

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 540**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 303/17** (2006.01)

**C07C 35/52** (2006.01)

**C07C 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11714550 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2560959**

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

30 Prioridad:

**20.04.2010 EP 10160438**

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

**27.10.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUMEUNIER, RAPHAEL;  
SCHLETH, FLORIAN;  
VETTIGER, THOMAS;  
ROMMEL, MICHAEL y  
TRAH, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 513 540 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

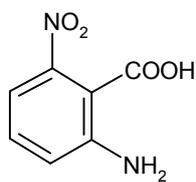
Proceso para preparar amidas de ácidos carboxílicos pirazólicos

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

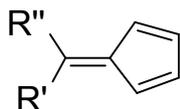
El compuesto (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y sus propiedades microbicidas se describen, por ejemplo, en WO 2007/048556.

10 La preparación de la (9-diclorometileno-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:

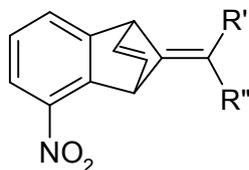
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



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

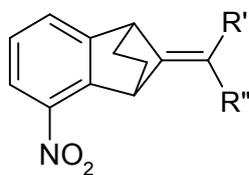


(B) donde R' y R'' son, p. ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, para obtener un compuesto de fórmula C



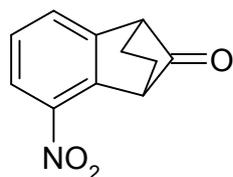
15 (C),

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



(D),

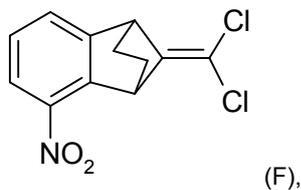
20 c) ozonizar el compuesto de fórmula D y tratamiento posterior con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula E



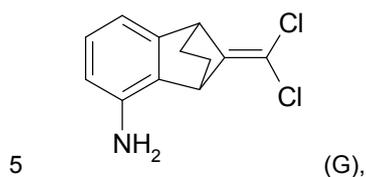
(E),

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula E en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono para obtener

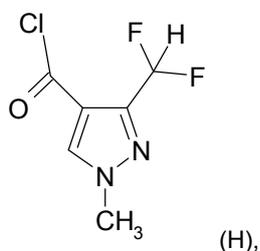
el 2,9-diclorometiliden-5-nitrobenzonorborneno de fórmula F



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



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



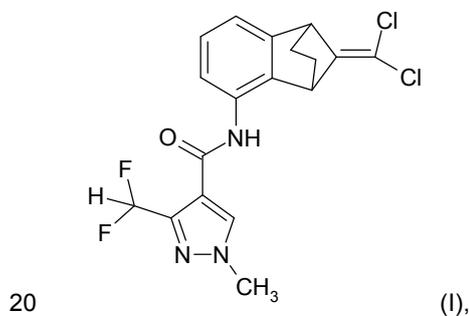
para obtener la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

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

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para producir la

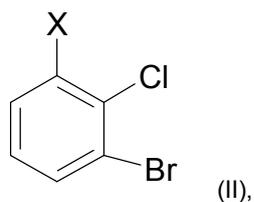
- 15 (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que no presente las desventajas del proceso conocido y que permita preparar la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico con rendimientos elevados y calidad satisfactoria de forma rentable.

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

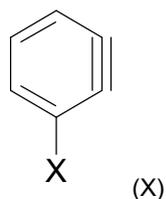


comprendiendo el proceso

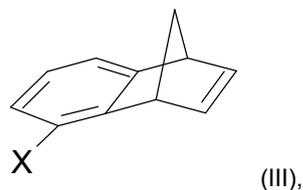
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde X es cloro o bromo, con una especie organometálica tal como un (alquil C<sub>1-6</sub>)- o fenilitio o un haluro de (alquil C<sub>1-6</sub>)- o fenilmagnesio en atmósfera inerte para obtener un halobencino de fórmula X

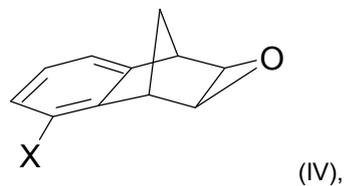


- 5 donde X es cloro o bromo; hacer reaccionar el halobencino de fórmula X formado de este modo con ciclopentadieno para obtener un compuesto de fórmula III



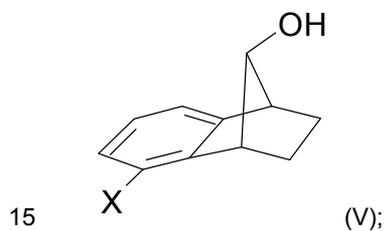
donde X es cloro o bromo;

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



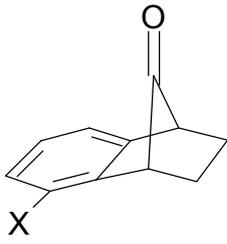
donde X es cloro o bromo;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV en presencia de un ácido de Lewis y una fuente de hidruro para obtener el compuesto de fórmula V



donde X es cloro o bromo;

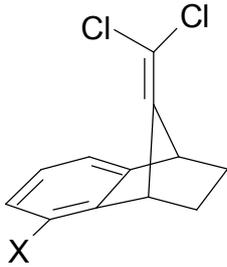
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V en presencia de un agente oxidante, una base y un disolvente inerte para obtener el compuesto de fórmula VI



(VI),

donde X es cloro o bromo;

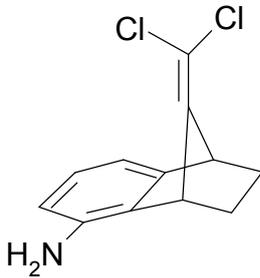
e) convertir el compuesto de fórmula VI en presencia de un fosfano y  $\text{CCl}_4$  o  $\text{CHCl}_3$  en el compuesto de fórmula VII



(VII);

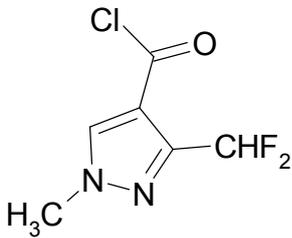
5 donde X es cloro o bromo; y o bien

f1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con  $\text{NH}_3$  en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula VIII



(VIII);

y g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII en presencia de una base con un compuesto de fórmula IX

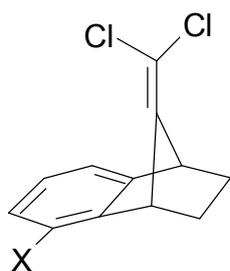


(IX),

10

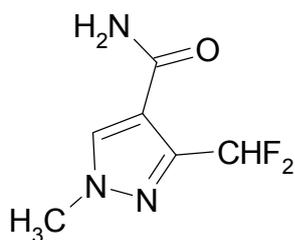
para obtener el compuesto de fórmula I; o bien

f2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII



(VII);

donde X es cloro o bromo, preferentemente bromo; en presencia de un disolvente, una base, un catalizador de cobre y al menos un ligando, con el compuesto de fórmula IXa



(IXa),

5 para obtener el compuesto de fórmula I.

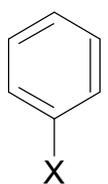
Otra ventaja significativa de esta invención con relación a los procesos de la técnica anterior es que no es necesario emplear diclorofulveno, que es inestable.

Paso de reacción a):

10 El compuesto de fórmula II, donde X es bromo, es conocido y se describe, por ejemplo, en *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81, 365 (1962). El compuesto de fórmula II, donde X es cloro o bromo, se describe, por ejemplo, en WO 2008/049507. El 1-bromo-2,3-diclorobenceno se puede preparar mediante la denominada reacción de Sandmeyer a partir de 2,3-dicloroanilina. Estas reacciones de Sandmeyer se pueden llevar a cabo o bien empleando un éster de tipo nitrito orgánico, tal como nitrito de *tert*-butilo o nitrito de isopentilo, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, en presencia de un bromuro cúprico como agente bromante (según se describe en

15 *Journal of Organic Chemistry*, 1977, 42, 2426-31) o bien mediante una reacción de dos pasos que implica la diazoación en un medio de reacción acuoso ácido a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 15 °C empleando un nitrito inorgánico y a continuación la adición de la mezcla de reacción a una solución de bromuro cuproso (según se describe en *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 1932, 51, 98-113 y JP-6-2114-921).

20 El compuesto de fórmula III se puede preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un halobenceno de fórmula (X)



(X),

donde X es cloro o bromo, con ciclopentadieno, en un disolvente orgánico inerte.

25 Dependiendo de cómo se genere el halobenceno de fórmula X, el proceso se llevará a cabo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, éter *tert*-butil metílico, cetona etil metílica, acetato de etilo, acetato de metilo o un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo, tolueno, xileno, benceno, hexano, pentano o un éter de petróleo, y a una temperatura comprendida entre -20 °C y +10 °C, que se puede incrementar hasta temperatura ambiente o una temperatura más elevada para completar la reacción.

30 El compuesto de fórmula (III) se puede aislar desactivando la mezcla de reacción en un medio acuoso, por ejemplo, en una solución saturada de cloruro de amonio, extrayendo el producto en un disolvente tal como acetato de etilo, lavando el extracto de disolvente con, por ejemplo, salmuera y agua, secándolo y eliminando el disolvente por evaporación para obtener el halobenzonorbornadieno (III), que se puede purificar adicionalmente por cristalización

en un disolvente tal como hexano.

El halobencino (X) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con una especie organometálica en presencia de un disolvente inerte.

5 Las especies organometálicas preferidas para este paso de reacción son (alquil C<sub>1-6</sub>)- o fenilitio o haluros de (alquil C<sub>1-6</sub>)- o fenilmagnesio. Se prefiere el cloruro de isopropilmagnesio.

10 El compuesto de fórmula III se puede formar mediante un procedimiento por pasos, en el que el halobencino (X) se forma en un primer paso y el compuesto de fórmula III se forma en un segundo paso, ya sea mediante la adición posterior del ciclopentadieno o mediante la adición posterior al ciclopentadieno. El primer paso de reacción entre el halobenceno (II) y la especie organometálica se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -78 °C y 0 °C, habitualmente entre -20 °C y -10 °C. En el primer caso, la adición posterior de ciclopentadieno se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre -20 °C y +10 °C, habitualmente entre -10 °C y 0 °C. La reacción se propicia calentando la mezcla hasta temperatura ambiente o, preferentemente, hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado. En el segundo caso, la adición posterior al ciclopentadieno se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20 °C y 100 °C, habitualmente entre 70 °C y 95 °C. La reacción se agita una hora más para que finalice la conversión.

15 Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, éter *tert*-butil metílico, hexano, éteres de petróleo, pentano, benceno, tolueno y xileno, preferentemente tolueno, tetrahidrofurano o hexano. A continuación, el 5-cloro- o 5-bromobenzonorbornadieno se puede aislar mediante un tratamiento en medio acuoso, según se ha descrito previamente.

20 La atmósfera inerte en la que se lleva a cabo la reacción es, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno. Las transformaciones de este tipo han sido descritas por J. Coe en *Organic Letters*, 6, 1589 (2004) o por P. Knochel en *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004).

Paso de reacción b):

25 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.

Paso de reacción c):

35 Para abrir este epóxido, transponer y reducir el carbocatión formado en la apertura, se puede emplear una combinación de un ácido de Lewis y una fuente de hidruro, tal como BH<sub>3</sub>.DMS o BH<sub>3</sub>.THF (que actúa como ácido de Lewis, 1.2-1.4 eq) e NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub> (cantidad catalítica, 0.1-0.2 eq, ya que se pueden regenerar *in situ* a partir del alcóxido de boro formado durante los primeros pasos). Otro método consiste en emplear un agente reductor que sea a la vez un ácido de Lewis, tal como DiBAL-H. Otra posibilidad es LiAlH<sub>4</sub> solo, ya que genera *in situ* especies de Al(III), que son ácidos de Lewis.

40 Los disolventes preferidos son THF, Et<sub>2</sub>O y tolueno, dependiendo de los reactivos empleados. La temperatura puede variar entre -78 °C y la temperatura de reflujo. El método preferido consiste en el uso de LiAlH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O a reflujo.

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):

45 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.

50 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 para la activación del agente oxidante, el cual es en particular sulfóxido de dimetilo, en presencia de 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.

Paso de reacción e):

Los compuestos de fórmula VII se obtienen mediante la olefinación de *Wittig* de los compuestos de fórmula VI con dihalometilidenfosforanos  $RP=C(Cl)Cl$  generados *in situ*, donde R es trifenilo, tri(alquilo  $C_{1-4}$ ) o tridimetilamina, de acuerdo o por analogía con los procedimientos descritos por H-D. Martin *et al.*, *Chem. Ber.* 118, 2514 (1985), S.Hayashi *et al.*, *Chem. Lett.* 1979, 983, o M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

Los disolventes adecuados son, por ejemplo, acetonitrilo o  $CH_2Cl_2$ , se prefiere el acetonitrilo.

La temperatura puede variar entre temperatura ambiente y 60 °C, se prefiere un intervalo de 50-60 °C, en particular 60 °C. Un fosfano preferido es trifenilfosfano, que se puede emplear en una cantidad de 2.2-8 eq, se prefieren 2.2 eq. Se puede emplear una cantidad de tetracloruro de carbono de 1.5-5 eq, se prefieren 1.5 eq. La proporción de  $CCl_4 : PPh_3$  está comprendida entre 1 : 2 y 1 : 1.7. La reacción también se puede llevar a cabo con cloroformo en lugar de tetracloruro de carbono. Se prefiere el tetracloruro de carbono.

Paso de reacción f1):

De las dos variantes del proceso, del paso f1) al paso g) y el paso f2), se prefiere la variante del paso f1) a g). El catalizador que comprende paladio y al menos un ligando empleado en el proceso se formará generalmente a partir de un precursor de paladio y al menos un ligando adecuado. Cuando el proceso se lleve a cabo en un disolvente, normalmente el complejo será soluble en el disolvente. En el contexto de este proceso, los complejos de paladio incluyen explícitamente los constituidos por compuestos de paladio orgánicos cíclicos ("paladaciclos") y ligandos de tipo fosfano secundario.

El complejo de paladio se puede emplear como una especie estable formada previamente o bien se puede formar *in situ*. Habitualmente se prepara haciendo reaccionar un precursor de paladio con al menos un ligando adecuado. En el caso de transformaciones incompletas, puede haber cantidades residuales del precursor de paladio o del ligando no disueltas presentes en la mezcla de reacción.

Los precursores de paladio útiles se pueden seleccionar entre acetato de paladio, cloruro de paladio, solución de cloruro de paladio, paladio<sub>2</sub>-(dibencilidenacetona)<sub>3</sub> o paladio-(dibencilidenacetona)<sub>2</sub>, paladio-tetrakis(trifenilfosfano), paladio/carbono, paladio-diclorobis(benzonitrilo), paladio-(tris-*tert*-butilfosfano)<sub>2</sub> o una mezcla de paladio<sub>2</sub>-(dibencilidenacetona)<sub>3</sub> y paladio-(tris-*t*-butilfosfano)<sub>2</sub>.

Los ligandos útiles son, por ejemplo, ligandos de tipo fosfano terciario, ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico y ligandos de tipo ácido fosfónico. Los ligandos de tipo fosfano terciario son generalmente de dos tipos: ligandos monodentados y bidentados. Un ligando monodentado puede ocupar un sitio de coordinación del paladio, mientras que un ligando bidentado ocupa dos sitios de coordinación y, por lo tanto, es capaz de quelar la especie de paladio.

A continuación se muestran ejemplos de ligandos de tipo fosfano terciario, carbeno *N*-heterocíclico y ácido fosfónico, y un paladaciclo con un ligando de tipo fosfano secundario.

(A) Ligandos monodentados de tipo fosfano:

tri-*tert*-butilfosfano, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio ("P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>"), tris-*orto*-tolilfosfano ("P(oTol)<sub>3</sub>"), tris-ciclohexilfosfano ("P(Cy)<sub>3</sub>"), 2-di-*tert*-butilfosfano-1,1'-bisfenilo ("P(tBu)<sub>2</sub>BiPh"), 2-diciclohexilfosfano-1,1' -bisfenilo ("P(Cy)<sub>2</sub>BiPh"), 2-diciclohexilfosfano-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bisfenilo ("x-Phos") y *tert*-butil-di-1-adamantilfosfano ("P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>").

Para consultar más información sobre ligandos monodentados de tipo fosfano, remítase a US-2004-0171833.

(B) Ligandos bidentados de tipo fosfano terciario:

(B1) Ligandos de tipo bifosfano:

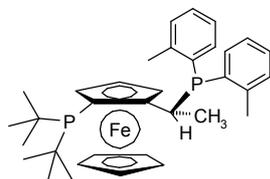
(B1.1) Ligandos de tipo ferrocenil-bifosfano (ligandos de tipo "Josiphos"):

1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfano)ferroceno,

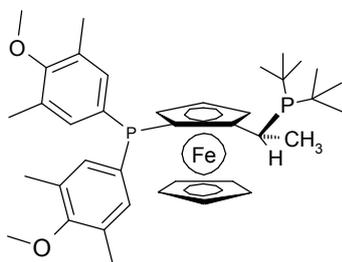
(*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(bis(4-trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (*S*)-(+)-1-[(*R*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (*S*)-(+)-1-[(*R*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-difenilfosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (*S*)-(+)-1-[(*R*)-2-(difurilfosfano)ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano,

(S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano, (R)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-difenilfosfano, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-di(3,5-dimetilfenil)fosfano, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano

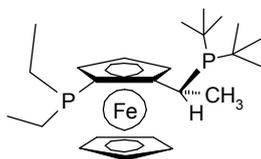
5



(R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano

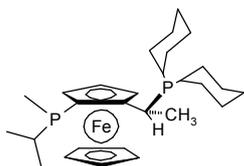


(R)-(-)-1-[(S)-2-(di-etilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano

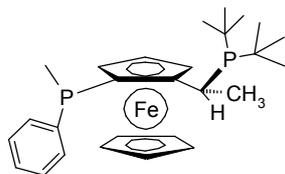


10

(R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-isopropilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano



(R)-(-)-1-[(S)-2-(*P*-metil-*P*-fenilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano



y mezclas racémicas de estos, especialmente mezclas racémicas de 1-[2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano, 1-[2-(dicrohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano y 1-[2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildicrohexilfosfano.

5 (B1.2) Ligandos de tipo binaftil-bisfosfano:

2,2'-bis(difenilfosfano)-1,1'-binaftilo ("BINAP"), *R*-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfano)-1,1'-binaftilo ("Tol-BINAP"), 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfano)-1,1'-binaftilo racémico ("Tol-BINAP racémico").

(B1.3) 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfano)xanteno ("Xantphos").

(B2) Ligandos de tipo aminofosfano2:

10 (B2.1) Ligandos de tipo bifenilo:

2-dicrohexilfosfano-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo ("PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh")

2-di-*tert*-butilfosfano-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo ("P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh").

(C) Ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico:

15 cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio ("I-Pr"), cloruro de 1,2-bis(1-adamantil)imidazolio ("I-Ad") y cloruro de 1,3-bis(2,6-metilfenil)imidazolio ("I-Me").

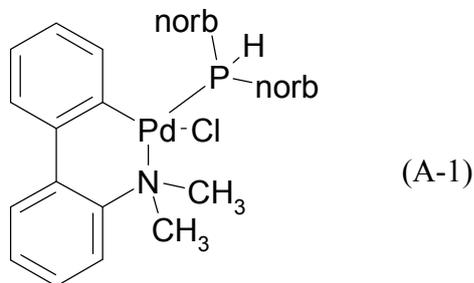
(D) Ligandos de tipo ácido fosfónico:

di-*tert*-butilfosfanóxido.

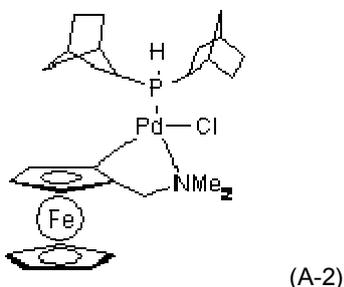
(E) Paladaciclos que contienen un ligando de tipo fosfano secundario:

el complejo de fórmula (A-1)

20



donde "norb" es norbornilo, y el complejo de fórmula (A-2)

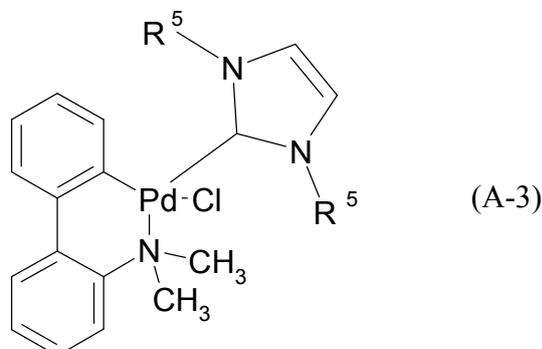


25 El complejo de paladio (A-1) se describe en *Synlett.*, 2549-2552 (2004) con el nombre cifrado "SK-CC01-A". El complejo (A-2) se describe en *Synlett.* (ibidem) con el nombre cifrado "SK-CC02-A".

En *J. Org. Chem.* 66, 8677-8681 se describen otros ejemplos de complejos de paladio que contienen ligandos de tipo ácido fosfónico con los nombres cifrados "POPd", "POPd2" y "POPd1".

Otros ejemplos de complejos de paladio que contienen ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico son

naftoquinon-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ([“Pd-NQ-IPr]<sub>2</sub>”), diviniltetrametilsiloxan-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio (“Pd-VTS-IPr”), dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio (“Pd-Cl-IPr”), diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio (“Pd-OAc-IPr”), cloruro de alil-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio (“Pd-Al-Cl-IPr”) y un compuesto de fórmula (A-3):



donde R<sup>5</sup> es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo. Para consultar más información acerca de [Pd-NQ-IPr]<sub>2</sub>, Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr, Pd-OAc-IPr y Pd-Al-Cl-IPr, remítase a *Organic Letters*, 4, 2229-2231 (2002) y *Synlett.*, 275-278, (2005). Para consultar más información acerca del compuesto de fórmula (A-3), remítase a *Organic Letters*, 5, 1479-1482 (2003).

En el proceso para preparar el compuesto de fórmula general (VIII), se puede emplear un único complejo de paladio o una mezcla de diferentes complejos de paladio.

Los precursores de paladio que son particularmente útiles para la formación de los complejos de paladio son aquellos seleccionados entre acetato de paladio, paladio<sub>2</sub>-(dibencilidenacetona)<sub>3</sub>, paladio-(dibencilidenacetona)<sub>2</sub>, solución de cloruro de paladio o una mezcla de paladio<sub>2</sub>-(dibencilidenacetona)<sub>3</sub> y paladio-(tris-*tert*-butilfosfano)<sub>2</sub>. El acetato de paladio es especialmente útil, así como también el cloruro de paladio.

Se emplea al menos un ligando para formar el complejo de paladio. Normalmente el complejo de paladio tendrá al menos un ligando seleccionado entre un ligando monodentado de tipo fosfano terciario, un ligando bidentado de tipo fosfano terciario y un ligando de tipo carbeno *N*-heterocíclico, y habitualmente tendrá al menos un ligando seleccionado entre un ligando de tipo ferrocenil-bifosfano, un ligando de tipo binaftil-bisfosfano y un ligando de tipo aminofosfano.

Son particularmente adecuados los complejos de paladio que contienen al menos un ligando seleccionado entre tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, P(Cy)<sub>3</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano racémico, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano, 1-[2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano racémico, dppf, 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfano)ferroceno, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano, 1-[2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfano racémico, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, BINAP, Tol-BINAP, Tol-BINAP racémico, Xantphos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, I-Pr, I-Ad e I-Me, y un complejo de paladio de fórmula (A-3), donde R<sup>5</sup> es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo.

Se prefieren los complejos de paladio con al menos un ligando seleccionado entre tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano, 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano racémico, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano, 1-[2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano racémico, dppf, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr.

Son de especial interés los complejos de paladio que contienen al menos un ligando seleccionado de los grupos siguientes:

(i) tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr;

(ii) tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh e I-Pr;

(iii) tri-*tert*-butilfosfina y P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>; y

(iv) (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano y 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-

butilfosfano racémico.

Se prefieren los complejos de paladio que contienen como ligando  $\text{PCy}_2\text{NMe}_2\text{BiPh}$ , I-Pr, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano o 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano racémico.

- 5 Un complejo preferido es uno en el que el precursor es cloruro de paladio y el ligando es (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfano.

10 El complejo de paladio se emplea en la preparación del compuesto de fórmula (II) en una cantidad catalítica, normalmente con una relación molar comprendida entre 1:10 y 1:10000 respecto al compuesto de fórmula (IV), habitualmente con una relación comprendida entre 1:100 y 1:1000, por ejemplo, entre 1:500 y 1:700 o de aproximadamente 1:600. El complejo se puede formar previamente o se puede formar *in situ* mezclando conjuntamente el precursor y el ligando, que generalmente se empleará en cantidades equimolares o aproximadamente equimolares.

15 Un catalizador de paladio especialmente preferido para el paso de reacción f) es  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (la cantidad preferida es de un 3-5% mol, en particular de un 4% mol) y un ligando seleccionado entre los tipos Josiphos, DavePhos (p. ej., 2-diciclohexilfosfano-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo) o Xantphos (4,5-bis(difenilfosfano)-9,9-dimetilxanteno), se prefiere el tipo Josiphos, en particular Josiphos SL-J009-1, que es (2*R*)-1-[(1*R*)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfano]etil]-2-(diciclohexilfosfano)ferroceno (la cantidad preferida es de un 3-5% mol, en particular de un 4.4% mol).

Convenientemente se añade  $\text{NH}_3$  a una presión comprendida entre 0.9 y 1.1 MPa, preferentemente entre 1 y 1.05 MPa.

- 20 El paso de reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas comprendidas entre 80 y 150 °C, preferentemente entre 100 y 120 °C, y a presiones comprendidas entre 1.4 y 2.6 MPa, preferentemente entre 1.5 y 2.2 MPa, en particular de 2.2 MPa. Los disolventes preferidos son éteres tales como el éter dimetílico.

Paso de reacción g):

El compuesto de fórmula IX es conocido y se describe, por ejemplo, en US-5.093.347.

- 25 Las bases preferidas para el paso de reacción g) son aminas tales como trietilamina, o carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, o NaOH, preferentemente trietilamina o NaOH.

Los disolventes preferidos son xileno, tolueno o clorobenceno. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas comprendidas entre -10 y 90 °C, preferentemente entre 70 y 80 °C.

Paso de reacción f2):

- 30 El compuesto de fórmula IXa se describe, por ejemplo, en PCT/EP2009/067286.

El paso de reacción f2) se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 100 y 180 °C, preferentemente a 130 °C. El calentamiento se puede realizar en un vial sellado, en un matraz abierto, a reflujo o con irradiación de microondas, preferentemente en un vial sellado.

- 35 Como disolventes, se pueden emplear amidas (DMF, NMP), alcoholes (ciclohexanol), éteres (diglima, dioxano), sulfóxidos (DMSO), hidrocarburos (mesitileno, tolueno), nitrilos (butironitrilo) y mezclas de estos (tolueno/metanol, tolueno/ciclohexanol, dioxano/metanol, dioxano/agua), preferentemente tolueno y dioxano.

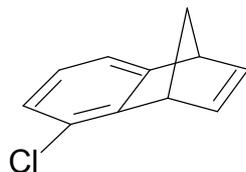
- 40 Como fuentes de cobre, se pueden emplear sales de Cu(0), Cu(I) o Cu(II). Algunos ejemplos son Cu(0) en polvo, yoduro de Cu(I), tiofenocarboxilato de Cu(I), ftalocianina de Cu(II), acetato de Cu(II), óxido de Cu(II), cloruro de Cu(II), bromuro de Cu(II), sulfato de Cu(II) pentahidratado y mezclas de estos, preferentemente óxido de Cu(II) y cloruro de Cu(II).

Se pueden emplear cantidades del catalizador de cobre comprendidas entre un 2 y un 330% mol, preferentemente de un 8-12% mol, en particular de un 10% mol. Si se emplea Cu(0), la cantidad es preferentemente > 100% mol.

- 45 Para una catálisis eficaz, generalmente se requieren ligandos. Algunos ejemplos son *N,N'*-dimetiletilendiamina, 1,2-bisdimetilaminociclohexano, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilendiamina, 4-dimetilaminopiridina, 1,2-bis(3-aminopropilamino)etano, trietilentetramina, dietilentriammina, tris(2-aminoetil)amina. Preferentemente, se emplea *N,N'*-dimetiletilendiamina. Se pueden emplear carbonatos como base, por ejemplo, carbonato de cesio y, preferentemente, carbonato de potasio. La conversión generalmente finaliza después de 5-24 horas.

Ejemplos de preparaciones:

Paso a): Preparación del 5-cloro-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno de fórmula IIIa:

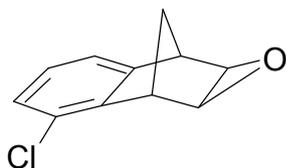


(IIIa).

Se disolvieron 115 g de 1-bromo-2,3-diclorobenceno en 470 g de tolueno y la solución se enfrió hasta  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añadió una solución al 20% en THF de cloruro de isopropilmagnesio (309 g) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió ciclopentadieno (44.5 g, 1.3 eq) recién destilado durante 10 min. Después de agitar una hora a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a reflujo. Cuando finalizó la conversión, la mezcla de reacción se separó por filtración y se lavó dos veces con tolueno. Se evaporaron las aguas madres y se obtuvieron 106 g de aceite crudo color café (rendimiento: 91.5%). El material se puede purificar por destilación o por CC (gel de sílice, eluyente: Hept/TBME 19/1).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.08\text{-}6.97$  (m, 3H, Ar-H);  $7.00\text{-}6.96$  (m, 2H, Vinil-H);  $4.32\text{-}4.31$  (m, 1H);  $4.09\text{-}4.08$  (m, 1H);  $2.46$  (dt,  $J = 7.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H);  $2.41$  (dt,  $J = 7.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H).

Paso b): Preparación del compuesto de fórmula IVa:

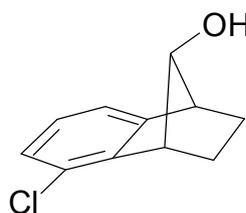


(IVa).

Se disolvieron 10.6 g de 5-cloro-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se enfriaron hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron 15 g de ácido *meta*-cloroperbenzoico diluidos en 160 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que finalizó la conversión del material de partida. Se añadió una solución de hidrogenosulfito de sodio a la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  y a continuación con salmuera. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 12 g de producto crudo viscoso de color amarillo (rendimiento: cuantitativo). Tras la purificación (CC, gel de sílice, eluyente: Hept/EA 19/1), se pudo obtener el compuesto como un sólido blanco.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.05\text{-}7.03$  (m, 1H, Ar-H);  $6.97\text{-}6.89$  (m, 2H, Ar-H);  $3.62\text{-}3.61$  (m, 1H);  $3.39\text{-}3.37$  (m, 2H);  $3.31\text{-}3.30$  (m, 1H);  $2.19\text{-}2.11$  (m, 2H);  $1.89$  (dt,  $J = 9.2$  Hz, 1.7 Hz, 1H);  $1.47$  (dt,  $J = 8.8$  Hz, 1.1 Hz, 1H).

Paso c): Preparación del 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-9-ol de fórmula Va:



(Va);

Ejemplo con  $\text{LiAlH}_4$ :

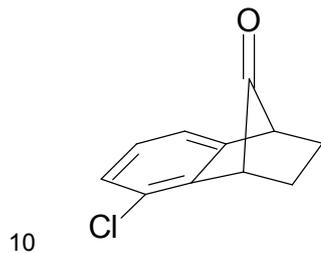
En un vial anhidro y a temperatura ambiente, se agitaron 28 mg de  $\text{LiAlH}_4$  (0.78 mmol, 1 eq) en 1 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . A esta mezcla, se añadió lentamente una solución del compuesto de fórmula IVa (150 mg, 0.78 mmol, 1 eq) en 4 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación, se separaron las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío. A continuación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo 4/1. Se obtuvieron 105 mg del compuesto de fórmula Va (70% de rendimiento).

Ejemplo con hidruro de diisobutilaluminio:

5 Se disolvieron 0.6 g del compuesto de fórmula IVa en atmósfera de argón en 5 g de tolueno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 2.5 g de hidruro de diisobutilaluminio (1 eq) durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó hasta que se formó una cantidad constante de producto. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y a continuación se extrajo con agua ácida fría, agua y salmuera. El aceite crudo obtenido se purificó por cromatografía (Heptano/AcOEt: 4/1). Rendimiento: 50%

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.13-7.05 ppm (3H, m); 3.87 ppm (1H, s a); 3.41 ppm (1H, s a); 3.19 ppm (1H, s a); 2.15 ppm (2H, m); 1.79 ppm (1H, d, J = 4Hz); 1.32-1.15 ppm (2H, m).

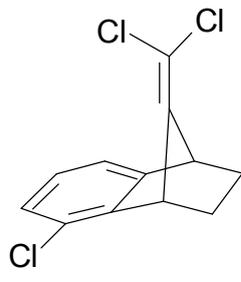
Paso d): Preparación de la 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-9-ona de fórmula VIa:



15 Se disolvieron 1.8 g de cloruro de oxalilo (6.1 eq) en 35 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfriaron hasta -60 °C. A esta solución, se añadieron los siguientes reactivos uno tras otro: 1/2.2 g de DMSO (12.2 eq) disueltos en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 5 min; 2/460 mg del compuesto de fórmula Va disueltos en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 5 min y la mezcla se agitó durante 15 min; 3/6.65 g de trietilamina (27.8 eq) diluidos en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 5 min. Tras completar la adición, se dejó que la mezcla se calentara por sí sola hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a continuación se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó por destilación para obtener 0.7 g de aceite viscoso crudo. El producto se purificó mediante cromatografía flash (Heptano/AcOEt: 95/5). Se obtuvieron 0.4 g de material puro => rendimiento: 88%

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25-7.17 (m, 3H, Ar-H); 3.61-3.60 (m, 1H); 3.41-3.40 (m, 1H); 2.27-2.21 (m, 2H); 1.47-1.36 (m, 2H).

Paso e): Preparación del 5-cloro-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno de fórmula VIIa:



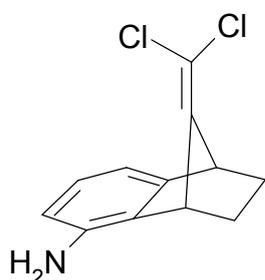
A una solución de 50 g de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-9-ona y 520 ml de acetonitrilo, se añadieron 157 g (2.2 eq) de PPh<sub>3</sub> en una porción a temperatura ambiente. A continuación, se introdujeron 60 g de CCl<sub>4</sub> (1.5 eq) durante 40 min. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó hasta que finalizó la conversión. La mezcla de reacción se separó por destilación para obtener 259 g de aceite crudo.

Se añadieron 500 g de agua-hielo y 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de separar las fases, se lavó la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y las fases orgánicas se separaron por destilación.

30 Para purificar el aceite crudo, se añadieron 400 ml de acetona y el aceite se disolvió a 50 °C. Al añadir 500 ml de hexano, el producto precipitó. El producto se separó por filtración y se lavó con 150 ml de hexano. Las aguas madres se evaporaron y se recrystalaron según se ha descrito previamente; esta operación se repitió dos veces. En total, se obtuvieron 66.1 g de aceite color café; este último se purificó sobre gel de sílice (AcOEt/ciclohexano: 1/9) para obtener 62.8 g del compuesto de fórmula VIIa. Rendimiento: 93.2%.

35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.13-7.03 (m, 3H, Ar-H); 4.18-4.17 (m, 1H); 3.97-3.96 (m, 1H); 2.15-2.07 (m, 2H); 1.45-1.32 (m, 2H).

Paso f1): Preparación de la 9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-ilamina de fórmula VIII a partir de 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno:

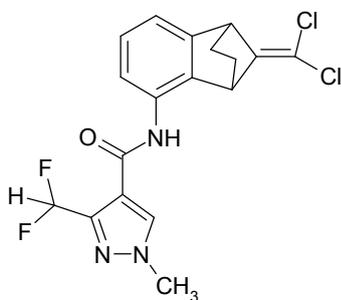


(VIII).

- 5 Preparación del catalizador: En un tubo Schlenk de 5 ml, se introdujeron 8.98 mg de acetato de paladio (0.040 mmol) y 22 mg del ligando Josiphos (Josiphos SL-J009-1, (2*R*)-1-[(1*R*)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfano]etil]-2-(diciclohexilfosfano)ferroceno (Solvias AG), 0.040 mmol) y se generó una atmósfera inerte con argón/vacío. Se añadieron 2.5 ml de éter dimetílico y se dejó agitar el catalizador durante 15 min.
- 10 Solución del material de partida: En un tubo Schlenk de 5 ml, se introdujeron 608 mg de 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno (2 mmol) y se generó una atmósfera inerte con argón/vacío. A continuación, se añadieron 2.5 ml de éter dimetílico desgasificado al material de partida.
- 15 Reacción: Se introdujeron 384 mg de NaOtBu (4 mmol) en el autoclave de 50 ml de acero inoxidable. Se atornilló el autoclave y se generó una atmósfera de argón. Manteniendo un flujo constante de argón, la solución del material de partida se transfirió al autoclave, seguida de la solución de catalizador. Se añadió NH<sub>3</sub> hasta que la presión alcanzó 1.05 MPa. El autoclave se calentó hasta 105 °C, la presión aumentó hasta 1.6 MPa. Después de 32 horas de reacción, se detuvo la reacción. Se identificó un 79% de producto por HPLC.

El compuesto de fórmula VIII se puede preparar de forma análoga empleando 5-cloro-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno como material de partida.

- 20 Paso g): 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 de fórmula I:



(I).

- 25 En un reactor se introdujeron 9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-ilamina (166 g, solución al 35% en xileno, 0.25 mol), trietilamina (28 g, 0.275 mol) y xileno (13 g) y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Se añadió cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonilo (182 g, solución al 26% en xileno, 0.25 mol) durante 2 horas.
- Tras la conversión, se extrajo el producto, se concentró y se cristalizó en una mezcla de xileno/metilciclohexano. Se aislaron 83 g de producto puro (Pureza: 97%, Rendimiento: 82%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =8.12 (s a, 1H, NH); 8.05 (s, 1H, Pir-H); 7.83-7.80 (d, 1H, Ar-H); 7.19-7.15 (t, 1H, Ar-H); 7.04 (d, 1H, Ar-H); 7.02-6.76 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>); 4.1 (s, 1H, CH); 3.95-4.0 (s a, 4H, CH y CH<sub>3</sub>); 2.18-2.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.55-1.3 (2m, 2H, CH<sub>2</sub>).

- 30 Paso f2): 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 de fórmula I:

- 35 En un vial de 20 ml con tapón de rosca, se introdujeron los siguientes sólidos: CuO (0.05 mmol, 4.0 mg), CuCl<sub>2</sub> anhidro (0.05 mmol, 6.7 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol, 277 mg), amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1.1 mmol, 193 mg) y 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno (1.0 mmol, 304 mg). Se añadió un imán agitador y el vial abierto se purgó cuidadosamente con N<sub>2</sub>. Se añadió dioxano (2 ml) y a continuación *N,N'*-dimetiletilendiamina (0.45 mmol, 48 µl). Se selló el vial y se colocó en una placa de examinación

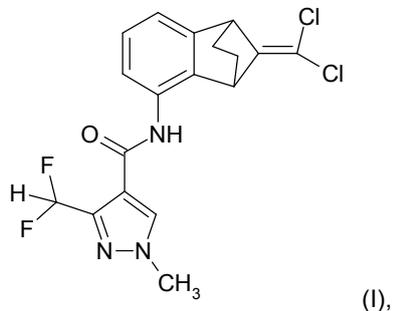
calentada previamente a 130 °C. La conversión finalizó después de 24 horas. El rendimiento (análisis por HPLC) del compuesto de fórmula I fue de un 70%.

La reacción se puede llevar a cabo de forma análoga empleando 5,9,9-triclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno como material de partida.

- 5 Se hace constar que, con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

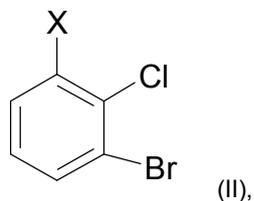
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I

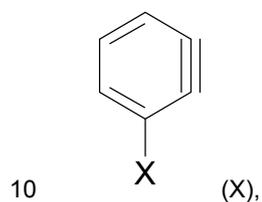


5 comprendiendo el proceso

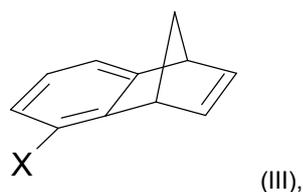
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde X es cloro o bromo, con una especie organometálica en una atmósfera inerte para obtener un halobencino de fórmula X

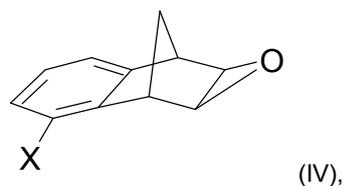


donde X es cloro o bromo; hacer reaccionar el halobencino de fórmula X formado de este modo con ciclopentadieno para obtener un compuesto de fórmula III



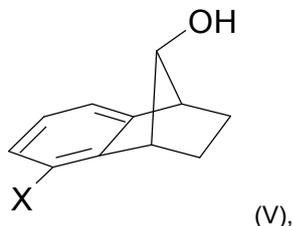
donde X es cloro o bromo;

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



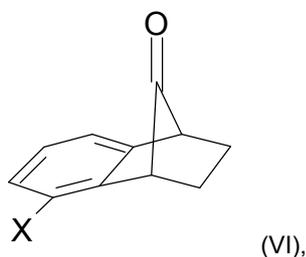
donde X es cloro o bromo;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV en presencia de un ácido de Lewis y una fuente de hidruro para obtener el compuesto de fórmula V



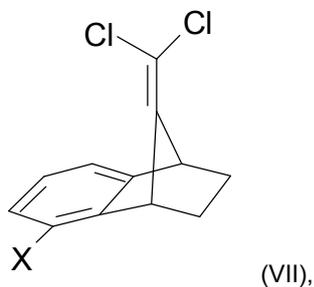
5 donde X es cloro o bromo;

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V en presencia de un agente oxidante, una base y un disolvente inerte para obtener el compuesto de fórmula VI



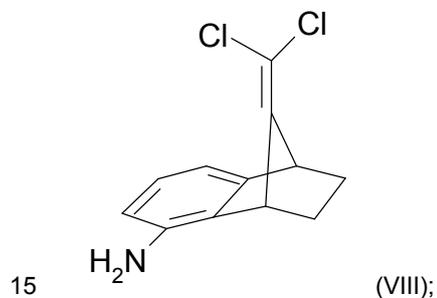
donde X es cloro o bromo;

10 e) convertir el compuesto de fórmula VI en presencia de un fosfano y  $\text{CCl}_4$  o  $\text{CHCl}_3$  en el compuesto de fórmula VII

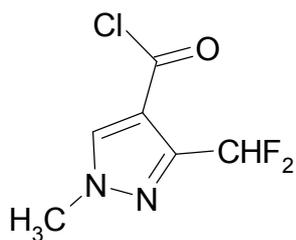


donde X es cloro o bromo; y o bien

f1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con  $\text{NH}_3$  en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula VIII



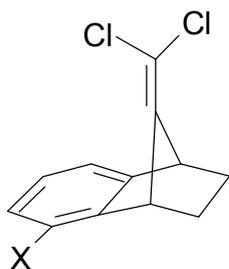
15 y g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII en presencia de una base con un compuesto de fórmula IX



(IX),

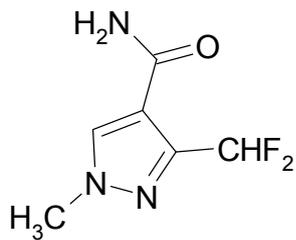
para obtener el compuesto de fórmula I; o bien

f2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII



(VII),

- 5 donde X es cloro o bromo, en presencia de un disolvente, una base, un catalizador de cobre y al menos un ligando, con el compuesto de fórmula IXa



(IXa),

para obtener el compuesto de fórmula I.

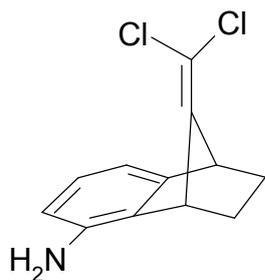
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es bromo, con un compuesto de fórmula III.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se emplea ácido *meta*-cloroperbenzoico como oxidante en el paso b).

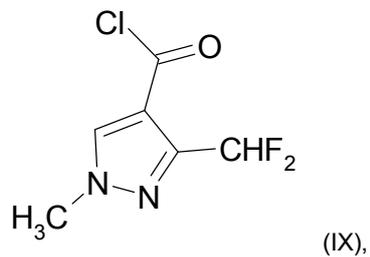
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se emplea LiAlH<sub>4</sub> en el paso c) como fuente de hidruro.

- 15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con NH<sub>3</sub> en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula VIII



(VIII),

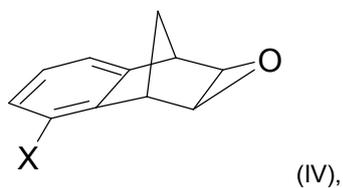
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII en presencia de una base con un compuesto de fórmula IX



para obtener el compuesto de fórmula I.

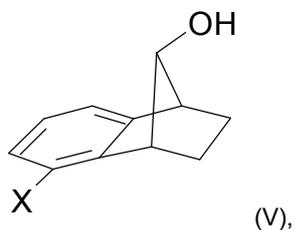
- 5 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso e) el compuesto de fórmula VI se convierte en el compuesto de fórmula VII en presencia de trifenilfosfano y tetracloruro de carbono.

7. El compuesto de fórmula IV



donde X es cloro o bromo.

- 10 8. El compuesto de fórmula V



donde X es cloro o bromo.