(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 417 315**

(51) Int. Cl.:

C07C 251/44 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01)
C07C 45/66 (2006.01)
C07C 45/69 (2006.01)
C07C 49/693 (2006.01)
C07C 49/743 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010** **E 10729880 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2462108**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de amidas de ácidos carboxílicos de pirazol**

(30) Prioridad:

06.08.2009 EP 09167363
04.09.2009 EP 09169501

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2013

(73) Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

(72) Inventor/es:

GRIBKOV, DENIS;
MÜLLER, ADRIAN;
LAGGER, MARTIN y
GIORDANO, FANNY

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 417 315 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

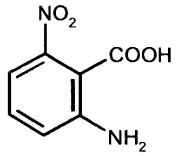
Procedimiento para la preparación de amidas de ácidos carboxílicos de pirazol.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

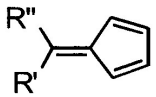
El compuesto (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y sus propiedades microbicidas se describe por ejemplo en la patente internacional WO 2007/048556.

La preparación de (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se conoce a partir de la patente internacional WO 2007/048556. Dicho compuesto se puede preparar según los esquemas 1 y 4,

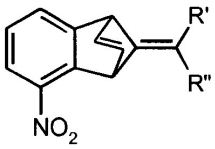
a) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula A:



(A) en presencia de un nitrito de alquilo con un compuesto de fórmula B:

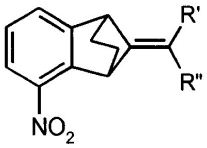


(B) en la que R' y R" son por ej., alquilo C_1-C_4, para un compuesto de fórmula C:



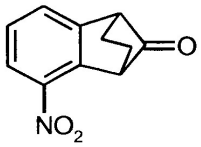
(C),

b) hidrogenando el compuesto de fórmula C en presencia de un catalizador de metal adecuado a un compuesto de fórmula D:



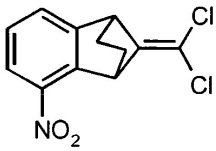
(D),

c) ozonizando el compuesto de fórmula D y tratamiento posterior con un agente reductor a un compuesto de fórmula E:

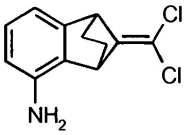


(E),

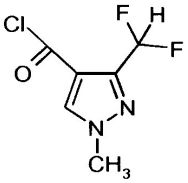
d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula E en presencia de trifenilfosfina/tetracloruro de carbono a 2,9-diclorometiliden-5-nitro-benzonorborneno de fórmula F:


(F),

e) hidrogenando el compuesto de fórmula F en presencia de un catalizador de metal a 2,9-diclorometiliden-5-amino-benzonorborneno de fórmula G:


(G),

f) y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula G con un compuesto de fórmula H:

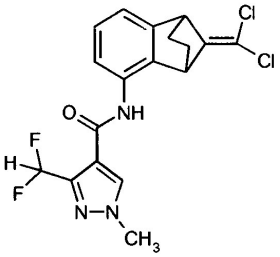

(H),

a (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico.

Desventajas significativas de este procedimiento de la técnica anterior es la reacción de ozonolisis que es difícil de manipular y la etapa d) cara que requiere el uso de trifenilfosfina. Dichas desventajas hacen este procedimiento no económico y especialmente inadecuado para una producción a gran escala.

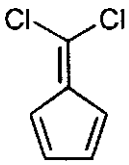
El objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la producción de (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico que evita las desventajas del procedimiento conocido y hace posible preparar (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico con altos rendimientos y buena calidad de una manera económicamente ventajosa.

Así, según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I:

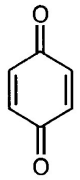

(I),

procedimiento que comprende:

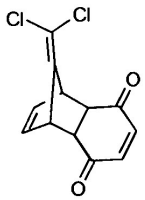
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II


(II),

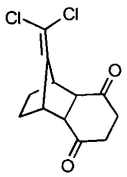
en presencia de un catalizador en un disolvente orgánico adecuado con el compuesto de fórmula III:


(III),

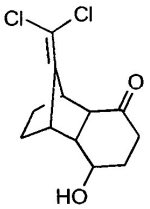
al compuesto de fórmula IV:


(IV),

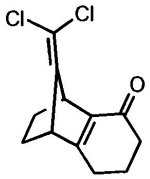
b) hidrogenar el compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador de metal al compuesto de fórmula V:


(V),

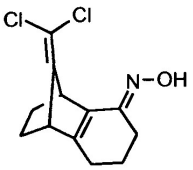
c) reducir el compuesto de fórmula V en presencia de un agente reductor al compuesto de fórmula VI:


(VI),

d) deshidratar el compuesto de fórmula VI en presencia de un ácido al compuesto de fórmula VII:

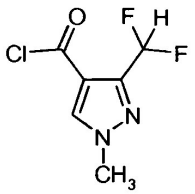

(VII),

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con hidroxilamina al compuesto de fórmula VIII:


(VIII),

y

f) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un disolvente y un agente de acilación y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula IX:



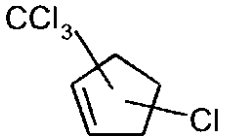
(IX),

o

ff) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un exceso del compuesto de fórmula IX.

Etapa a) de la reacción:

El compuesto de fórmula II se conoce y se desvela por ej., en Chemical Communications, 20 1.293 (1.971). El compuesto de fórmula II se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar ciclopentadieno con CCl_4 en presencia de un catalizador de metal seleccionado de complejos de rutenio, cobre, hierro, paladio y rodio al compuesto de fórmula X:



(X),

y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula X con una base en un disolvente apropiado al compuesto de fórmula II.

El compuesto de fórmula III es conocido y está comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula IV (y sus isómeros endo y exo) es nuevo y se desarrolla especialmente para el procedimiento según la invención y, por lo tanto, es constituye un objeto más de la invención.

Son disolventes orgánicos inertes adecuados para la etapa a) de la reacción, por ejemplo, tolueno, xileno, benceno, metilciclohexano, diclorometano o clorobenceno, preferiblemente tolueno. La reacción se puede realizar de manera ventajosa en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores. También algunos ácidos de Brönsted fuertes, por ejemplo ácido Metanosulfónico así como inmovilizado en ácidos de Brönsted de soporte sólido, por ejemplo se pueden usar AMBERLYSTs como catalizador. Los ácidos de Lewis fueron más eficaces que los ácidos de Brönsted.

Son ácidos de lewis adecuados, por ejemplo, $SnCl_4$, $AlCl_3$ o $FeCl_3$. Un ligando donador se puede añadir para aumentar el rendimiento, especialmente si se usa $AlCl_3$ o $FeCl_3$ como catalizador. Son ligandos donadores preferidos: dietil éter, tetrahidrofurano, nitrometano o nitrobenceno. Un catalizador preferido para la etapa a) de la reacción es $AlCl_3$ (usado de manera ventajosa en una cantidad de 1 - 100% en moles, preferido en una cantidad de 10-20% en moles) en presencia de tetrahidrofurano. El tetrahidrofurano se puede añadir en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, en particular en 1,1 equivalentes con respecto al $AlCl_3$ usado. En una realización preferida de la invención, dicho catalizador preferido se puede preparar ventajosamente por la adición de tetrahidrofurano a una suspensión de $AlCl_3$ en un disolvente (por ejemplo en tolueno) a -10°C a 60°C, preferiblemente a 25°C. La disolución de $AlCl_3$/tetrahidrofurano se puede añadir a la mezcla de compuestos de las fórmulas II y III en un disolvente (por ejemplo en tolueno) a una temperatura de -20°C a 30°C, preferiblemente -10°C. La disolución de $AlCl_3$/dietil éter se puede añadir a la mezcla de compuestos de las fórmulas II y III en clorobenceno a una temperatura de -50°C a -30°C, preferiblemente -35°C. En otra realización preferida de la invención, se puede añadir $AlCl_3$ sólido a la mezcla de reacción que contiene los compuestos de fórmula II y III y tetrahidrofurano o dietil éter a las temperaturas mencionados anteriormente.

Etapa b) de la reacción:

El compuesto de fórmula V y sus isómeros son nuevos y especialmente se desarrollan para el procedimiento según la invención y, por lo tanto, constituyen un objeto más de la invención.

Los catalizadores de metal heterogéneos adecuados para la etapa b) de la reacción son metales dispersados finos de los grupos 8, 9 y 10 del sistema periódico de los elementos, opcionalmente sobre un soporte sólido como, por ejemplo, carbón activo, óxido de aluminio u óxido de calcio, preferiblemente Pd/C, Pt/C, Rh/C o un catalizador esponjoso de Níquel (-aleación) (por ej., Níquel Raney). Con Pd/C, Pt/C y Rh/C la hidrogenación se puede realizar de manera ventajosa a presión de hidrógeno de 1.000 - 15.000 hPa y a 0 a 60°C, preferiblemente a 30-35°C o temperatura normal, mientras que el Níquel Raney requiere mayor presión de hidrógeno, por ejemplo 1.000 - 30.000 hPa. Un catalizador preferido es Rh/C, en particular con carga de 0,03 - 0,5 % en moles y a una presión de hidrógeno de 1.000 - 15.000 hPa, preferiblemente a una presión de hidrógeno de 2.000 - 5.000 hPa, en particular a una presión de hidrógeno de 3.000 hPa. La etapa b) de la reacción se realiza en presencia de un disolvente. Son disolventes orgánicos adecuados para la etapa b) de la reacción para alcoholes, ésteres, éteres, opcionalmente hidrocarburos aromáticos y alifáticos clorados como por ejemplo propan-2-ol, pentanol, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, éster etílico de ácido acético o terc- butil metil éter en particular tetrahidrofurano. La reacción de hidrogenación se puede realizar a temperaturas, bajas a elevadas, preferiblemente a temperaturas de desde 0 a 80°C, más preferiblemente de desde 20 a 60°C, en particular a 30-35°C. La hidrogenación también se puede conseguir con catalizadores de hidrogenación homogéneos (complejos de Iridio, Rodio o Rutenio, por ejemplo $(Ph_3P)_3RhCl$), así como por reacción de hidrogenación de transferencia usando por ej., propan-2-ol, ciclohexadieno o diimida (HN=NH) generada *in situ.*

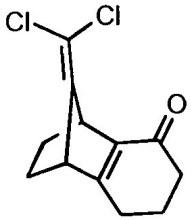
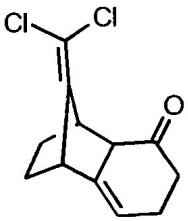
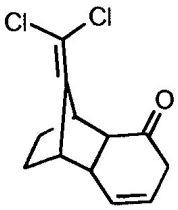
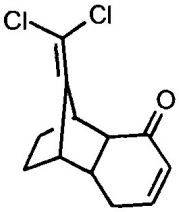
Etapa c) de la reacción:

El compuesto de fórmula VI y sus isómeros son nuevos y especialmente se desarrollan para el procedimiento según la invención y, por lo tanto, constituyen un objeto más de la invención. Son agentes reductores adecuados, por ejemplo, hidrógeno con un catalizador de metal, $NaBH_4$, monoacetoxiborohidruro ($NaBH_3OAc$), $LiAlH_4$, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o borano (BH_3*SMe_2, BH_3*tetrahidrofurano) o una hidrogenación de transferencia a partir de formiato o alcohol. Es especialmente preferido $NaBH_4$. La etapa c) de reducción también se puede realizar, en algunos casos, en presencia del catalizador de hidrogenación usado para la etapa b) de la reacción. La reducción con $NaBH_4$ se realiza de manera ventajosa en un disolvente o mezclas de disolventes, por ej., en un alcohol, por ejemplo en metanol, etanol, isopropanol, mezcla de tetrahidrofurano/metanol, mezcla de tetrahidrofurano/etanol, preferiblemente en metanol/tetrahidrofurano. Son temperaturas preferidas -20 a +40°C, en particular 0-30°C. También es posible usar hidrógeno en presencia de un catalizador como agente reductor.

Etapa d) de la reacción:

Son ácidos adecuados para la etapa d) de la reacción ácidos fuertes como: ácido fosfórico, poli(ácidos fosfóricos), H_2SO_4 concentrado, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos inmovilizados (fijados en portadores poliméricos) por ej., como Amberlyst™, preferiblemente H_2SO_4 concentrado. Dependiendo del ácido usado, la reacción se puede realizar a temperaturas de 10°C a 150°C. Un intervalo de temperatura preferido para el uso de H_2SO_4 concentrado como disolvente es de 10 a 25°C. Para H_2SO_4 concentrado, la relación en peso de material de partida al H_2SO_4 concentrado es de 1 : 0,2 a 1 : 10, preferiblemente 1 : 1 o menor en cuyo caso se requiere un disolvente y el intervalo de temperatura preferido es 70-90°C. El compuesto de fórmula VI se añade al ácido en forma sólida o se añade el ácido a una disolución de compuesto de fórmula VI en un disolvente orgánico. La reacción se puede soportar por destilación azeotrópica de agua, opcionalmente a presión reducida, especialmente si se usa una cantidad catalítica de ácido. Son disolventes orgánicos adecuados para la etapa d) de la reacción, por ejemplo, tolueno, xileno, metilciclohexano, clorobenceno o diclorobenceno, preferiblemente tolueno. Como cualquier eliminación, esta reacción se puede hacer convirtiendo el hidroxilo en un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno (Br, Cl, por reacción por ejemplo con PCl_5, PBr_3, $SOCl_2$) o sulfonato (por reacción por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de base) seguido por tratamiento con una base, ácido o ácido de lewis (por ejemplo KOH, NaOH NaO^tBu, KO^tBu o aminas terciarias incluyendo aromáticas tales como, por ejemplo, piridina).

El compuesto de fórmula VII puede tener lugar con los siguientes isómeros o mezclas de los mismos:


(VIIa),

(VIIb),

(VIIc) y

(VIId).

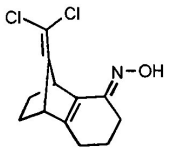
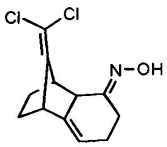
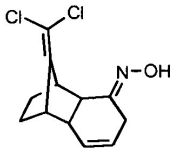
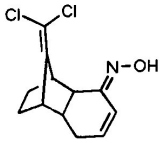
El aislamiento o la purificación de un isómero específico o una mezcla de isómeros de fórmula VII no es necesario. El compuesto de fórmula VII y sus isómeros son nuevos y especialmente se desarrollan para el procedimiento según la invención y por lo tanto constituyen un objeto más de la invención.

Etapa e) de la reacción:

Se puede usar hidroxilamina como base libre en agua (la disolución al 50% está comercialmente disponible) o se genera *in situ* a partir de su sal tal como por ejemplo hidrocloruro o sulfato por tratamiento con una base (por ejemplo trietilamina, piridina, NaOH o KOH, acetato de sodio, carbonato de potasio o sodio). Se usa hidroxilamina preferiblemente en forma de su sulfato o hidrocloruro y en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, en particular 1,1 a 1,3 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula VII. Son bases adecuadas para esta etapa de la reacción por ejemplo piridina, aminas terciarias como trietilamina, NaOH o KOH, acetato de sodio, carbonato de potasio o sodio. Es especialmente preferido acetato de sodio y NaOH. La base se usa en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, preferiblemente 1-1,5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula VII. Son disolventes adecuados alcoholes (preferidos anhidros), dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o CH_3CN, en particular etanol anhidro o metanol anhidro. Un disolvente especialmente preferido es etanol anhidro. La etapa e) de la reacción se puede realizar ventajosamente a temperaturas de desde 10 a 40°C preferiblemente a 25°C o temperatura normal. La reacción también se puede realizar en un sistema de dos fases (disolvente orgánico/agua, son disolventes orgánicos por ejemplo: tolueno, xileno, metilciclohexano) a temperaturas de desde 50 - 100°C usando las fuentes de hidroxilamina ya mencionadas y bases en presencia de catalizadores de transferencia de fases seleccionados de ácidos carboxílicos (por ejemplo acético, propiónico, isobutírico, piválico, valérico, isovalérico, benzoico, 2-etilhexanoico) usados en cantidad de 2-50% en moles. Una cantidad preferida de catalizador es 5-10 % en moles, una temperatura preferida es 80-90°C, son catalizadores preferidos ácido benzoico y ácido 2-etilhexanoico.

Con acetato de sodio como base, no se requiere un catalizador de transferencia de fases. Esta es una realización preferida del procedimiento.

El compuesto de fórmula VIII puede tener lugar en los siguientes isómeros o mezclas de los mismos:


(VIIIa),

(VIIIb),

(VIIIc) y

(VIIId).

No es necesario el aislamiento o la purificación de un isómero específico o una mezcla de isómeros específica de fórmula VIII. El compuesto de fórmula VIII y sus isómeros son nuevos y especialmente se desarrollan para el procedimiento según la invención y, por lo tanto, constituyen un objeto más de la invención.

Etapa f) de la reacción:

El compuesto de fórmula IX es conocido y está comercialmente disponible. El compuesto es desvelado, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.093.347.

Esta etapa consiste en dos transformaciones químicas: la reacción del oxígeno de la oxima con un cloruro de ácido (por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo o cloruro de cloroacetilo) o anhídrido de acilo

como anhídrido acético, preferiblemente cloruro de pivaloilo seguido por transformación *in situ* del derivado acetilado al compuesto de fórmula I por reacción con 1 equivalente del compuesto de fórmula IX de manera ventajosa en presencia de un ácido (típicamente HCl o $MeSO_3H$, lo más preferido HCl). Se puede usar un equivalente adicional del compuesto de fórmula IX para la primera etapa de acilación (acilación de la oxima). El uso de sólo un tipo de reactivo de acilación es ventajoso para el procedimiento de reciclado. La acilación se realiza de manera ventajosa en presencia de una base. La base se usa en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula IX, en particular en cantidades equimolares. Las bases adecuadas para la etapa f) de la reacción son piridina o aminas terciarias como trietilamina. La trietilamina se prefiere especialmente como una base. Las temperaturas de reacción preferidas para la etapa f) de la reacción son de 60 a 120°C, en particular 80-100°C, lo más preferiblemente 85-95°C. Disolventes adecuados son: tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. El disolvente más preferido es dioxano.

La etapa ff) de la reacción es una variante especialmente preferida del procedimiento según la invención: el compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar directamente con un exceso del compuesto de fórmula IX. El compuesto de fórmula IX se usa en un exceso, preferiblemente en una cantidad de 2 a 3 equivalentes, preferiblemente 2,1 equivalentes respecto del compuesto de fórmula VIII. El uso de agentes de acilación adicionales no es necesario para esta variante. El ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico formado como subproducto en esta variante del procedimiento se puede recuperar y transformar en el compuesto de fórmula IX. Como no son necesarios agentes de acilación adicionales para realizar la reacción, esta variante del procedimiento es económicamente muy ventajosa. Esta variante del procedimiento no requiere la presencia de un ácido. Además, la reacción también se puede realizar sin una base con una ligera reducción del rendimiento (3-5%).

Una variante del procedimiento preferida comprende:

f) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un disolvente y un agente de acilación y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con un compuesto de fórmula IX.

Otra variante del procedimiento preferida comprende ff) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de fórmula IX.

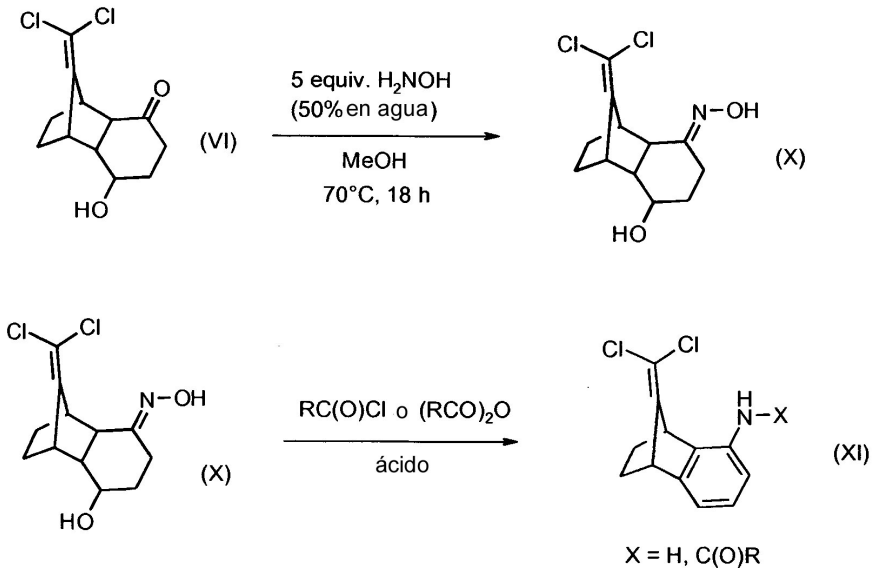
En una variante preferida particular del procedimiento de la invención, la etapa a) de la reacción se realiza en presencia de $SnCl_4$, $AlCl_3$ o $FeCl_3$ como catalizador; se usa Pd/C, Pt/C, Rh/C o Níquel Raney como catalizador de metal para la etapa b) de la reacción; $NaBH_4$, monoacetoxiborohidruro ($NaBH_3OAc$), $LiAlH_4$, hidruro de sodio y *bis*(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o borano (BH_3*SMe_2, BH_3*tetrahidrofurano) se usan como agente reductor en la etapa c) de la reacción; ácido fosfórico, poli(ácidos fosfóricos), H_2SO_4 concentrado, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico se usan como el ácido en la etapa d) de la reacción; se usa hidroxilamina en forma de su hidrocloruro en la etapa e) de la reacción y en la etapa ff) el compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar directamente con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de fórmula IX.

La etapa a) de la reacción de esta variante preferida del procedimiento se realiza preferiblemente con $AlCl_3$ o $FeCl_3$ como el catalizador y en presencia de un ligando donador seleccionado de: dietil éter, tetrahidrofurano, bis(2-metoxietil) éter, nitrometano, nitrobenceno y piridina.

En una variante preferida especialmente del procedimiento de la invención, la etapa a) de la reacción se realiza en presencia de $AlCl_3$ como catalizador; se usa Rh/C como catalizador de metal para la etapa b) de la reacción; se usa $NaBH_4$ como agente reductor en la etapa c) de la reacción; se usa H_2SO_4 concentrado como el ácido en la etapa d) de la reacción; se usa hidroxilamina en forma de su hidrocloruro en la etapa e) de la reacción y se hace reaccionar el compuesto de fórmula VIII directamente en la etapa ff) de la reacción con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de fórmula IX.

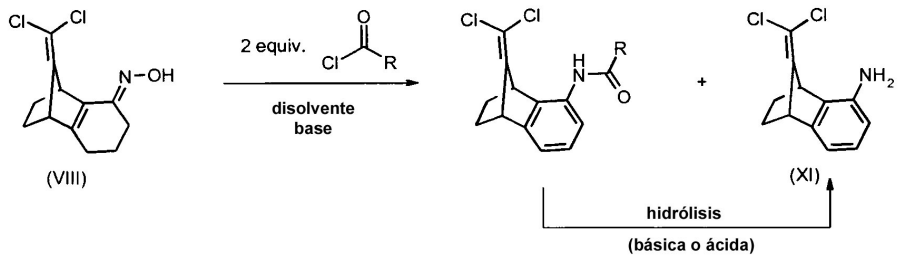
El compuesto de fórmula VI es nuevo y representa un objeto más de la invención. El compuesto de fórmula VI se puede convertir en el compuesto de fórmula X, que se puede hacer reaccionar al compuesto de fórmula XI. Esto se muestra en el siguiente esquema 1 de reacción.

Esquema 1 de reacción:



En el esquema 1, R es metilo, terc.-butilo, CH_2Cl o fenilo. El compuesto de fórmula XI, en el que X es hidrógeno, también se puede preparar partiendo del compuesto de fórmula VIII como se muestra en el esquema 2:

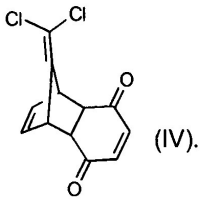
Esquema 2:



En el esquema 2, R es metilo, terc.-butilo, CH_2Cl o fenilo. El compuesto de fórmula XI es un valioso intermedio para la preparación del compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I se puede preparar por la reacción del compuesto de fórmula XI con el compuesto de fórmula IX. El compuesto XI también se puede preparar directamente (una etapa) del compuesto VIII calentando VIII en presencia de un ácido (HCl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano). También se puede hacer esta transformación por calentamiento de VIII en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C (0,5 - 5% en moles) en disolvente de ebullición alta tal como triglime a 180°C.

Ejemplos preparatorios:

Ejemplo P1: Preparación del compuesto de fórmula IV:



Disolución de catalizador:

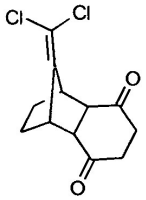
A una suspensión agitada de $AlCl_3$ (60,0 g, 0,45 mol) en tolueno (200 g) se añadió tetrahidrofurano (46,0 g, 0,64 moles) gota a gota a 20-25°C, en atmósfera inerte (nitrógeno). La disolución clara de catalizador se almacenó a temperatura ambiente.

Cicloadición de Diels-Alder*:*

Se cargó un reactor de vidrio con una disolución fría de 6,6-diclorofulveno en tolueno (858 g, 0,479 moles, 8,2%) y 1,4-benzoquinona (56,9 g, 0,526 moles). El contenido del reactor se dejó enfriar a -9°C al tiempo que se agitaba en atmósfera inerte (nitrógeno). Se añadió disolución de catalizador (40 g, contiene 7,8 g de $AlCl_3$) al reactor en 30 min a -9°C, después se añadió una cantidad adicional de disolución de catalizador (10 g, contiene 2,0 g de $AlCl_3$) en 60 min. Después de agitar durante 3,5 horas a -9°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción rápidamente por adición gota a gota de etanol (70 ml) a -9°C. La masa de reacción se agitó a -9°C durante 30 min y se filtró. Se lavó el producto con mezcla de etano/tolueno fría (2:1, 360 ml) y se secó a vacío. Rendimiento 102 g (83%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,40 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 6,21 (t, J = 2,0 Hz, 2H); 6,66 (s, 2H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) 47,5; 49,6; 103,4; 134,8; 142,6; 147,6; 196,6.

Ejemplo P2: Preparación del compuesto de fórmula V:

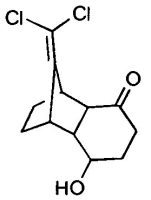


(V).

Se cargó un matraz de dos bocas de 1 l con compuesto de fórmula IV (36,6 g, 0,143 moles) y 5% de Rh/C (3,0 g, 0,42 % en moles de Rh, contenido en agua del 58,0%). Se evacuó el matraz y se volvió a cargar con nitrógeno dos veces seguido por adición de tetrahidrofurano (600 ml). Después se evacuó la mezcla de reacción hasta que hirvió el tetrahidrofurano y se volvió a llenar con hidrógeno de un globo dos veces. Se controló el consumo de hidrógeno usando un contador de burbujas. La agitación intensiva de la mezcla de reacción es esencial para una hidrogenación rápida. Se controló la conversión por RMN de ^1H y fue completa después de 7 horas. En este momento el consumo de hidrógeno llegó a ser muy lento. Se filtró la mezcla de reacción por un filtro de una frita de vidrio. La torta de masa filtrante, que contenía producto no disuelto, se lavó con tetrahidrofurano unas veces para disolverlo. Se evaporó el líquido filtrado combinado y se agitó el residuo cristalino restante con metanol (150 ml) durante aproximadamente 15 min a temperatura normal, después se enfrió en un baño de hielo, se agitó durante 15 min adicionales, se filtró, se lavó con metanol y se secó en aire. Rendimiento 32,7 g (88%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,47 - 1,53 (m, 2H); 1,72 - 1,79 (m, 2H); 2,51 - 2,60 (m, 2H); 2,82 - 2,92 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,37 (m, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 23,7; 38,8; 43,9; 50,5; 106,9; 144,0; 207,8.

Ejemplo P3: Preparación del compuesto de fórmula VI:

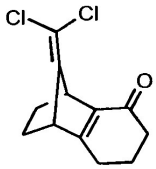


(VI).

Una mezcla del compuesto de fórmula V (47,3 g, 0,183 moles), metanol (300 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se dejó enfriar a 0-5°C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (2,17 g, 0,0573 moles) en porciones durante 1,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura normal y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria. Se repartió el residuo entre metil terc-butil éter (1.000 ml) y HCl 0,5 N (300 ml). Se separó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se secó el residuo a vacío. Rendimiento 46,9 g (98%,mezcla 9:1 de isómeros en el hidroxilo).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (isómero principal) 1,58 - 1,72 (m, 3H); 1,84 (s a, 1H); 2,04 (m, 2H); 2,20 - 2,35 (m, 2H); 2,48 - 2,55 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,12 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 4,41 (m, 1H).

Ejemplo P4: Preparación del compuesto de fórmula VII:

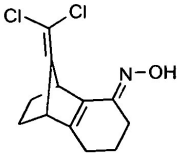


(VII).

Se añadió compuesto finamente pulverizado de fórmula VI (26,25 g, 0,1005 moles) en 10 min a un ácido sulfúrico al 96% agitado de manera intensa (80 ml) a temperatura normal (enfriando con un baño de agua). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min y después se vertió lentamente en una mezcla de hielo (200 g), agua fría de hielo (200 ml) y metil terc-butil éter (250 ml) con agitación vigorosa. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con metil terc-butil éter (70 ml). Se lavó el extracto combinado con disolución al 3% de bicarbonato de sodio (150 ml) y después con salmuera (100 ml). Se separó la fase orgánica y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria. Se extrajo el residuo en hexano en ebullición (100 + 10 + 10 ml). Se filtró la disolución caliente por un filtro de frita de vidrio (evacuación ligera) y se dejó para cristalización a temperatura normal. Después de 1 hora de dejó enfriar la mezcla de cristalización a 0°C (baño de hielo) y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se filtraron los grandes cristales formados, se lavaron con hexano (30 ml) y se secaron en aire. Se concentraron las aguas madres a un volumen de 15 ml y se recogió un cultivo adicional. Rendimiento 20,7 g (85%).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (isómero principal) 1,23-1,32 (m, 2H); 1,88-2,14 (m, 4H); 2,23-2,30 (m, 1H); 2,35 - 2,57 (m, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,87 (m, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 23,3; 24,2; 25,0; 25,7; 37,4; 42,2; 49,6; 102,3; 140,7; 149,2; 167,1; 193,7.

Ejemplo P5-a: Preparación del compuesto de fórmula VIII:



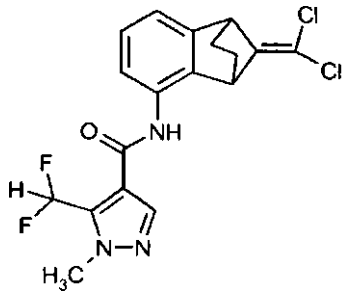
(VIII).

Una mezcla de compuesto de fórmula VII (24,6 g, 0,101 moles), hidrocloruro de hidroxilamina (8,43 g, 0,121 moles), piridina (12,0 g, 0,152 moles) y etanol absoluto se agitó a temperatura normal durante 4 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua (500 ml) y se evaporó. Se secó el residuo cristalino restante a vacío. Rendimiento 25,6 g (99%).

RMN de ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ (isómero principal) 1,17 (m, 1H); 1,32 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,77 - 1,92 (m, 2H); 2,14 - 2,31 (m, 3H); 2,50 (m, 1H); 3,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 3,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 10,70 (s, 1H).

Ejemplo P5-b: Preparación del compuesto de fórmula VIII (en sistema de dos fases): En un reactor de vidrio se agitó una mezcla de compuesto VII (30,0 g, 0,123 moles), sulfato de hidroxilamina (12,15 g, 0,074 moles), acetato de sodio (12,15 g, 0,148 moles), tolueno (100 ml) y agua 15 ml, a 85°C durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción seguido por adición gota a gota de disolución acuosa de hidróxido de sodio (18,1 g, 0,136 mol, 30%) mientras se mantiene la temperatura en el intervalo 80-85°C. Se separó la fase acuosa (caliente) y se evaporó parcialmente la fase orgánica (se retiraron 65 ml de tolueno). Se dejó enfriar la suspensión resultante a -10°C, se agitó a esta temperatura durante una hora y se filtró. Se lavó el producto con tolueno frío (20 ml) y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento 29,6 g (92%, 99% de producto puro).

Ejemplo P6: Preparación del compuesto de fórmula I (etapa f de la reacción):



(I).

Se agitó una mezcla de compuesto de fórmula VIII (5,16 g, 0,02 moles), cloruro de pivaloílo (2,41 g, 0,02 moles), trietilamina (2,04 g, 0,02 moles) y dioxano (80 ml), a 40°C durante 30 min. Después se añadió una disolución de HCl en dioxano (2 ml, 0,01 moles, 2,0 M) y DFPA-Cl (compuesto de fórmula IX) (3,89 g, 0,02 moles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura normal, se eliminó una parte principal del disolvente por evaporación rotatoria y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con NaOH 1 N (100 ml) después dos veces con agua (100 ml) y se evaporó. Se secó a vacío el residuo restante. Rendimiento 6,60 g (70%, 85% puro por RMN de ^{1}H cuantitativa).

Se disolvió el material bruto (5,00 g) en una mezcla de xileno (10 ml) y metilciclohexano (5 ml) a 80°C. Se dejó enfriar lentamente la disolución con agitación a 5°C (baño de hielo). Se filtró el precipitado, se lavó con xileno frío (1 g) y se secó a vacío. Rendimiento 3,0 g (50%, 99+% puro por RMN de ^{1}H cuantitativa).

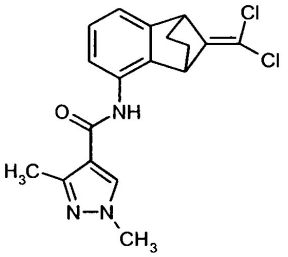
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,37 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 2,09 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 6,91 (t, J_{H-F} = 54,2 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,15 (m, 1H).

Ejemplo P7: Preparación del compuesto de fórmula I (etapa ff de la reacción:

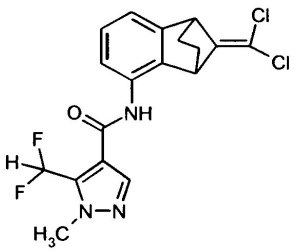
A una disolución agitada del compuesto de fórmula VIII (5,00 g, 0,0193 moles) y trietilamina (1,76 g, 0,0174 moles) en dioxano (25 ml) se añadió el compuesto de fórmula IX (7,91 g, 0,0406 mmoles) durante un periodo de 15 min mientras se mantenía la temperatura en un intervalo de 25 - 35°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a una temperatura de 82° y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. Después de enfriar a temperatura normal la mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria y se agitó el residuo con metil terc-butil éter (150 ml) y agua (35 ml) durante 25 min. Se añadió una disolución de NaOH (2,4 g, 0,06 moles) en agua (10 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min adicionales. Se separó la fase acuosa y se extrajo la fase orgánica con NaOH 1 N (5 ml). Se acidificaron los extractos acuosos combinados con HCl al 32%(5 ml, 0,05 moles); se dejó enfriar a 0°C y se agitó la suspensión resultante a esta temperatura durante 30 min. Se filtró el precipitado blanco, se lavó con agua (20 ml) y se secó para proporcionar 99% de ácido DFPA puro. Rendimiento 3,60 g (96%).

Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (50 ml, 0,05 moles) y después con agua (50 ml). Se retiró lentamente el disolvente por evaporación rotatoria y se secó el residuo cristalino restante a vacío a 50°C. Rendimiento 7,66 g (96%, 95% de pureza). Este material se agitó con metilciclohexano (50 ml) a reflujo durante 30 min. La suspensión se enfrió lentamente a 45°C. Se filtró el material cristalino, se lavó con metilciclohexano y se secó en aire para proporcionar compuesto de fórmula I puro. Rendimiento 7,07 g (92%, 99% puro según RMN de ^{1}H cuantitativo).

Dependiendo de la pureza del compuesto de fórmula IX, el producto final puede contener pequeñas cantidades de subproductos de fórmula B_1 y B_2:



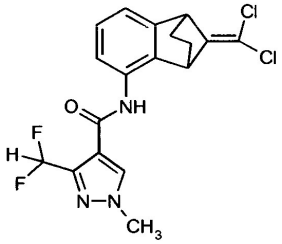
(B_1) y



(B_2).

REIVINDICACIONES

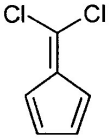
1. Un procedimiento para la preparación del compuesto de formula I:



(I),

procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II:

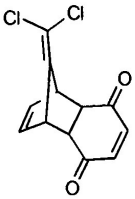


(II),

en presencia de un catalizador en un disolvente orgánico adecuado con el compuesto de fórmula III:

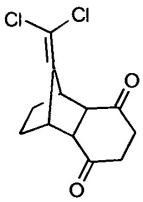
(III),

al compuesto de fórmula IV:



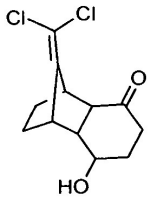
(IV).

b) hidrogenar el compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador de metal al compuesto de fórmula V:



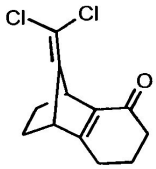
(V).

c) reducir el compuesto de fórmula V en presencia de un agente reductor al compuesto de fórmula VI:



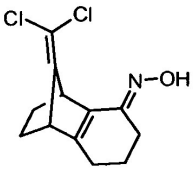
(VI),

d) deshidratar el compuesto de fórmula VI en presencia de un ácido al compuesto de fórmula VII:



(VII),

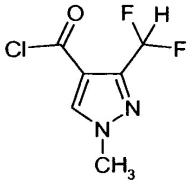
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con hidroxilamina al compuesto de fórmula VIII:



(VIII),

y

f) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un disolvente y un agente de acilación y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula IX:



(IX),

o

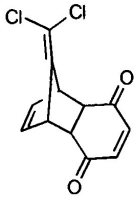
ff) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un exceso del compuesto de fórmula IX.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, procedimiento que comprende:

f) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un disolvente y un agente de acilación y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con un compuesto de fórmula IX.

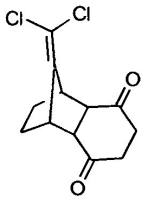
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, procedimiento que comprende ff) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de fórmula IX.

4. El compuesto de fórmula IV:



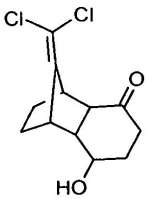
(IV).

5. El compuesto de fórmula V:



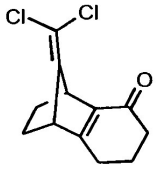
(V).

6. El compuesto de fórmula VI:



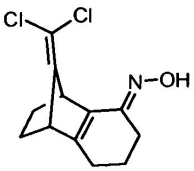
(VI).

7. El compuesto de fórmula VII:



(VII).

8. El compuesto de fórmula VIII:



(VIII).