

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 003**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/EP2013/073378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13788770 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2920151**

54 Título: **Procedimiento de producción de carboxamidas**

30 Prioridad:

13.11.2012 EP 12356026
11.12.2012 US 201261735681 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2017

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LINDNER, WERNER;
PAZENOK, SERGII y
VOLZ, FRANK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 646 003 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de carboxamidas

La presente invención se refiere a un procedimiento innovador de preparación de ciclopropamidas conocidas fungicidamente activas a partir de los correspondientes haluros de ácido pirazólico y derivados de ciclopropilaminas en ausencia de un aceptor de ácido.

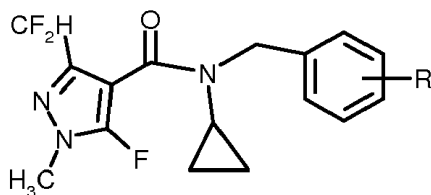
Se conoce a partir de la solicitud internacional WO2010/130767 que los derivados de N-cicloalquil-bencil-amida pueden obtenerse haciendo reaccionar el cloruro de ácido correspondiente con los derivados de ciclopropilaminas deseados en presencia de un aglutinante ácido.

Asimismo se conoce a partir de la solicitud de patente internacional WO2007/087906 que los derivados de N-cicloalquil-bencil-amida pueden obtenerse haciendo reaccionar el cloruro de ácido correspondiente con los derivados de ciclopropilaminas deseados. No obstante, dicho documento no desvela específicamente un procedimiento en ausencia de un aglutinante ácido.

También se conoce de la solicitud de patente internacional WO2006/136287 que fluoruro de 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonilo puede reaccionar en ausencia de aceptores de ácido con diferentes derivados de anilina para formar las correspondientes carboxamidas. La reacción fue posible sin aceptores de ácido puesto que el ácido débil (HF) formado durante la reacción no produjo sales con un bajo contenido de anilinas básicas y la reacción puede realizarse hasta su compleción.

No obstante, la utilización de las bases axilares (aceptores de ácido) como NEt_3 , Py o bases inorgánicas como NaOH suele ser obligatoria para la formación de amidas obtenidas a partir de haluros de ácidos y aminas (procedimiento de Schotten-Baum). En muchos casos, el exceso de las aminas, usadas para la formación de la amida, puede usarse también para atrapar el ácido formado. La utilización de la base adicional hace que el procedimiento sea más caro.

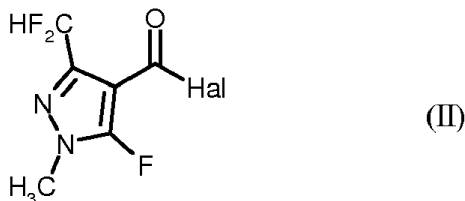
Actualmente se ha descubierto que las carboxamidas de la fórmula (I)



(I)

en la que R se selecciona entre el listado de 2-isopropilo, 2-ciclopropilo, 2-terc-butilo, 5-cloro-2-etilo, 5-cloro-2-isopropilo, 2-etil-5-fluoro, 5-fluoro-2-isopropilo, 2-ciclopropil-5-fluoro, 2-ciclopentil-5-fluoro, 2-fluoro-6-isopropilo, 2-etil-5-metilo, 2-isopropil-5-metilo, 2-ciclopropil-5-metilo, 2-terc-butil-5-metilo, 5-cloro-2-(trifluorometilo), 5-metil-2-(trifluorometilo), 2-cloro-6-(trifluorometilo), 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) y 2-etil-4,5-dimetilo,

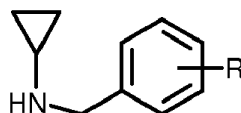
pueden prepararse haciendo reaccionar haluros de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (II)



(II)

en la que Hal es F, Cl o Br, con derivados de aminas de fórmula (III)

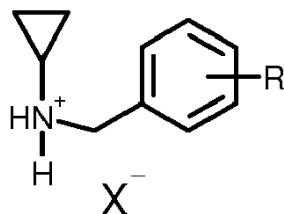
(III)



en la que R es como se ha definido anteriormente,
en ausencia de un aceptor de ácido (también llamado aglutinante ácido).

En el contexto de la invención, "en ausencia de un aceptor de ácido" significa "en ausencia de un aceptor de ácido distinto del reactivo de amina (III)" o "en ausencia de un aceptor de ácido adicional" en el que "adicional" significa además del derivado de amina de fórmula (III), que forma parte de la reacción.

Las aminas pueden usarse igualmente en forma de sus sales de fórmula (IY)



IY

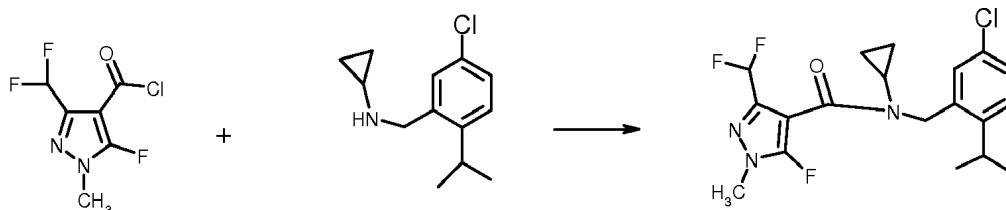
en la que X es F, Cl, Br, J, HSO₄, CH₃COO, BF₄, CH₃SO₃, CF₃COO o CF₃SO₃.

Sorprendentemente, las carboxamidas de fórmula (I) pueden prepararse bajo las condiciones de la invención con buenos rendimientos de pureza y selectividad altas. Una ventaja adicional del procedimiento según la invención es que el tratamiento final es más sencillo, ya que no se necesita un aceptor de ácido. Esto produce que no haya aguas residuales, un procedimiento de purificación más fácil sin aislamiento previo mediante la adición de un alcohol alifático en el mismo recipiente de reacción, y el procedimiento puede efectuarse en una concentración más alta de hasta 50-70 % en p/p.

El producto resultante se ha obtenido con una pureza sorprendente superior al 95 % o incluso cerca del 100 %, y con menos reactivo y esfuerzo, mientras que las condiciones anteriores en presencia de un aceptor de ácido en general conducen a una pureza cerca (o inferior al) 85-90 %. Dicha pureza sorprendente puede ser debido a la ausencia de productos secundarios como ácido pirazólico fabricado por hidrólisis del cloruro de ácido en presencia de un aceptor de ácido o derivado de la sustitución de flúor muy reactivo en posición 5 por un aceptor de ácido como NEt₃, NaOH, K₂CO₃. La ausencia de dichos productos secundarios aumenta la pureza del producto final y hace que la purificación sea menos compleja y difícil.

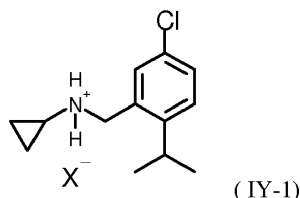
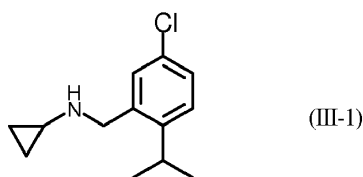
Adicionalmente, el procedimiento sin aceptor de ácido es sorprendentemente menos sensible a las impurezas presentes en las aminas (p. ej., humedad o alcoholes procedentes de las etapas previas). Dicho efecto sorprendente puede deberse al hecho de que estas impurezas no reaccionan con cloruro de ácido bajo las condiciones de la invención y no afectan a la pureza del producto final. La consecuencia ventajosa es que las aminas con una pureza baja podrían aún usarse con éxito para la producción de carboxamidas de fórmula (I) haciendo que el procedimiento según la invención sea económicamente más valioso y simple.

Cuando, por ejemplo, cloruro de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo y N-(2-isopropil-5-clorobencil)ciclopropilamina se usan como materiales de partida, el procedimiento según la invención puede ilustrarse por el siguiente esquema de fórmulas:



Se conocen el cloruro de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo y el fluoruro de fórmula (II) usados como material de partida en el rendimiento del procedimiento según la invención (documentos WO 2011131615; WO 2011061205).

Se da preferencia en el uso de aminas de fórmula (III-1) o su sal (IY-1)



El procedimiento según la invención se usa preferentemente para preparar un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(2-terc-butilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(5-cloro-2-etilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 10 N-(5-cloro-2-isopropilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-fluorobencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(2-ciclopentil-5-fluorobencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-fluoro-6-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 15 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-metilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropil-5-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-metilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-(2-terc-butil-5-metilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 20 (compuesto A15),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A16),
 N-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 N-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-
 25 carboxamida,
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-4,5-dimetilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
 y N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbotio-amida.

Los derivados de aminas de fórmula (III) y sus sales son conocidos o pueden prepararse de una manera conocida. El procedimiento según la invención puede realizarse en presencia de un diluyente. Los diluyentes útiles para este fin incluyen todos los disolventes inertes orgánicos, preferentemente hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres tales como dietiléter, diisopropil éter, metil t-butil éter, metil t-amil éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas tales como acetona, butanona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida, se usan más preferentemente clorobenceno y tolueno.

Las temperaturas de reacción en el rendimiento del procedimiento según la invención pueden variar dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, se emplean temperaturas de 70 °C a 150 °C, preferentemente temperaturas de 80 °C a 140 °C.

En la realización del procedimiento según la invención, se usan en general entre 0,8 y 1,5 moles, preferentemente cantidades equimolares, de derivados de aminas de fórmula (III) y (IY) por mol de haluros de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (II).

Dependiendo de la reactividad de los reactivos, el tiempo de reacción puede ser de hasta 15 horas, pero la reacción también puede finalizarse incluso antes en caso de conversión completa. Se da preferencia a tiempos de reacción de 5-10 horas.

Todos los procedimientos según la invención se realizan generalmente bajo presión convencional. Sin embargo, es posible trabajar a presión elevada o reducida - en general entre 0,1 bar y 10 bar.

Para el tratamiento final es suficiente eliminar el disolvente y precipitar el producto formado. También es posible extraer el producto y lavar la solución con agua. En todos los casos, el producto se formó con una pureza de más del 95 % de modo que no era necesaria ninguna purificación adicional.

- 5 La preparación de la invención de carboxamidas de fórmula (I) se describe en los siguientes ejemplos, que ilustran adicionalmente la descripción anterior. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse de manera restrictiva.

Ejemplos de preparación

Ejemplo de preparación: N-(2-isopropil-5-cloro-bencil)-N-ciclopropil-5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxamida

- 10 En un gas protector (argón), se carga inicialmente una solución de 22,4 g (100 mmol) de N-(2-isopropil-5-cloro-bencil) ciclopropilamina en 100 ml de clorobenceno. Se añaden 21,2 g (100 mmol) de cloruro de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 8 h. Para el tratamiento final, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con 50 ml de isopropanol frío para dar 37 g (93 % en teoría) de carboxamida en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 108-110 °C.

Ejemplo de preparación: N-(4-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

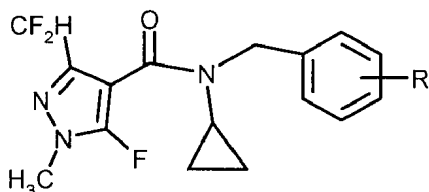
- 15 Una solución de 25 g de clorhidrato de N-(4-trifluorometil-bencil) ciclopropilamina, 17 g de cloruro de 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonilo se calentó en 200 ml de tolueno a 100 °C durante 8 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con 50 ml de isopropanol frío para dar 31 g de N-(4-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida deseada como un sólido blanco (LogP = 2,8).

Preparados similares

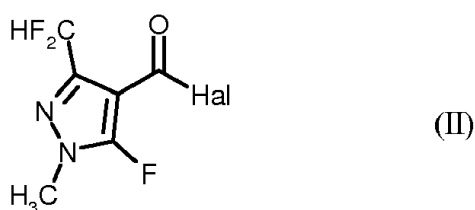
- 20 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, rendimiento del 93 %.
N-ciclopropil-N-(2-ciclopropilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, rendimiento del 95 %.
N-(2-terc-butilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, rendimiento del 93 %.
N-(5-cloro-2-etilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, rendimiento del 89 %.
25 N-(5-cloro-2-isopropilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, rendimiento del 97 %.

REIVINDICACIONES

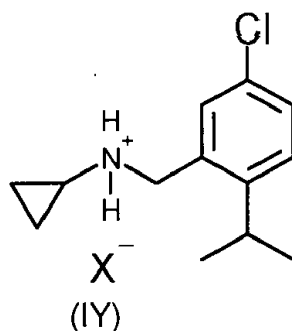
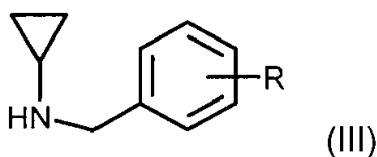
1. Procedimiento de preparación de derivados de carboxamida de fórmula (I)



5 en la que R se selecciona entre el listado de 2-isopropilo, 2-ciclopropilo, 2-terc-butilo, 5-cloro-2-etilo, 5-cloro-2-isopropilo, 2-etil-5-fluoro, 5-fluoro-2-isopropilo, 2-ciclopropil-5-fluoro, 2-ciclopentil-5-fluoro, 2-fluoro-6-isopropilo, 2-etil-5-metilo, 2-isopropil-5-metilo, 2-ciclopropil-5-metilo, 2-terc-butil-5-metilo, 5-cloro-2-(trifluorometilo), 5-metil-2-(trifluorometilo), 2-cloro-6-(trifluorometilo), 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) y 2-etil-4,5-dimetilo, **caracterizado porque** haluros de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (II)



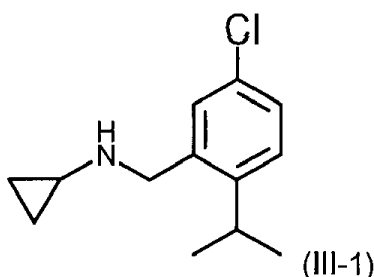
10 en la que Hal es F, Cl o Br, se hacen reaccionar con derivados de amina de fórmula (III) o (IY)



en la que

15 R es como se ha definido anteriormente, X es F, Cl, Br, J, HSO₄, CH₃COO, BF₄, CH₃SO₃, CF₃COO o CF₃SO₃, en ausencia de un aceptor de ácido adicional, y en la que se usan entre 0,8 y 1,5 moles de derivados de amina de fórmula (III) o (IY) por mol del compuesto de fórmula (II).

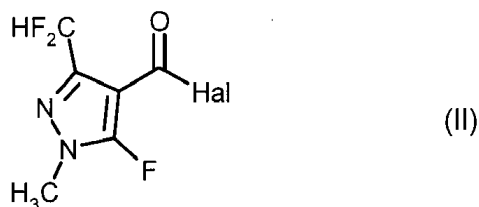
20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los derivados de amina son de fórmula (III-1)



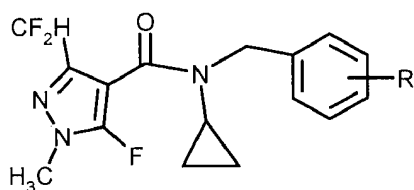
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2 de preparación de derivados de carboxamida seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 5 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A1),
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A2),
 N-(2-terc-butilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A3),
 N-(5-cloro-2-etilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A4),
 N-(5-cloro-2-isopropilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 10 A5),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-fluorobencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A6),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 A7),
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A8),
 15 N-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A9),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-fluoro-6-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 A10),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-metilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto A11),
 20 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropil-5-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 A12),
 N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-metilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A13),
 N-(2-terc-butil-5-metilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 25 A14),
 N-[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A15),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A16),
 30 N-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A17),
 N-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (compuesto A18),
 N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-4,5-dimetilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 35 A19),
 y N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto
 A20).

4. Uso de haluros de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (II)

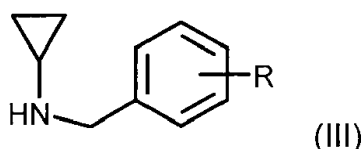


- 40 en la que Hal es F, Cl o Br
 para la preparación de derivados de carboxamida de fórmula (I)

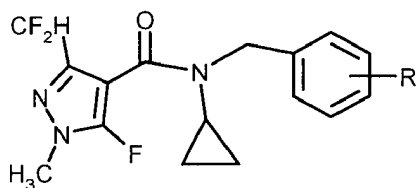


- 5 en la que R se selecciona entre el listado de 2-isopropilo, 2-ciclopropilo, 2-terc-butilo, 5-cloro-2-etilo, 5-cloro-2-isopropilo, 2-etil-5-fluoro, 5-fluoro-2-isopropilo, 2-ciclopropil-5-fluoro, 2-ciclopentil-5-fluoro, 2-fluoro-6-isopropilo, 2-etil-5-metilo, 2-isopropil-5-metilo, 2-ciclopropil-5-metilo, 2-terc-butil-5-metilo, 5-cloro-2-(trifluorometilo), 5-metil-2-(trifluorometilo), 2-cloro-6-(trifluorometilo), 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) y 2-etil-4,5-dimetilo, en ausencia de un aceptor de ácido adicional.

5. Uso de derivados de amina de fórmula (III)

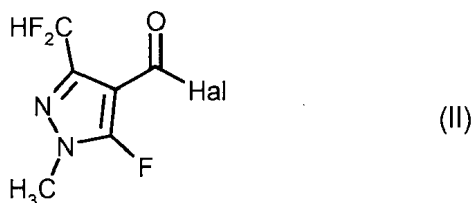


- 10 en la que R se selecciona entre el listado de 2-isopropilo, 2-ciclopropilo, 2-terc-butilo, 5-cloro-2-etilo, 5-cloro-2-isopropilo, 2-etil-5-fluoro, 5-fluoro-2-isopropilo, 2-ciclopropil-5-fluoro, 2-ciclopentil-5-fluoro, 2-fluoro-6-isopropilo, 2-etil-5-metilo, 2-isopropil-5-metilo, 2-ciclopropil-5-metilo, 2-terc-butil-5-metilo, 5-cloro-2-(trifluorometilo), 5-metil-2-(trifluorometilo), 2-cloro-6-(trifluorometilo), 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) y 2-etil-4,5-dimetilo, para la preparación de derivados de carboxamida de fórmula (I)

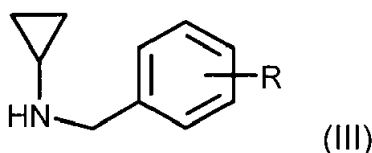


- 15 en la que R es como se ha definido anteriormente, en ausencia de un aceptor de ácido adicional.

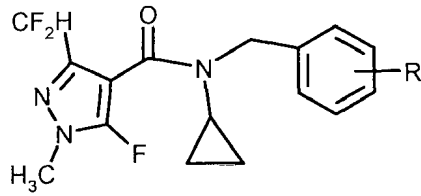
6. Uso de haluros de 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbonilo de fórmula (II)



- 20 en la que Hal es F, Cl o Br, y de derivados de amina de fórmula (III)



- 25 en la que R se selecciona entre el listado de 2-isopropilo, 2-ciclopropilo, 2-terc-butilo, 5-cloro-2-etilo, 5-cloro-2-isopropilo, 2-etil-5-fluoro, 5-fluoro-2-isopropilo, 2-ciclopropil-5-fluoro, 2-ciclopentil-5-fluoro, 2-fluoro-6-isopropilo, 2-etil-5-metilo, 2-isopropil-5-metilo, 2-ciclopropil-5-metilo, 2-terc-butil-5-metilo, 5-cloro-2-(trifluorometilo), 5-metil-2-(trifluorometilo), 2-cloro-6-(trifluorometilo), 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) y 2-etil-4,5-dimetilo, para la preparación de derivados de carboxamida de fórmula (I)



en la que R es como se ha definido anteriormente,
en ausencia de un aceptor de ácido adicional, y en la que se usan entre 0,8 y 1,5 moles de derivados de amina de fórmula (III) por mol del compuesto de fórmula (II).