por ejemplo, éter dietílico, butil metil éter, acetato de etilo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 2-butanona o dimetoxietano. Las temperaturas de reacción adecuadas para la Etapa (aa) de Reacción son desde la temperatura ambiente hasta 100°C, preferiblemente desde 35 hasta 80°C.

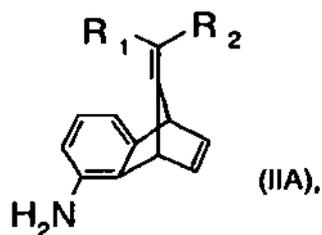
Los compuestos de fórmula II



10

en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, son nuevos, y se han desarrollado específicamente para llevar a cabo el procedimiento según la invención. En consecuencia, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula II en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅. Se da preferencia especial a compuestos de fórmula II en la que R₁ y R₂ son metilo.

Los compuestos de fórmula IIA

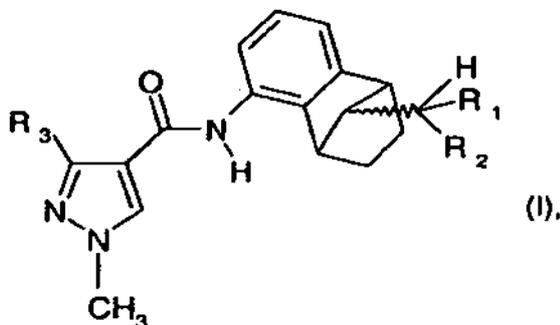


15

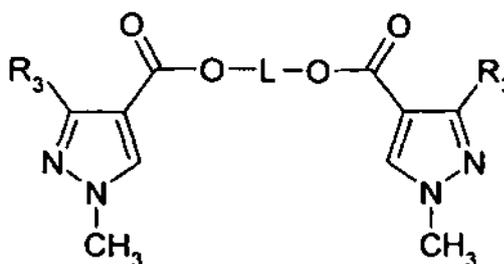
en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, son nuevos, y se han desarrollado específicamente para llevar a cabo el procedimiento según la invención. En consecuencia, la presente invención se refiere también a compuestos de fórmula IIA en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅. Se da especial preferencia a compuestos de fórmula IIA en la que R₁ y R₂ son metilo.

20

Además, los compuestos de fórmula I

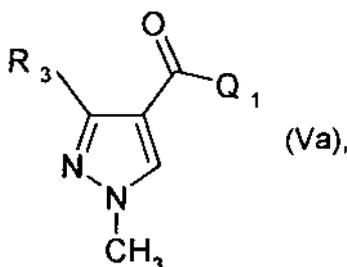


en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, y R₃ es CF₃ o CF₂H, también se pueden preparar usando compuestos de fórmula VI



en la que L es una cadena de alquileo de C₁-C₆ y R₃ es como se define para la fórmula I,

d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Va

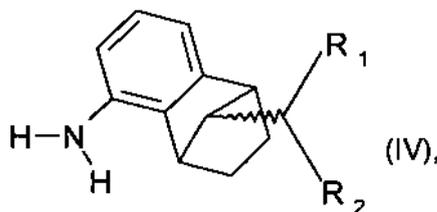


5 en la que Q₁ es cloro, flúor, bromo, yodo o alcoxi de C₁-C₆, y R₃ es como se define para la fórmula I, con un compuesto de fórmula VII

HO-L-OH (VII)

en la que L es como se define para la fórmula VI, para formar un compuesto de fórmula VI, y

e) convertir ese compuesto en el compuesto de fórmula I mediante reacción con un compuesto de fórmula IV



10 en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I. En ese procedimiento, los compuestos de fórmula IV se preparan de la manera descrita anteriormente según la invención. La presente invención se refiere también a esa preparación de compuestos de fórmula I usando compuestos de fórmula VI y llevando a cabo las Etapas (d) y (e) del Procedimiento.

15 Las cadenas alquilénicas en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula VI pueden ser lineales o ramificadas, y son, por ejemplo, una cadena metilénica o una cadena etilénica, o cadenas alquilénicas de C₃-C₆ lineales o ramificadas, tales como -CH₂-CH₂-CH₂- como cadena alquilénica de C₃ lineal o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- como cadena alquilénica de C₅ ramificada.

Etapa d) del Procedimiento:

20 Especialmente adecuados para uso en la Etapa d) del Procedimiento son los compuestos de fórmula Va en la que Q₁ es cloro, flúor, bromo o yodo, y R₃ es como se define para la fórmula I. Son muy especialmente preferidos los compuestos de fórmula Va en la que Q₁ es cloro y R₃ es como se define para la fórmula I.

Especialmente adecuados para uso en la Etapa d) del Procedimiento son los compuestos de fórmula VII en la que L es una cadena etilénica.

25 En las reacciones según la invención, los compuestos de fórmula Va se usan, por ejemplo, en cantidades equimolares o en exceso con relación a los compuestos de fórmula VII, preferiblemente en un exceso de hasta 4 veces, especialmente de forma preferible en un exceso de 2 veces a 4 veces, muy especialmente preferible en un exceso de 2 veces.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, butil metil éter o agua, y sus mezclas, dándose especial preferencia a clorobenceno.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.

- 5 Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina; o bases inorgánicas, tales como carbonatos, por ejemplo K_2CO_3 o Na_2CO_3 , o hidróxidos, por ejemplo NaOH o KOH, dándose preferencia a trialkilaminas, y especial preferencia a trietilamina.

Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, de 1 hasta 1,5 equivalentes, especialmente de 1 hasta 1,2 equivalentes.

- 10 Las temperaturas son generalmente de $0^\circ C$ a $150^\circ C$, dándose preferencia a un intervalo de $50^\circ C$ a $100^\circ C$, y especial preferencia a un intervalo de $60^\circ C$ a $100^\circ C$.

La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

- 15 Los compuestos de fórmula VII están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos.

Etapa e) del Procedimiento:

- 20 En las reacciones según la invención, los compuestos de fórmula IV se usan, por ejemplo, en cantidades equimolares o en exceso con relación a compuestos de fórmula VI, preferiblemente en un exceso de hasta 4 veces, especialmente de forma preferible en un exceso de 2 veces a 4 veces, muy especialmente preferible en un exceso de 2 veces.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, éter dietílico o butil metil éter, y sus mezclas, dándose especial preferencia a clorobenceno.

- 25 La reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.

- 30 Las bases adecuadas son, por ejemplo, bases amínicas, tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina; bases inorgánicas, tales como carbonatos, por ejemplo K_2CO_3 o Na_2CO_3 , o hidróxidos, por ejemplo NaOH o KOH; o alcóxidos, tales como, por ejemplo, *terc*-butóxido de potasio, dándose preferencia, por ejemplo, a *terc*-butóxido de potasio.

Las cantidades adecuadas de base para la reacción son, por ejemplo, de 1 hasta 1,5 equivalentes, especialmente de 1 hasta 1,2 equivalentes.

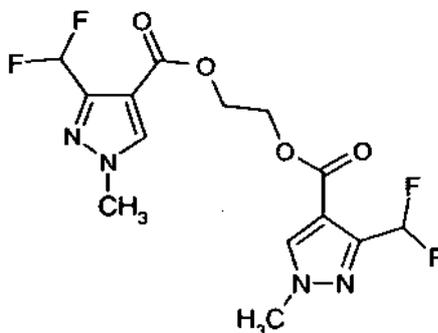
Las temperaturas son generalmente de $0^\circ C$ a $150^\circ C$, dándose preferencia a un intervalo de $50^\circ C$ a $150^\circ C$, y especial preferencia a un intervalo de $80^\circ C$ a $120^\circ C$.

- 35 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, dándose preferencia a la presión atmosférica.

El tiempo de reacción para esa reacción es generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

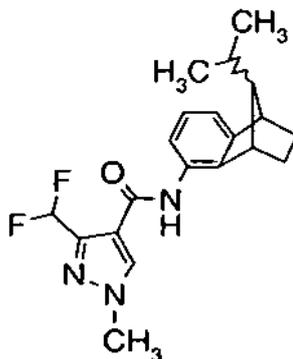
El procedimiento descrito anteriormente, al que también se refiere la presente invención, se explica con referencia a los siguientes Ejemplos:

Ejemplo P12: Preparación de éster 2-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboniloxi)-etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº Z4.02):



Se añaden a temperatura ambiente 6,2 g de etilenglicol (0,1 moles, 0,5 equivalentes), 22,2 g de trietilamina (0,22 mmoles, 1,1 equivalentes) y 50 ml de clorobenceno a una disolución al 49% de 38,9 g de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,2 moles) en clorobenceno. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 80°C. Se añade agua, y la fase orgánica se extrae con metil isobutil cetona. Se añaden 7 g de carbón activo, y la mezcla de reacción se filtra. La fase orgánica se concentra. Se obtienen 35,9 g de éster 2-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboniloxi)-etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (rendimiento: 95%). RMN ¹H (CDCl₃), ppm: 7,91 (s, 2H), 7,06 (t, 2H), 4,55 (s, 4H), 3,96 (s, 6H).

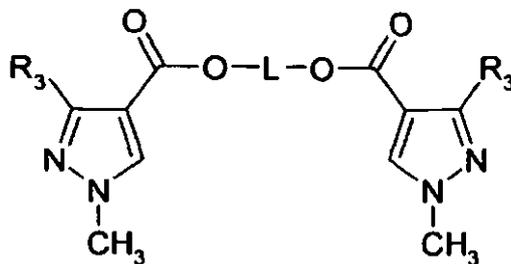
Ejemplo P13: Preparación de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº A.11):



Se añaden 6,9 g de 9-isopropil-5-amino-benzonorborneno (Comp. nº Z3.11, relación syn/anti 90:10; 32,8 mmoles, 2,05 equivalentes) y 1,9 g de *tert*-butóxido de potasio (16 mmoles, 1 equivalente) a una disolución de 6 g (16 mmoles) de éster 2-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboniloxi)-etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Comp. nº Z4.02, preparado según el Ejemplo P12) en 60 ml de clorobenceno. La mezcla de reacción se calienta hasta 95°C, y el disolvente clorobenceno se elimina completamente *a vacío*. La mezcla de reacción se calienta hasta 120°C y se agita durante 20 horas. Entonces se añaden 30 ml de clorobenceno. La fase orgánica se extrae dos veces con agua, primero a pH bajo, después a pH elevado. La fase orgánica se concentra separando por destilación el clorobenceno. Se obtienen 8 g de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite marrón (rendimiento bruto: 51%).

En la siguiente Tabla se enumeran compuestos preferidos de fórmula VI.

Tabla 6: Compuestos de fórmula VI

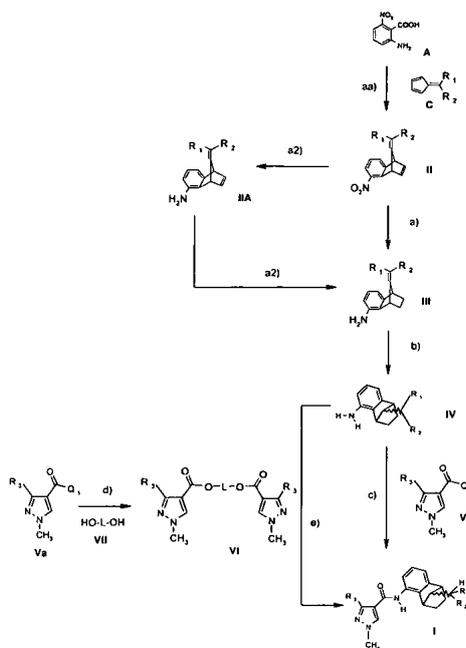


Comp. nº	R ₃	L
Z4.01	CF ₂ H	-CH ₂ -
Z4.02	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -
Z4.03	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.04	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.05	CF ₃	-CH ₂ -
Z4.06	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
Z4.07	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.08	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Los compuestos de fórmula VI se distinguen por la facilidad de la disponibilidad y las buenas propiedades de manipulación, y además tienen un precio razonable.

5 Para un repaso mejor, las reacciones mencionadas anteriormente se resumen en el Esquema 4.

Esquema 4:



Como se señala anteriormente, la invención se refiere en diversos aspectos, *entre otros*, a:

- (1) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a), b) y c);
- (2) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a2),

b) y c);

(3) la preparación de compuestos de fórmula IV partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a) y b);

5

(4) la preparación de compuestos de fórmula IV partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a2) y b);

(5) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula A usando las Etapas aa), a), b) y c);

(6) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula A usando las Etapas aa), a2), b) y c);

10

(7) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a), b), d) y e); y

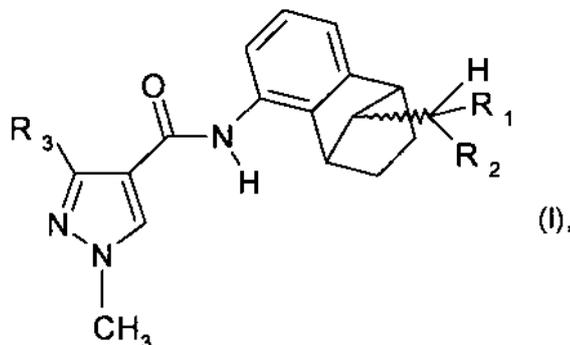
(8) la preparación de compuestos de fórmula I partiendo de compuestos de fórmula II usando las Etapas a2), b), d) y e).

La invención también se refiere a intermedios para uso en los procedimientos anteriores.

15

REIVINDICACIONES

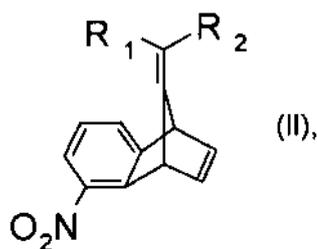
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



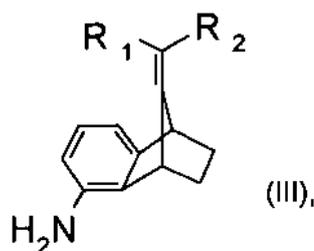
5

en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, y R₃ es CF₃ o CF₂H, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



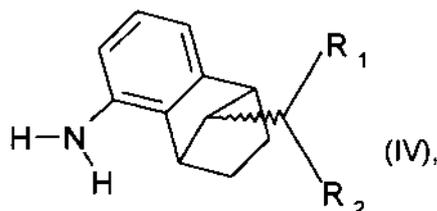
en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



10

en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I; y

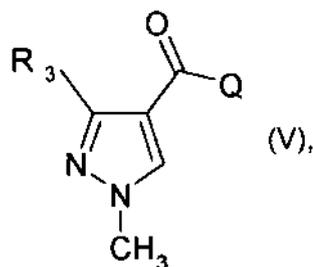
b) hacer reaccionar ese compuesto con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio



15

en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I; y

c) convertir ese compuesto en el compuesto de fórmula I mediante reacción con un compuesto de fórmula V



en la que Q es cloro, flúor, bromo, yodo, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆, y R₃ es como se define para la fórmula I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en el compuesto de fórmula I, R₁ y R₂ son metilo y R₃ es CF₂H.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en la Etapa c) del Procedimiento, el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V en la que Q es cloro, flúor o bromo y R₃ es como se define para la fórmula I.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en la Etapa c) del Procedimiento, el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V en la que Q es cloro, bromo, yodo o hidroxilo y R₃ es como se define para la fórmula I.

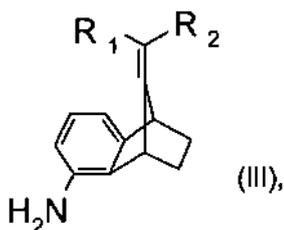
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que se usa un único agente reductor en la Etapa a) del Procedimiento.

6. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula III obtenido en la Etapa a) del Procedimiento se hace reaccionar para formar un compuesto de fórmula IV directamente, sin aislar un intermedio.

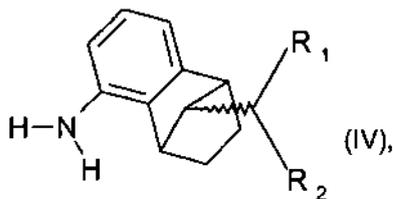
15 7. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que, en la Etapa c) del Procedimiento, el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V en la que Q es hidroxilo y R₃ es como se define para la fórmula I.

8. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que, en un compuesto de fórmula I, R₁ y R₂ son metilo y R₃ es CF₂H.

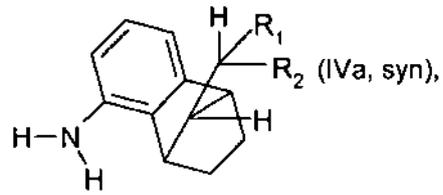
20 9. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que, en la Etapa b) del Procedimiento, se usa hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio como agente reductor, y el compuesto de fórmula III



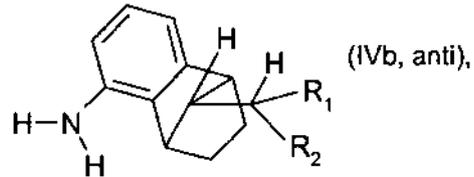
en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, se hace reaccionar para formar un compuesto de fórmula IV



25 en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, y en el que la relación de compuesto de fórmula IVa (syn)

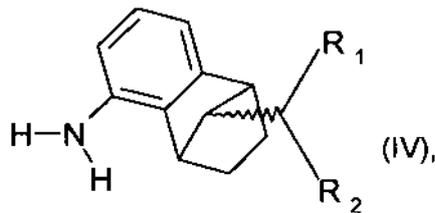


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, a compuesto de fórmula IVb (anti)

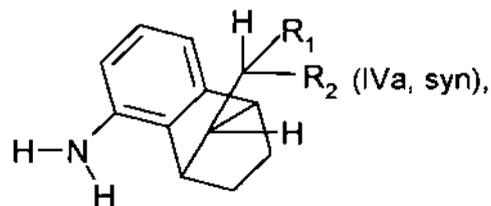


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, es más de 90:10.

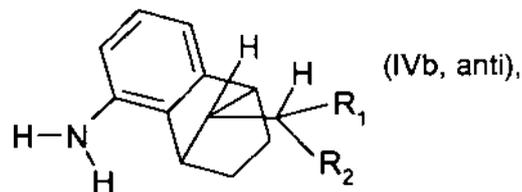
5 10. Un compuesto de fórmula IV



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, y en la que la relación de compuesto de fórmula IVa (syn)

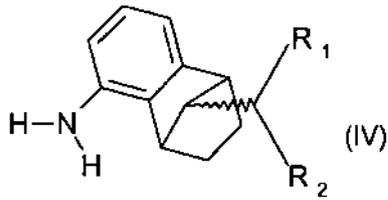


10 en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, a compuesto de fórmula IVb (anti)

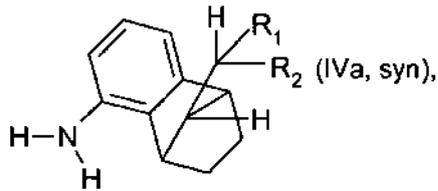


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, es de 90:10 a 99:1.

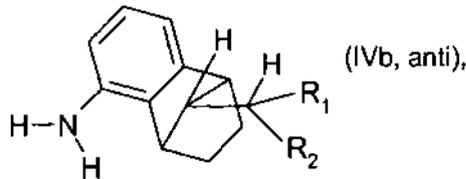
11. Uso, en la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula IV



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, y en el que la relación de compuesto de fórmula IVa (syn)

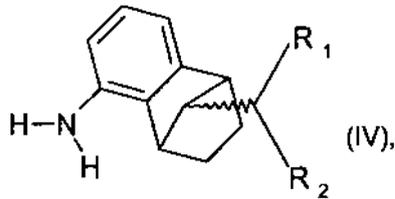


5 en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, a compuesto de fórmula IVb (anti)

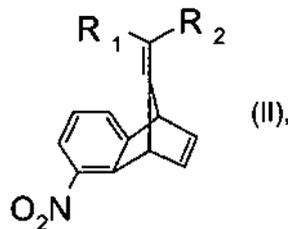


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I en la reivindicación 1, es de 90:10 a 99:1.

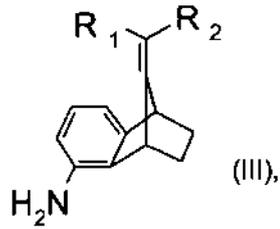
12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV



10 en la que R_1 y R_2 son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C_1-C_5 , que comprende
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



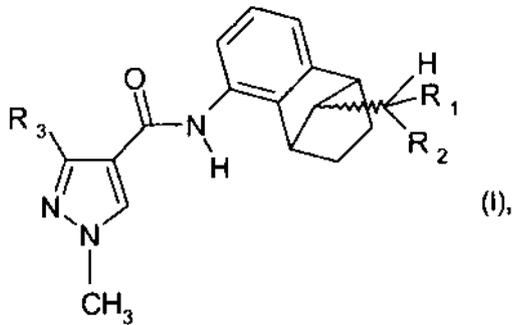
en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula IV, con al menos un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula IV; y

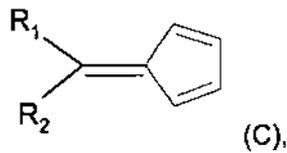
b) convertir ese compuesto con al menos un agente reductor en el compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio.

5 13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula I

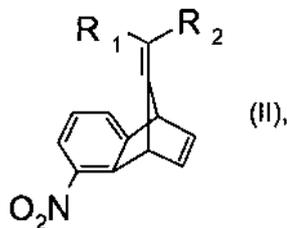


en la que R_1 y R_2 son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C_1 - C_5 , y R_3 es CF_3 o CF_2H , que comprende, antes de la etapa (a) de la reivindicación 1

10 aa) hacer reaccionar ácido 6-nitro-antranílico con un nitrito, seleccionado de nitrito de isoamilo y nitrito de terc-butilo, y con un compuesto de fórmula C

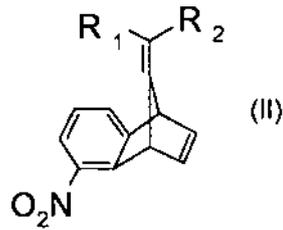


en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I, para formar un compuesto de fórmula II



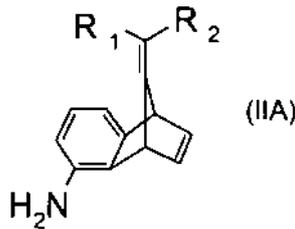
en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I.

15 14. Un compuesto de fórmula II



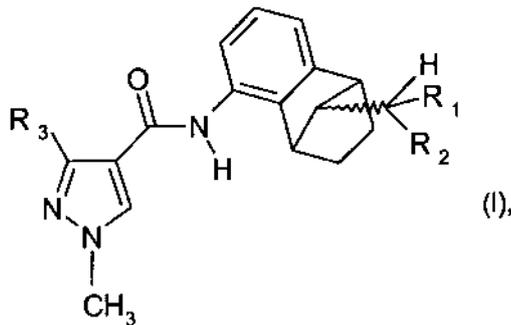
en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅.

15. Un compuesto de fórmula IIA



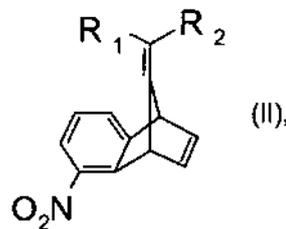
5 en la que R₁ y R₂ son, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

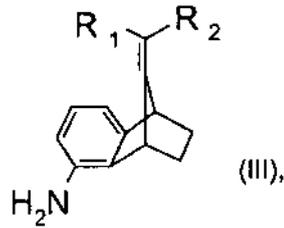


en la que R₁ y R₂ son cada uno, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo de C₁-C₅, y R₃ es CF₃ o CF₂H, que comprende

10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

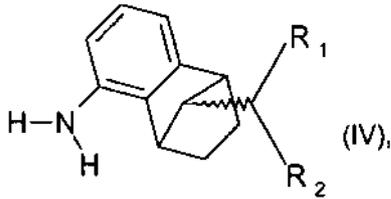


en la que R₁ y R₂ son como se definen para la fórmula I, con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula III



en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

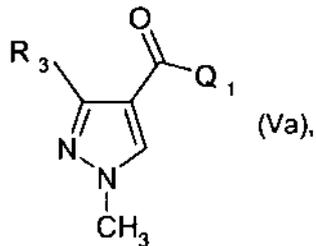
b) hacer reaccionar ese compuesto con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula IV, en el que el agente reductor usado en la etapa (b) es hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio,



5

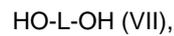
en la que R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula I; y

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula Va

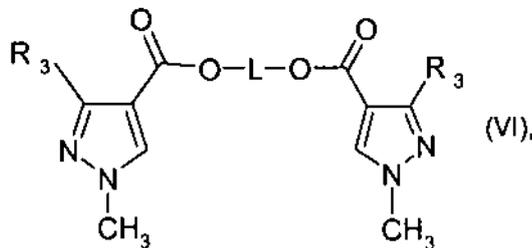


10

en la que Q_1 es cloro, flúor, bromo, yodo o alcoxi de C_1-C_6 , y R_3 es como se define para la fórmula I, con un compuesto de fórmula VII



en la que L es como se define para la fórmula VI, para formar un compuesto de fórmula VI



en la que L es una cadena de alqueno de C_1-C_6 y R_3 es como se define para la fórmula I; y

15

e) convertir el compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula I mediante reacción con el compuesto de fórmula IV.