

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 211**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07C 251/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2012** **E 12700859 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015** **EP 2668166**

54 Título: **Proceso para preparar una amida de un ácido carboxílico pirazólico**

30 Prioridad:

25.01.2011 EP 11151965

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

09.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TERINEK, MIROSLAV;
FABER, DOMINIK y
KOENIG, STEFAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 540 211 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

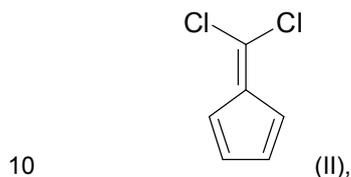
Proceso para preparar una amida de un ácido carboxílico pirazólico

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.

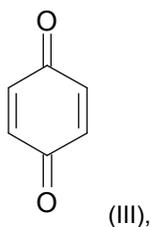
- 5 El compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y sus propiedades microbidas se describen, por ejemplo, en WO 2007/048556.

De acuerdo con WO 2011/015416, 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 puede preparar mediante los pasos siguientes:

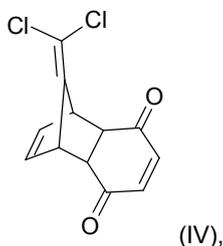
- a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



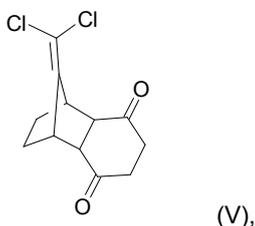
en presencia de un catalizador en un disolvente orgánico adecuado con el compuesto de fórmula III



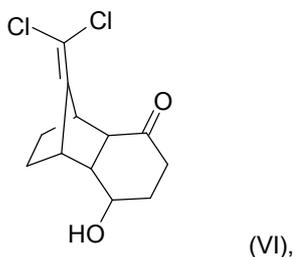
para obtener el compuesto de fórmula IV



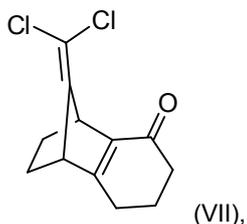
- 15 b) hidrogenar el compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador metálico para obtener el compuesto de fórmula V



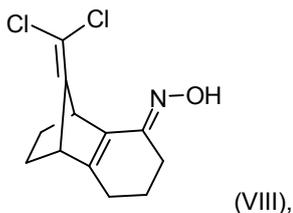
c) reducir el compuesto de fórmula V en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula VI



d) deshidratar el compuesto de fórmula VI en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula VII

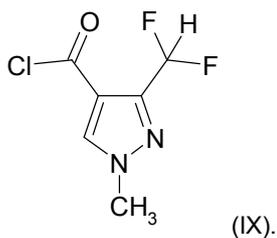


e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula VIII



5 y

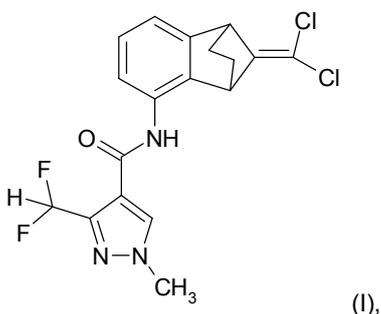
f) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un disolvente y un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo o cloruro de cloroacetilo) o anhídrido acílico, como anhídrido acético o anhídrido pivaloílico, y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido de este modo con el compuesto de fórmula IX



10

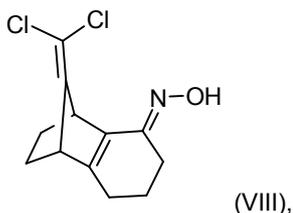
Sorprendentemente, se ha descubierto que el rendimiento de la reacción de acilación (paso f) se puede mejorar significativamente mediante la selección de un reactivo de acilación específico.

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



15

comprendiendo el proceso acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII



en presencia de un disolvente y un agente acilante de fórmula XI

$R_1-C(X)-Cl$ (XI),

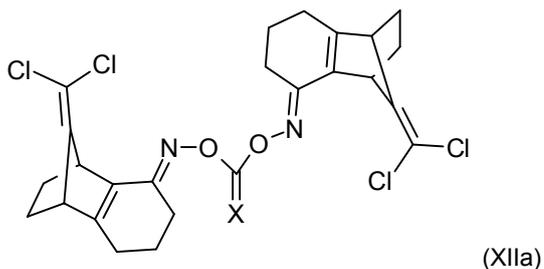
donde X es oxígeno o azufre;

R_1 es cloro si X es oxígeno o azufre; o

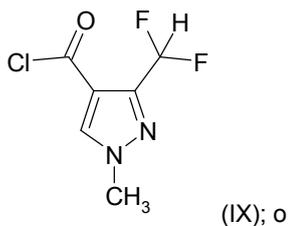
R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

5 y

a) si R_1 es cloro y el compuesto de fórmula XI se añadió al compuesto de fórmula VIII; hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XIIa



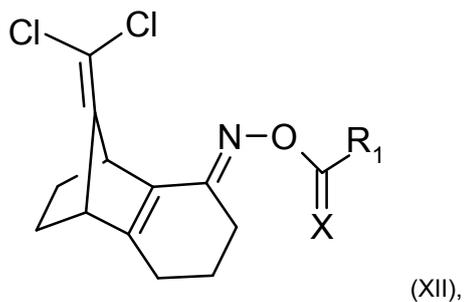
donde X es oxígeno o azufre; con el compuesto de fórmula IX



10

b) si R_1 es cloro y el compuesto de fórmula VIII se añadió al compuesto de fórmula XI; o R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XII

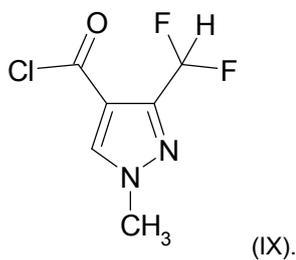


15 donde X es oxígeno o azufre;

R_1 es cloro si X es oxígeno o azufre; o

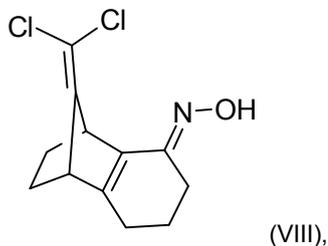
R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

con el compuesto de fórmula IX

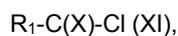


Los grupos alcoxi presentes en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexiloxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi o *tert*-butoxi.

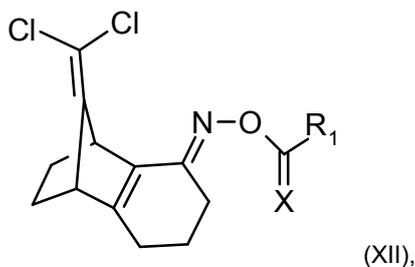
- 5 Una realización preferida del proceso de acuerdo con la invención comprende acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII



en presencia de un disolvente y un agente acilante de fórmula XI

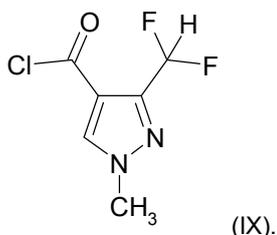


- 10 donde X es oxígeno; R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi; preferentemente alcoxi C_1-C_6 , fenoxi o triclorometoxi; y hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XII



donde X es oxígeno; R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi;

con el compuesto de fórmula IX



- 15 Los agentes acilantes preferidos de fórmula XI son aquellos en los que R_1 es metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi o isopropeniloxi y X es oxígeno, más preferentemente R_1 es metoxi, etoxi, isopropoxi o fenoxi y X es oxígeno, en particular R_1 es etoxi.

- 20 Los compuestos de fórmula XII son novedosos, se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención. Los compuestos preferidos de fórmula XII son aquellos en los que R_1 es metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi o isopropeniloxi y X es oxígeno, más preferentemente R_1 es metoxi, etoxi, isopropoxi o fenoxi y X es oxígeno, en particular R_1 es etoxi.

- 25 El proceso de acuerdo con la invención consiste en dos transformaciones químicas: la reacción del oxígeno de la oxima con el agente acilante seguida de la transformación *in situ* del derivado acilado en el compuesto de fórmula I por reacción con de 1.0 a 1.3 equivalentes, preferentemente 1.05 equivalentes, del compuesto de fórmula IX, de forma beneficiosa en presencia de un ácido (preferentemente HCl, H_2SO_4 o CH_3SO_3H , de la forma más preferida CH_3SO_3H). La adición del ácido acelera la formación del compuesto de fórmula I y, por consiguiente, reduce significativamente el tiempo de reacción.

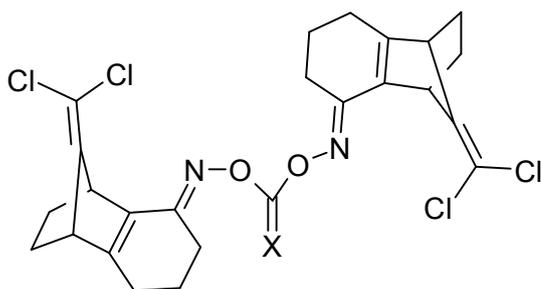
- 30 La acilación se lleva a cabo de forma beneficiosa en presencia de una base. La base se utiliza en una cantidad de 1 a 1.5 equivalentes respecto al compuesto de fórmula VIII, en particular en una cantidad de 1.2 equivalentes. Las bases adecuadas para la acilación son la piridina o aminas terciarias como la trietilamina. Se prefiere especialmente la trietilamina como base. Las temperaturas de reacción preferidas para el proceso están comprendidas entre 60 y

150 °C, en particular 85-125 °C, de la forma más preferida entre 95 y 115 °C. En otra realización preferida de la presente invención, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 130 y 135 °C con un agente de acilación de fórmula XI, donde R₁ es etoxi y X es oxígeno.

5 Los disolventes adecuados son tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. El disolvente más preferido es el xileno.

Si el agente de acilación es fosgeno o tiofosgeno, la estructura del compuesto obtenido de la reacción de la oxima de fórmula VIII con fosgeno o tiofosgeno depende del orden de adición de los reactivos.

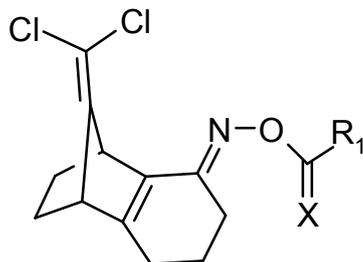
Si el compuesto de fórmula XI, donde R₁ es cloro y X es oxígeno o azufre, se añade al compuesto de fórmula VIII, se obtiene el compuesto de fórmula XIIa



10 (XIIa),

donde X es oxígeno o azufre.

Si el compuesto de fórmula VIII se añade al compuesto de fórmula XI, donde R₁ es cloro y X es oxígeno o azufre, se obtiene el compuesto de fórmula XII



(XII),

15 donde X es oxígeno o azufre y R₁ es cloro.

Para compuestos de fórmula XI, donde R₁ es alcoxi C₁-C₆, CH₃-C(=CH₂)-O-, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno; se obtuvo el compuesto de fórmula XII independientemente del orden de adición de los reactivos.

20 Los compuestos de fórmula XIIa son novedosos, se han desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituyen un objeto adicional de la invención. En un compuesto preferido de fórmula XII, X es oxígeno.

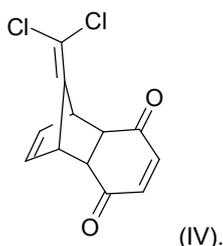
También se ha descubierto que la adición de CH₃SO₃H acelera la formación del compuesto de fórmula I y, por consiguiente, reduce significativamente el tiempo de reacción.

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

25 Ejemplos de preparaciones:

El compuesto de fórmula VIII se puede preparar de acuerdo con WO 2011/015416 como se indica a continuación:

Ejemplo P1: Preparación del compuesto de fórmula IV:



Solución de catalizador:

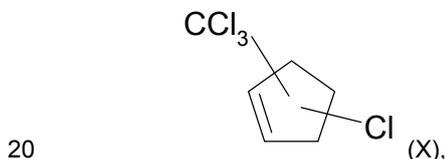
5 A una suspensión agitada de AlCl_3 (60.0 g, 0.45 mol) en tolueno (200 g), se añadió tetrahidrofurano (46.0 g, 0.64 mol) gota a gota a 20-25 °C en atmósfera inerte (nitrógeno). La solución transparente de catalizador se guardó a temperatura ambiente.

Cicloadición de Diels-Alder:

10 En un reactor de vidrio, se introdujo una solución fría de 6,6-diclorofulveno en tolueno (858 g, 0.479 mol, 8.2%) y 1,4-benzoquinona (56.9 g, 0.526 mol). El contenido del reactor se enfrió hasta -9 °C a la vez que se agitaba en atmósfera inerte (nitrógeno). Se añadió la solución de catalizador (40 g, contiene 7.8 g de AlCl_3) al reactor en 30 min a -9 °C, a continuación se añadió una cantidad adicional de solución de catalizador (10 g, contiene 2.0 g de AlCl_3) en 60 min. Después de agitar durante 3.5 horas a -9 °C, la mezcla de reacción se desactivó añadiendo etanol gota a gota (70 ml) a -9 °C. La masa de reacción se agitó a -9 °C durante 30 min y se filtró. El producto se lavó con una mezcla fría de etanol/tolueno (2:1, 360 ml) y se secó al vacío. Rendimiento 102 g (83%).

15 ^1H RMN (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). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 47.5, 49.6, 103.4, 134.8, 142.6, 147.6, 196.6.

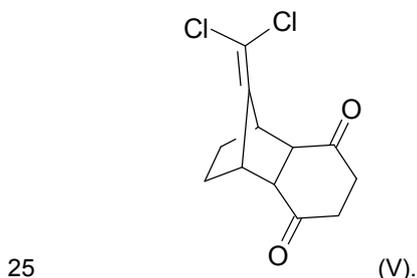
El 6,6-diclorofulveno de fórmula II es conocido y se describe, p. ej., en *Chemical Communications*, 20, 1293 (1971). El 6,6-diclorofulveno de fórmula II se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar ciclopentadieno con CCl_4 en presencia de un catalizador metálico seleccionado entre complejos de rutenio, cobre, hierro, paladio y rodio para obtener el compuesto de fórmula X



y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula X con una base en un disolvente adecuado para obtener 6,6-diclorofulveno.

La 1,4-benzoquinona es conocida y se puede adquirir de proveedores comerciales.

Ejemplo P2: Preparación del compuesto de fórmula V:

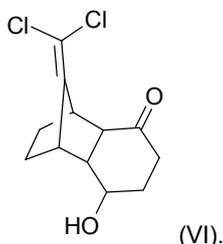


30 En un recipiente de 1 l de dos bocas, se introdujo el compuesto de fórmula IV (36.6 g, 0.143 mol) y Rh/C al 5% (3.0 g, 0.42% mol de Rh, contenido de agua 58.0%). El recipiente se conectó al vacío y se rellenó con nitrógeno dos veces, a continuación se añadió tetrahidrofurano (600 ml). Posteriormente, la mezcla de reacción se conectó al vacío hasta que el tetrahidrofurano hirvió y se rellenó dos veces con hidrógeno procedente de un globo. El consumo de hidrógeno se monitorizó utilizando un contador de burbujas. Una agitación intensa de la mezcla de reacción es esencial para una hidrogenación rápida. La conversión se monitorizó por ^1H RMN y se completó después de 7 horas. En este punto, el consumo de hidrógeno se volvió muy lento. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio fritado. La masa retenida en el filtro, que contenía producto no disuelto, se lavó con tetrahidrofurano unas pocas veces para disolverlo. El filtrado combinado se evaporó y el residuo cristalino remanente se agitó con metanol

(150 ml) durante aproximadamente 15 min a temperatura ambiente, a continuación se enfrió en un baño de hielo, se agitó durante 15 min más, se filtró, se lavó con metanol y se secó al aire. Rendimiento 32.7 g (88%).

^1H RMN (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). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 38.8, 43.9, 50.5, 106.9, 144.0, 207.8.

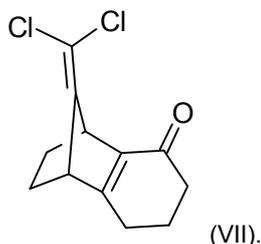
5 Ejemplo P3: Preparación del compuesto de fórmula VI:



10 Una mezcla del compuesto de fórmula V (47.3 g, 0.183 mol), metanol (300 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se enfrió hasta 0-5 °C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (2.17 g, 0.0573 mol) en porciones durante 1.5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre éter *tert*-butil metílico (1000 ml) y HCl 0.5 N (300 ml). La fase orgánica se separó, filtró y evaporó. El residuo se secó al vacío. Rendimiento 46.9 g (98%, mezcla 9:1 de isómeros en el hidroxilo).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.58 – 1.72 (m, 3H), 1.84 (sa, 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).

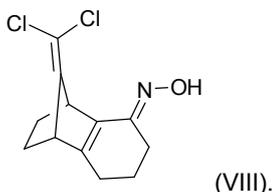
15 Ejemplo P4: Preparación del compuesto de fórmula VII:



20 El compuesto de fórmula VI en forma de polvo finamente dividido (26.25 g, 0.1005 mol) se añadió en 10 min a ácido sulfúrico al 96% (80 ml) agitado con intensidad a temperatura ambiente (enfriando con un baño de agua). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a continuación se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo (200 g), agua helada (200 ml) y éter *tert*-butil metílico (250 ml) con agitación enérgica. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter *tert*-butil metílico (70 ml). El extracto combinado se lavó con una solución al 3% de bicarbonato de sodio (150 ml) y a continuación con salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se extrajo con hexano hirviendo (100 + 10 + 10 ml). La solución caliente se filtró a través de un filtro de vidrio fritado (vacío ligero) y se dejó que cristalizara a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de cristalización se enfrió adicionalmente hasta 0 °C (baño de hielo) y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Los cristales grandes formados se filtraron, se lavaron con hexano (30 ml) y se secaron al aire. Las aguas madres se concentraron hasta un volumen de 15 ml y se recuperó más producto. Rendimiento 20.7 g (85%).

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 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). ^{13}C RMN (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: Preparación del compuesto de fórmula VIII:

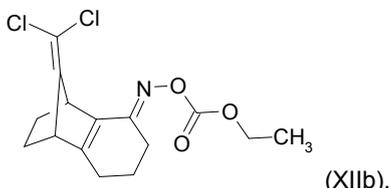


35 Una mezcla del compuesto de fórmula VII (24.6 g, 0.101 mol), clorhidrato de hidroxilamina (8.43 g, 0.121 mol), piridina (12.0 g, 0.152 mol) y etanol absoluto se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de

reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua (500 ml) y se evaporó. El residuo cristalino remanente se secó al vacío. Rendimiento 25.6 g (99%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 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).

5 Ejemplo P6: Preparación del compuesto de fórmula XIIb:



10 Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (104.2 g, 0.40 mol) y trietilamina (44.7 g, 0.44 mol) en tolueno (400 g) se trató con una solución de cloroformiato de etilo (53.2 g, 0.49 mol) en tolueno (200 g) a 25 °C durante 60 min y se agitó a 25 °C durante 50 min más. La mezcla de reacción se trató con agua (150 g). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 g) y salmuera (30 g) y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo remanente se disolvió en etanol caliente (700 g) y se enfrió lentamente hasta 5 °C. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con etanol frío y se secó al vacío. Rendimiento 90.1 g (68%, 99+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ^1H RMN y LC).

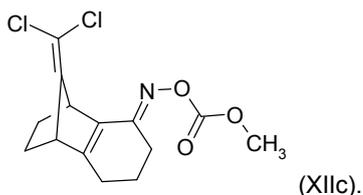
15 Las aguas madres se evaporaron para obtener 43 g de material, que se cristalizó nuevamente en etanol caliente (150 g). El precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol frío y se secó al vacío para obtener 25.7 g adicionales (19%, 99+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ^1H RMN y LC) del producto deseado XIIb.

P. f. 110 °C.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.24 – 1.38 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.77 – 1.85 (m, 2H), 1.87 – 2.01 (m, 2H), 2.24 (td, $J = 6.8$ y 18.4 Hz, 1H), 2.35 – 2.51 (m, 2H), 2.75 (td, $J = 5.8$ y 17.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 0.8$ y 3.3 Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.31 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (isómero mayoritario) 14.29, 21.01, 23.46, 23.67, 25.89, 26.08, 43.39, 49.29, 64.52, 101.49, 134.21, 149.42, 153.94, 156.89, 157.45.

Ejemplo P7: Preparación del compuesto de fórmula XIIc:



25 Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (10.43 g, 0.040 mol) y trietilamina (4.47 g, 0.044 mol) en tolueno (50 g) se trató con una solución de cloroformiato de metilo (4.20 g, 0.044 mol) en tolueno (10 g) a 25 °C durante 60 min y se agitó a 25 °C durante 90 min más. La mezcla de reacción se trató con agua (60 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (30 g). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 g) y se evaporaron. El sólido amarillo remanente se secó al vacío. Rendimiento 5.80 g (41%, aproximadamente un 90% de pureza, que se determinó mediante análisis de LC).

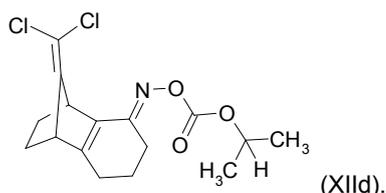
30 El material crudo (5.50 g) se recrystalizó en metanol caliente (90 g) con fines analíticos. El precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con metanol frío y se secó al vacío. Rendimiento 4.70 g (95%, 99+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ^1H RMN y LC).

35 P. f. 159 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.23 – 1.37 (m, 2H), 1.77 – 1.85 (m, 2H), 1.86 – 2.01 (m, 2H), 2.24 (td, $J = 6.8$ y 18.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.50 (m, 2H), 2.75 (td, $J = 5.8$ y 17.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 1.3$ y 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

40 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (isómero mayoritario) 21.01, 23.46, 23.64, 25.89, 26.10, 43.39, 49.31, 55.15, 101.56, 134.16, 149.40, 154.54, 157.08, 157.61.

Ejemplo P8: Preparación del compuesto de fórmula XIIId:



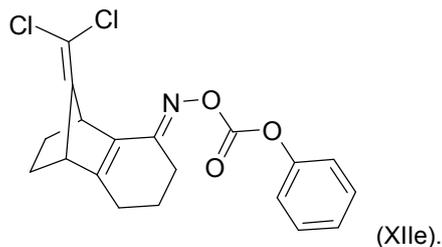
Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (10.43 g, 0.040 mol) y trietilamina (4.47 g, 0.044 mol) en tolueno (50 g) se trató con una solución al 30% (p/p) de cloroformiato de isopropilo en tolueno (18.0 g, 0.044 mol) a 25 °C durante 60 min y se agitó a 25 °C durante 90 min más. La mezcla de reacción se trató con agua (40 g). La fase orgánica se separó y se evaporó a sequedad. El sólido amarillo remanente (13.8 g) se disolvió en isopropanol caliente (150 g) y se enfrió lentamente hasta 5 °C. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó al vacío. Rendimiento 11.3 g (82%, 99+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ¹H RMN y LC).

P. f. 135 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.25 – 1.41 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.78 – 1.87 (m, 2H), 1.89 – 2.03 (m, 2H), 2.25 (td, *J* = 6.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.54 (m, 2H), 2.77 (td, *J* = 5.8 Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 1.3 Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.00 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (isómero mayoritario) 21.04, 21.77 (2C), 23.46, 23.73, 25.91, 26.09, 43.39, 49.29, 72.68, 101.48, 134.30, 149.45, 153.51, 156.71, 157.31.

15 Ejemplo P9: Preparación del compuesto de fórmula XIle:



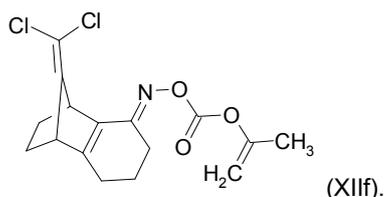
Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (10.43 g, 0.040 mol) y trietilamina (4.47 g, 0.044 mol) en tolueno (50 g) se trató con una solución de cloroformiato de fenilo (7.10 g, 0.45 mol) en tolueno (10 g) a 25 °C durante 60 min y se agitó a 25 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se trató con agua (30 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con tolueno (50 g). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El sólido amarillo remanente (15.5 g) se disolvió en isopropanol caliente (105 g) y se enfrió lentamente hasta 5 °C. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó al vacío. Rendimiento 12.9 g (85%, 99+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ¹H RMN y LC).

P. f. 143 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.27 – 1.41 (m, 2H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 1.92 – 2.04 (m, 2H), 2.28 (td, *J* = 6.8 y 18.4 Hz, 1H), 2.44 (td, *J* = 5.3 y 18.4 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 7.3 y 17.2 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 5.8 y 17.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 1.0 y 3.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 3H), 7.36 – 7.45 (m, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (isómero mayoritario) 21.04, 23.50, 23.80, 25.90, 26.10, 43.42, 49.36, 101.68, 120.95 (2C), 126.11, 129.52 (2C), 134.05, 149.37, 151.05, 152.24, 157.65, 158.25.

30 Ejemplo P10: Preparación del compuesto de fórmula XIIIf:



Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (7.8 g, 0.030 mol) y trietilamina (3.4 g, 0.034 mol) en tolueno (50 g) se trató con cloroformiato de isopropenilo (4.0 g, 0.033 mol) a 25 °C durante 60 min y se agitó a 25 °C durante 100 min más. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con tolueno (2 x 10 g). Los lavados combinados se

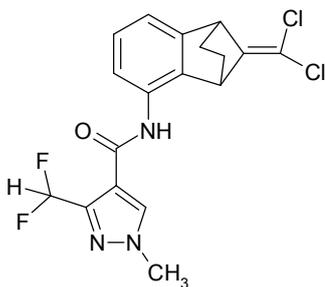
evaporaron a sequedad y el sólido se secó al vacío. Rendimiento 10.3 g (99%, 98+% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ^1H RMN y LC).

P. f. 155 °C.

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayoritario) 1.24 – 1.38 (m, 2H), 1.78 – 1.86 (m, 2H), 1.88 – 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.25 (td, $J = 6.6$ y 18.5 Hz, 1H), 2.35 – 2.54 (m, 2H), 2.78 (td, $J = 5.8$ y 17.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 0.8$ y 3.3 Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.75 (c, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.87 (c, $J = 1.5$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (isómero mayoritario) 19.12, 21.01, 23.46, 23.71, 25.88, 26.08, 43.37, 49.32, 101.58, 102.34, 134.05, 149.37, 151.54, 152.91, 157.40, 157.95.

10 Ejemplo P 11: 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),

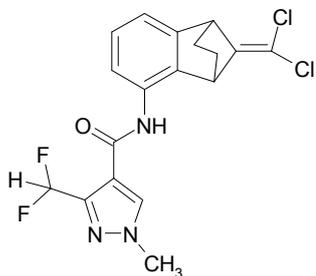
Una mezcla del compuesto de fórmula VIII (31.2 g, 0.120 mol) y trietilamina (13.4 g, 0.132 mol) en xileno (mezcla de isómeros) (120 g) se trató con cloroformiato de etilo (15.9 g, 0.147 mol) a 25 °C durante 30 min y se agitó a 25 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se trató sucesivamente con una solución del compuesto de fórmula IX (24.5 g, 0.126 mol) en xileno (mezcla de isómeros) (57 g) y con MeSO_3H (1.15 g, 0.012 mol) a 25 °C en porciones únicas. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C con un ligero vacío (300 – 400 mbar) durante 75 min y se agitó a 110 °C durante 2 horas más; durante este tiempo se retiraron aproximadamente 75 g de destilado de la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió hasta 60 – 70 °C, se trató sucesivamente con agua (13 g) y una solución acuosa al 30% (p/p) de NaOH (22 g) y se agitó a 60 – 70 °C durante 30 min. Se añadieron más xileno (mezcla de isómeros) (40 g) y agua (5 g) a la mezcla a 60 – 70 °C. La fase orgánica se separó a 75 – 80 °C y la fase acuosa se volvió a extraer con xileno (mezcla de isómeros) (15 g). Las fases orgánicas combinadas se calentaron hasta 90 °C a 230 mbar para eliminar aproximadamente 68 g de destilado. La mezcla se trató con metilciclohexano (57 g) a 85 – 90 °C, se inoculó y se enfrió hasta 5 °C durante 8 h. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con metilciclohexano y se secó al vacío. Rendimiento 42.2 g (87%, >98% de pureza, que se determinó mediante análisis cuantitativos de ^1H RMN y LC).

15 ^1H RMN (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, $J_{\text{H-F}} = 54.2$ 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). El compuesto [2-diclorometilen-1-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)indan-4-il]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico no se encontró en el producto final.

30

REIVINDICACIONES

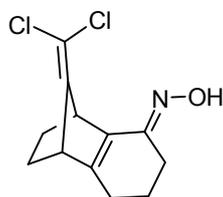
1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I



(I),

comprendiendo el proceso

5 acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII



(VIII),

en presencia de un disolvente y un agente acilante de fórmula XI

$R_1-C(X)-Cl$ (XI),

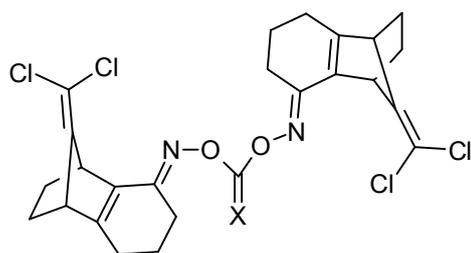
donde X es oxígeno o azufre;

10 R_1 es cloro si X es oxígeno o azufre; o

R_1 es alcoxi C_1-C_6 , $CH_3-C(=CH_2)-O-$, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

y

a) si R_1 es cloro y el compuesto de fórmula XI se añadió al compuesto de fórmula VIII; hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XIIa

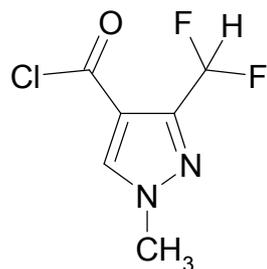


(XIIa)

15

donde X es oxígeno o azufre;

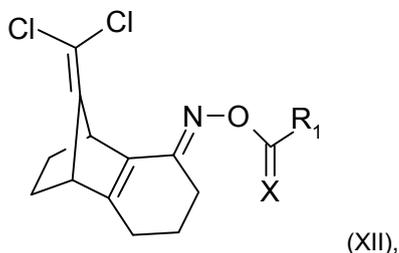
con el compuesto de fórmula IX



(IX); o

b) si R₁ es cloro y el compuesto de fórmula VIII se añadió al compuesto de fórmula XI; o R₁ es aloxi C₁-C₆, CH₃-C(=CH₂)-O-, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

hacer reaccionar el producto obtenido de este modo de fórmula XII

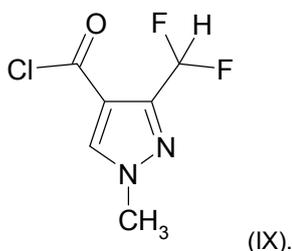


5 donde X es oxígeno o azufre;

R₁ es cloro si X es oxígeno o azufre; o

R₁ es alcoxi C₁-C₆, CH₃-C(=CH₂)-O-, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno;

con el compuesto de fórmula IX



10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente acilante se selecciona a partir de un compuesto de fórmula XI, donde R₁ es metoxi, etoxi, isopropoxi, isopropeniloxi o fenoxi y X es oxígeno.

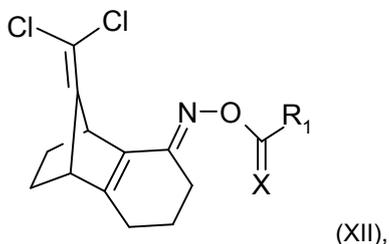
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el agente acilante es cloroformiato de etilo.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente acilante se hace reaccionar con el compuesto de fórmula IX en presencia de un ácido.

15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente acilante se hace reaccionar con el compuesto de fórmula IX en presencia de CH₃SO₃H.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente acilante es cloroformiato de etilo y el derivado acilado se hace reaccionar con el compuesto de fórmula IX en presencia de CH₃SO₃H.

7. Un compuesto de fórmula XII



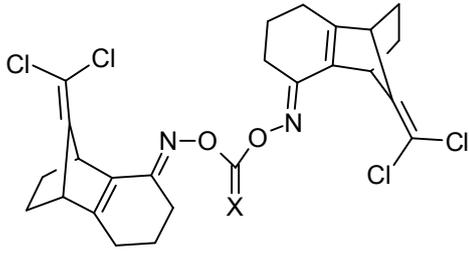
20

donde X es oxígeno o azufre;

R₁ es cloro si X es oxígeno o azufre; o

R₁ es alcoxi C₁-C₆, CH₃-C(=CH₂)-O-, fenoxi o triclorometoxi si X es oxígeno.

8. Un compuesto de fórmula XIIa



(XIIa),

donde X es oxígeno o azufre.