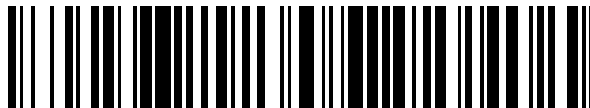


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 875**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 303/08 (2006.01)

C07D 303/36 (2006.01)

C07C 211/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011** **E 11714295 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2560957**

54 Título: **Proceso para preparar amidas de ácidos carboxílicos pirazólicos**

30 Prioridad:

20.04.2010 EP 10160440

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

23.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUMEUNIER, RAPHAEL y
TOBLER, HANS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 478 875 T3

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

DESCRIPCIÓN

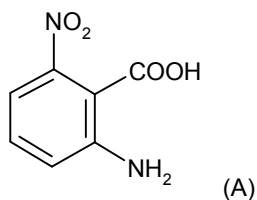
Proceso para preparar amidas de ácidos carboxílicos pirazólicos

La presente invención se refiere a un proceso para preparar la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

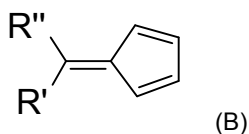
- 5 El compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y sus propiedades microbicidas se describen, por ejemplo, en WO 2007/048556.

La preparación de la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se describe en WO 2007/048556. Dicho compuesto se puede preparar de acuerdo con los esquemas 1 y 4 mediante los siguientes pasos:

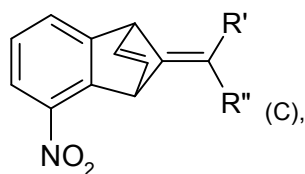
- 10 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



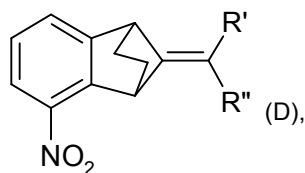
en presencia de un nitrito de alquilo con un compuesto de fórmula B



- 15 donde R' y R'' son, p. ej., alquilo C₁-C₄, para obtener un compuesto de fórmula C

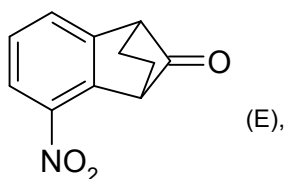


b) hidrogenar el compuesto de fórmula C en presencia de un catalizador metálico adecuado para obtener un compuesto de fórmula D

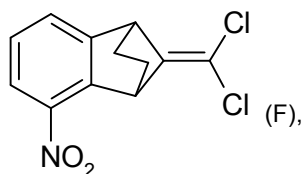


20

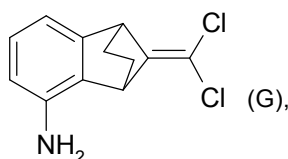
c) ozonizar el compuesto de fórmula D y tratamiento posterior con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula E



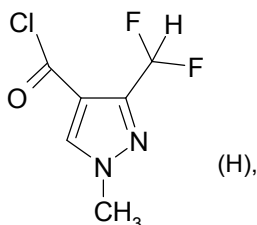
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula E en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono para obtener el 2,9-diclorometiliden-5-nitrobenzonorborneno de fórmula F



5 e) hidrogenar el compuesto de fórmula F en presencia de un catalizador metálico para obtener el 2,9-diclorometiliden-5-aminoborneno de fórmula G



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

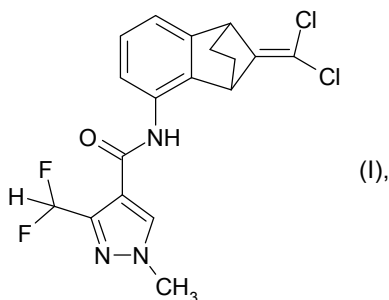


10 para obtener la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Una desventaja significativa de este proceso de la técnica anterior es la reacción de ozonólisis, que es difícil de controlar. Dicha desventaja hace que este proceso sea poco rentable y especialmente inadecuado para una producción a gran escala.

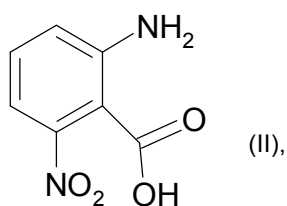
15 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para producir la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que no presente las desventajas del proceso conocido y que permita preparar la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico con rendimientos elevados y calidad satisfactoria de forma rentable.

20 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula I

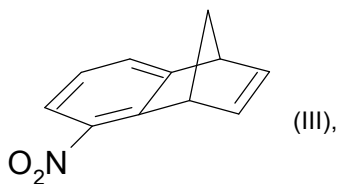


comprendiendo el proceso

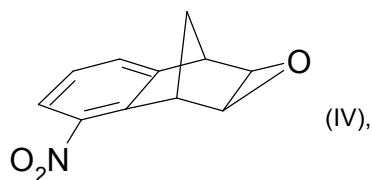
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



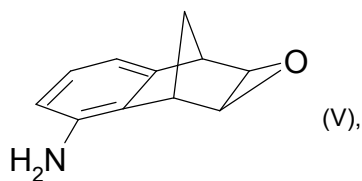
con ciclopentadieno en presencia de un nitrito de alquilo y un disolvente inerte para obtener un compuesto de fórmula III



- 5 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III en presencia de un oxidante y un disolvente inerte para obtener el compuesto de fórmula IV

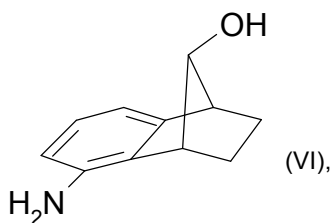


c) hidrogenar el compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador metálico y un disolvente inerte en atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula V

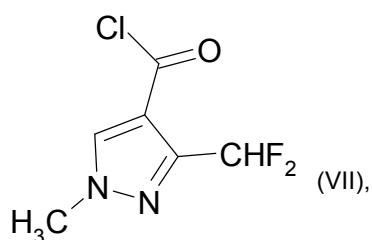


10

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V en presencia de un ácido de Brönsted seguido de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula VI

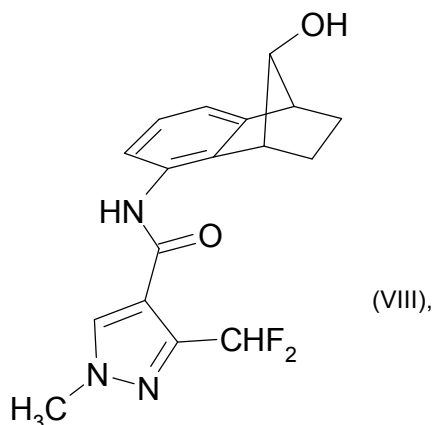


e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII

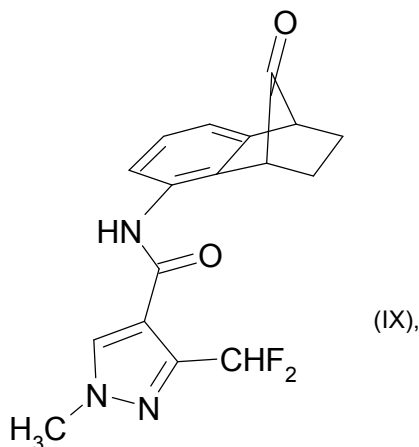


15

en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula VIII



f) convertir el compuesto de fórmula VIII en presencia de un agente oxidante en el compuesto de fórmula IX



- 5 y g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono o trifenilfosfano/bromotriclorometano para obtener el compuesto de fórmula I.

El uso de ciclopentadieno en el paso de cicloadición del proceso de esta invención es muy beneficioso, ya que el uso de ciclopentadieno proporciona generalmente mejores rendimientos que los fulvenos, tales como diclorofulveno o dimetilfulveno, empleados en el proceso descrito en WO 2007/048556. Además se puede obtener directamente a partir del dímero, el cual se puede adquirir de proveedores comerciales.

Paso de reacción a):

La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas ligeramente elevadas, en particular de 40 a 60 °C. La temperatura preferida es a reflujo del disolvente, cuando no sea superior a 60 °C. Los disolventes inertes adecuados para este paso de reacción son alcanos clorados, tales como cloroformo o dicloroetano, con preferencia por el diclorometano; éteres tales como dimetoxietano o THF; cetonas tales como acetona o cetona etil metílica, con preferencia por la cetona etil metílica; o ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, con preferencia por el último.

Los nitritos de alquilo preferidos son nitrito de *n*-butilo, nitrito de *tert*- o isoamilo, en particular nitrito de isoamilo o nitrito de *tert*-butilo. El compuesto de fórmula II es conocido en la técnica y se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con WO 2007/031323 a partir de 3-nitroftalimida, la cual se puede convertir, por reacción con una base acuosa y por reacción posterior con un ácido acuoso, en ácido 6-nitroftalámico. El ácido 6-nitroftalámico se puede hacer reaccionar en primer lugar con una base acuosa, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso, e hipoclorito de sodio, y a continuación con ácido acuoso, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso para obtener el compuesto de fórmula II.

25 Paso de reacción b):

Los oxidantes adecuados son ácido per fórmico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno combinado con un ácido orgánico tal como ácido acético. El peróxido de carbamida en presencia de hidrogenofosfato de disodio y anhídrido acético también es un sistema adecuado para esta oxidación. Un oxidante preferido es el ácido *meta*-cloroperbenzoico. Los disolventes adecuados para el paso de reacción b) son, por ejemplo, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetoxietano o dioxano. Se prefiere el diclorometano. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente a 20-30 °C.

El compuesto de fórmula IV es novedoso, se ha desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituye un objetivo adicional de la invención.

10 Paso de reacción c):

Los catalizadores metálicos adecuados son paladio, platino o rodio sobre carbón, o níquel Raney. El catalizador preferido es rodio sobre carbón.

La reacción se puede llevar a cabo bajo presión de hidrógeno o a presión atmosférica normal, con una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dioxano o etanol, preferentemente tetrahidrofurano.

En una variante preferida del paso de reacción c), se emplea tetrahidrofurano como disolvente y la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica de hidrógeno, junto con el uso de un catalizador heterogéneo seco de rodio sobre carbón.

20 El compuesto de fórmula V es novedoso, se ha desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituye un objetivo adicional de la invención.

Paso de reacción d):

Se prefiere tener un sistema bifásico en la primera parte de la reacción. Los disolventes útiles para la fase orgánica son los alcanos. Se prefiere el heptano. El ácido bromhídrico en agua es el ácido de Brönsted preferido para realizar la trasposición. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 5 °C y 40 °C, con preferencia por 20 °C.

Para la segunda parte de la transformación, se pueden emplear agentes reductores adecuados tales como Fe/HCl, Zn/HCl o Zn/AcOH. Se prefiere la combinación de zinc activado y ácido acético. Los disolventes preferidos para la reducción son los alcoholes, por ejemplo, metanol y etanol, siendo metanol el preferido. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente a 20 °C.

30 El compuesto de fórmula VI es novedoso, se ha desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituye un objetivo adicional de la invención.

Paso de reacción e):

En general las reacciones de acoplamiento entre una amina y un cloruro de acilo son conocidas. La presencia de una base, normalmente aminas terciarias tales como diisopropiletilamina o trietilamina, pero también aminas tales como piridina o 2,6-lutidina o NaOH, preferentemente aminas terciarias, es beneficiosa para neutralizar el ácido clorhídrico formado durante la reacción.

También se pueden emplear catalizadores de tipo base de Lewis para acelerar la reacción, siendo la 4-dimetilaminopiridina el catalizador arquetípico para una transformación de este tipo.

40 Los disolventes inertes tales como cloroformo, dicloroetano, diclorometano; éteres tales como dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno o xileno son adecuados para este paso de reacción.

La temperatura puede estar comprendida entre 0 °C y el reflujo del disolvente.

Las condiciones preferidas de reacción son la presencia de trietilamina como base, la ausencia de un catalizador y diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente.

45 El compuesto de fórmula VII es conocido y se describe, por ejemplo, en US-5.093.347. El compuesto de fórmula VIII es novedoso, se ha desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituye un objetivo adicional de la invención.

Paso de reacción f):

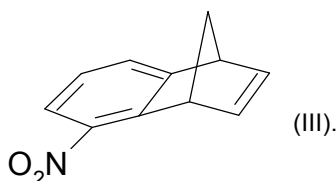
Los métodos para oxidar un alcohol secundario a una cetona se han descrito en la técnica anterior y la mayoría de ellos serían adecuados para esta transformación particular.

La oxidación de Swern, que se lleva a cabo en condiciones suaves, es una reacción química en la que un alcohol primario o secundario se oxida a un aldehído o cetona empleando cloruro de oxalilo, sulfóxido de dimetilo y una base orgánica tal como trietilamina. Se puede llevar a cabo en disolventes inertes tales como alcanos clorados, y la temperatura se debe mantener preferentemente entre -78 °C y -55 °C antes de la adición final de base.

- 5 g) La conversión se puede llevar a cabo en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfano/tetracloruro de carbono o trifenilfosfano/bromotriclorometano. Un disolvente preferido es el acetonitrilo, la temperatura puede estar comprendida entre 0 °C y 60 °C, con preferencia por 60 °C. Este paso de reacción también se describe en PCT/EP2009/067286.

Ejemplos de preparaciones:

Paso a): Preparación del compuesto de fórmula III



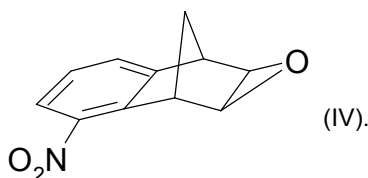
10

En un matraz de tres bocas provisto de termómetro, embudo de adición y refrigerante con un burbujeador, se disuelve nitrito de *tert*-butilo (5.77 ml, 1.77 eq, 48.6 mmol) en diclorometano (30 ml) y se calienta a reflujo, a la vez que se añade gota a gota una solución fría de ácido 2-amino-6-nitrobenzoico (5 g, 1 eq, 27.5 mmol) y ciclopentadieno (40.7 ml, 18 eq, 0.49 mol) en acetona (20 ml). Deben tomarse precauciones respecto a la formación de gases. Después de calentar a reflujo durante 18 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente, antes de filtrarla a través de un lecho de sílice y evaporarla. La mezcla cruda se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con un gradiente desde ciclohexano puro hasta una mezcla de acetato de etilo:ciclohexano 1:12). A continuación, se obtienen 3 gramos de 5-nitro-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno (58% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) 7.7 ppm, 1H, dd, J = 0.7 y 8.4 Hz; 7.45 ppm, 1H, dt, J = 7.3 y 0.7 Hz; 7.07 ppm, 1H, dd, J = 7.3 y 8.4 Hz; 6.9-6.86 ppm, 2H, m; 4.86 ppm, 1H, sa; 4.02 ppm, 1H, sa; 2.38 ppm, 1H, dt, J = 7.7 y 1.5 Hz; 2.3 ppm, 1H, dt, J = 7.4 y 1.5 Hz.

15

20

Paso b) Preparación del compuesto de fórmula IV:

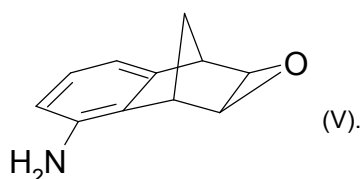


25

30

A una solución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (2.12 g, 1.08 eq, 9.23 mmol) en diclorometano (12.8 ml) agitada a temperatura ambiente, se añade una solución de 5-nitro-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno (1.6 g, 1eq, 8.55 mmol) en diclorometano (20.5 ml). Después de agitar durante 1 hora, se destruye el exceso de ácido *meta*-cloroperbenzoico añadiendo una solución acuosa de sulfito de sodio, y la fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. A continuación, se seca con sulfato de sodio sólido, se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con ciclohexano:acetato de etilo 6:1). Se obtienen 1.55 g del compuesto del título (89% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) 7.84 ppm, 1H, dd, J = 1.1 y 8.4 Hz; 7.50 ppm, 1H, dd, J = 0.7 y 7.3 Hz; 7.23 ppm, 1H, dd, J = 7.1 y 8.4 Hz; 4.38 ppm, 1H, sa; 3.56 ppm, 1H, da, J = 3.7 Hz; 3.54 ppm, 1H, sa; 3.44 ppm, 1H, da, J = 3.7 Hz; 2.03 ppm, 1H, dt, J = 9.5 y 1.5 Hz; 1.6 ppm, 1H, da, J = 9.5 Hz.

Paso c): Preparación del compuesto de fórmula V

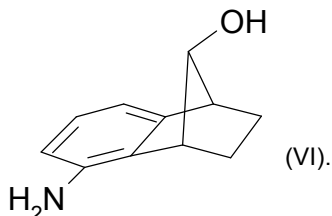


35

A una solución del compuesto de fórmula IV (producto del paso b) (200 mg, 1 eq, 0.98 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), se añade rodio sobre carbón (5% en peso, 83 mg). La atmósfera se intercambia por una de argón y a continuación de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La atmósfera se vuelve a intercambiar por una de argón, antes de filtrar la mezcla a través de celite. Se elimina el disolvente al vacío y

el residuo (166 mg, 97% de rendimiento) se emplea directamente en el siguiente paso sin purificación. ^1H RMN (CDCl_3) 6.89 ppm, 1H, dd, $J = 7.3$ y 8.1 Hz; 6.74 ppm, 1H, d, $J = 7.1$ Hz; 6.48 ppm, 1H, d, $J = 8.1$ Hz; 3.44 ppm, 1H, s; 3.43 ppm, 1H, m; 3.40 ppm, 1H, m; 3.38 ppm, 1H, s; 1.95 ppm, 1H, da, $J = 8.8$ Hz; 1.52 ppm, 1H, da, $J = 8.8$ Hz.

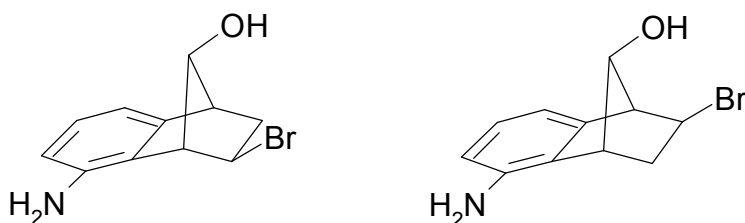
Paso d) Preparación del compuesto de fórmula VI



5

d1) A una solución del compuesto de fórmula V (producto del paso c) (0.9 g, 1 eq, 5.19 mmol) en heptano (9 ml), se añade ácido bromhídrico (acuoso al 48%, 1.23 ml, 2.1 eq, 10.9 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de diluirla con acetato de etilo y neutralizarla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. A continuación, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio sólido, se filtra y se concentra al vacío. El residuo está compuesto por dos isómeros, cuyas estructuras se indican a continuación.

10

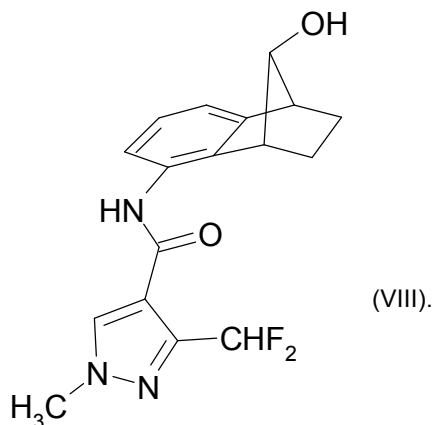


d2) Se disuelven 960 mg (73% de rendimiento teórico) de este residuo en metanol (14 ml); a continuación, se añaden sucesivamente zinc en polvo (1.85 g, 7.5 eq, 28.3 mmol) y ácido acético (0.93 ml, 4.3 eq, 16.24 mmol). A continuación, la mezcla se agita 2 horas a temperatura ambiente, antes de diluirla con acetato de etilo y filtrarla a través de celite. Se evapora el filtrado y se disuelve el crudo en una mezcla de diclorometano:metanol. Se añade Isolute HM-N (tierra de diatomeas), se eliminan los disolventes y el sólido resultante se introduce, una vez seco, en una columna de cromatografía de gel de sílice. A continuación, se eluye en primer lugar con una mezcla 2:1 de acetato de etilo:heptano y después con acetato de etilo puro. A continuación, se obtienen 363 mg del 5-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonafalen-9-ol de fórmula VI (40% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) 6.95 ppm, 1H, dd, $J = 7.3$ y 8.1 Hz; 6.65 ppm, 1H, d, $J = 7.3$ Hz; 6.51 ppm, 1H, dd, $J = 0.7$ y 8.1 Hz; 3.82 ppm, 1H, sa; 3.1-3.08 ppm, 2H, m; 2.1 ppm, 2H, dd, $J = 2.9$ y 9.9 Hz; 1.2 ppm, 2H, m.

15

20

Paso e): Preparación del compuesto de fórmula VIII

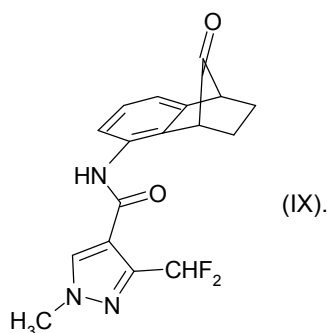


25

A una solución de 5-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonafalen-9-ol (61 mg, 0.35 mmol, 1 eq) en diclorometano (1.2 ml), se añaden sucesivamente a una temperatura de 0°C etilidisopropilamina (0.12 ml, 0.7 mmol, 2 eq) y el cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula VII (61 mg, 0.31 mmol, 0.9 eq). La mezcla de reacción se agita una hora a 0°C y 16 horas a temperatura ambiente, antes de diluirla con acetato de etilo y verterla sobre agua.

Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes de secarlos con sulfato de sodio sólido, filtrarlos y concentrarlos al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con diclorometano:metanol 39:1). Se obtienen 67 mg del compuesto del título (58% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) 8.14 ppm, 1H, sa; 8.01 ppm, 1H, s; 7.83 ppm, 1H, d, J = 8.1 Hz; 7.13 ppm, 1H, t, J = 7.3 Hz; 6.98 ppm, 1H, d, J = 7.3 Hz; 6.89 ppm, 1H, t, J = 54.3 Hz; 3.91 ppm, 3H, s; 3.79 ppm, 1H, s; 3.25 ppm, 1H, s; 3.13 ppm, 1H, s; 2.67 ppm, 1H, sa; 2.67 ppm, 1H, sa; 2.17-2.09 ppm, 2H, m; 1.22 ppm, 1H, t, J = 8.1 Hz; 1.16 ppm, 1H, t, J = 8.1 Hz.

Paso f): Preparación del compuesto de fórmula IX:

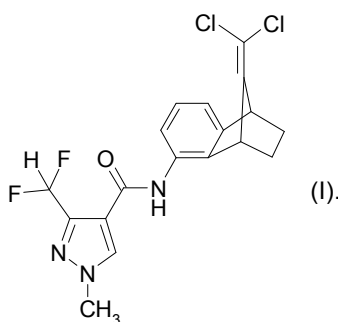


10 A una solución de cloruro de oxalilo (0.41 ml, 4.87 mmol, 6.1 eq) en diclorometano (4 ml) a -60 °C, se añade una solución de sulfóxido de dimetilo (0.69 ml, 9.74 mmol, 12.2 mmol) en diclorometano (1.3 ml). Después de agitar cinco minutos a la misma temperatura, se añade gota a gota una solución de la (9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-

15 metanonafalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (266 mg, 0.8 mmol, 1 eq) en diclorometano (1.3 ml). La mezcla resultante se agita quince minutos a -60 °C, antes de añadir lentamente una solución de trietilamina (3.1 ml, 22.2 mmol, 27.8 eq) en diclorometano (1.3 ml). La reacción se agita cinco minutos más a esta temperatura, antes de dejar que se caliente hasta 25 °C. A continuación, se diluye con acetato de etilo y se vierte sobre agua. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes de secarlos con sulfato de sodio sólido, filtrarlos y concentrarlos al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en

20 columna (gel de sílice, elución con diclorometano:metanol 39:1). Se obtienen 208 mg del compuesto del título (79% de rendimiento).

Paso g): Preparación del compuesto de fórmula I

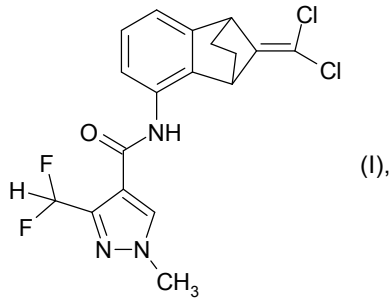


25 Se agitó a temperatura ambiente una suspensión del compuesto de fórmula IX (400 mg, 1.2 mmol) y trifetilfosfano (2.7 mmol, 2.2 eq) en acetonitrilo (2.5 ml). A continuación, se añadió tetracloruro de carbono (290 µl, 1.8 mmol, 1.5 eq) gota a gota durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C y se convirtió rápidamente en una solución de color naranja oscuro. Después de 6 horas, la reacción se detuvo y se enfrió hasta temperatura ambiente (se determinó que había finalizado por GCMS). Se calculó que el rendimiento químico del compuesto de fórmula I en este paso era de un 76%.

30

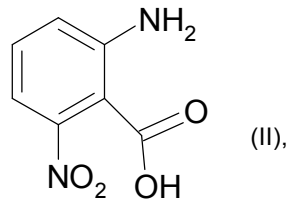
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I

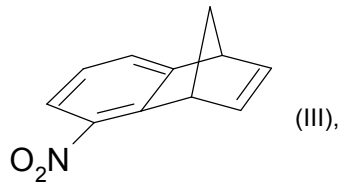


comprendiendo el proceso

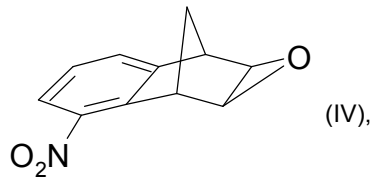
5 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



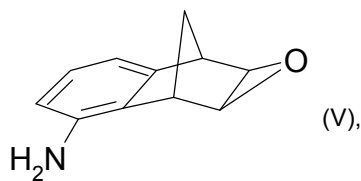
con ciclopentadieno en presencia de un nitrito de alquilo y un disolvente inerte para obtener un compuesto de fórmula III



10 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III en presencia de un oxidante y un disolvente inerte para obtener el compuesto de fórmula IV

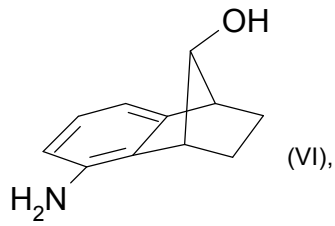


c) hidrogenar el compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador metálico y un disolvente inerte en atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula V

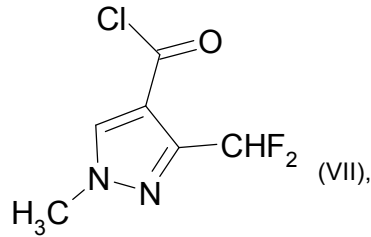


15

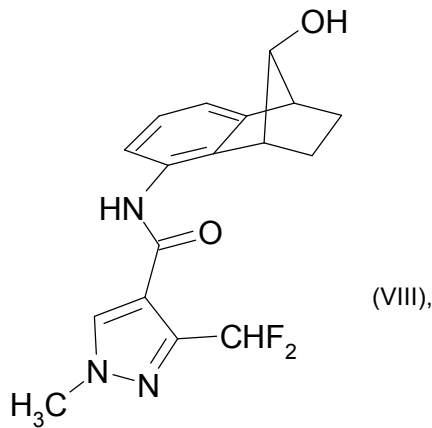
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V en presencia de un ácido de Brønsted seguido de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula VI



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII

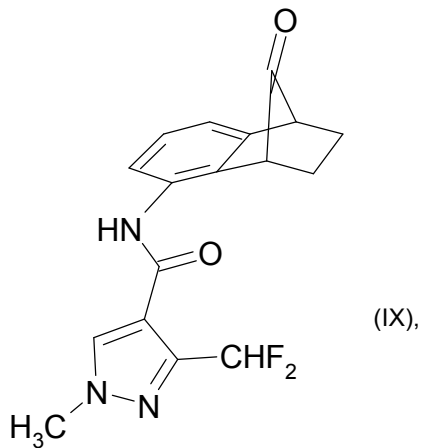


en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula VIII



5

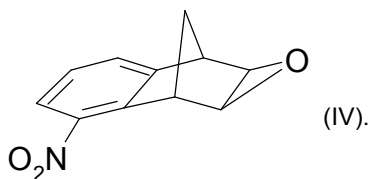
f) convertir el compuesto de fórmula VIII en presencia de un agente oxidante en el compuesto de fórmula IX



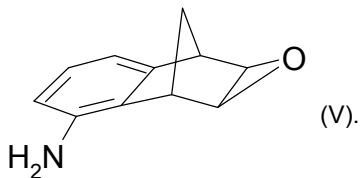
y g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono o trifenilfosfano/bromotriclorometano para obtener el compuesto de fórmula I.

10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso a) se emplea nitrito de *tert*-butilo como nitrito de alquilo.

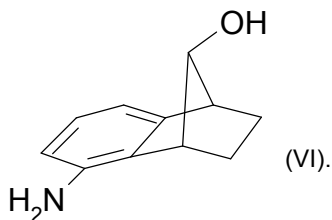
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso b) se emplea ácido *meta*-cloroperbenzoico como oxidante.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso c) se emplea rodio sobre carbón como catalizador metálico.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso d) se emplea ácido bromhídrico en agua como ácido de Brønsted y se emplea una combinación de zinc activado y ácido acético como agente reductor.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso g) se lleva a cabo en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde
- 10 en el paso a) se emplea nitrito de *tert*-butilo como nitrito de alquilo;
 en el paso b) se emplea ácido *meta*-cloroperbenzoico como oxidante;
 en el paso c) se emplea rodio sobre carbón como catalizador metálico;
 en el paso d) se emplea ácido bromhídrico en agua como ácido de Brønsted y se emplea una combinación de zinc activado y ácido acético como agente reductor;
- 15 y el paso g) se lleva a cabo en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono.
8. El compuesto de fórmula IV



9. El compuesto de fórmula V



- 20 10. El compuesto de fórmula VI



11. El compuesto de fórmula VIII

