

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 205**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A01N 43/713** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2012 PCT/EP2012/063169**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12735264 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2729462**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol mediante la reacción de ácidos de pirazol con ésteres del ácido antranílico**

30 Prioridad:

**08.07.2011 EP 11173325**  
**11.07.2011 US 201161506265 P**

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

**06.02.2018**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Strasse 10**  
**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;**  
**VOLZ, FRANK;**  
**LUI, NORBERT;**  
**NEEFF, ARND y**  
**SZYWALSKI, SYLVIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

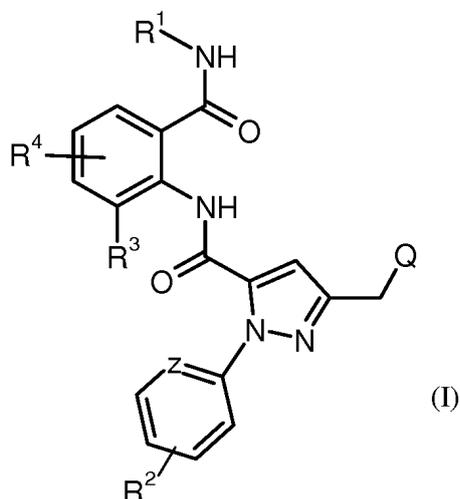
ES 2 653 205 T3

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 preparación de derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol mediante la reacción de ácidos de pirazol con ésteres del ácido antranílico

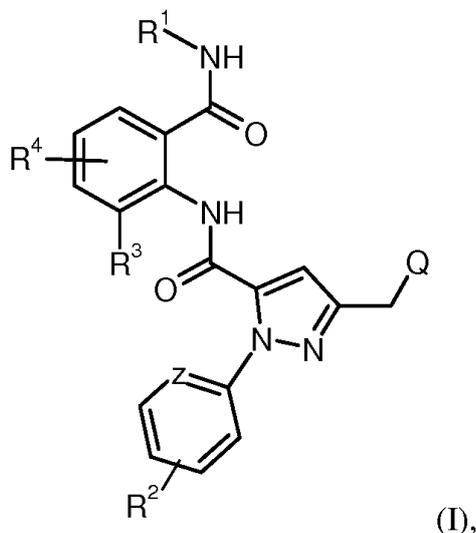
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol de Fórmula (I)



haciendo reaccionar ácidos de pirazol sustituidos con N-arilo y N-heteroarilo que contienen restos metilentetrazol con ésteres y aminas antranílicas.

10 En la bibliografía ya se ha descrito que los derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol se pueden preparar haciendo reaccionar ácidos de N-aril- y N-heteroaril-pirazol sustituidos con tetrazol con antranilamidas (véase el documento WO 2010/069502). También es posible obtener derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol haciendo reaccionar benzoxacionas sustituidas con tetrazol con aminas (documento WO 2010/069502). Ambos procedimientos proporcionan un buen, pero en algunos casos moderado rendimiento; en particular, la proporción de regioisómeros en los que el anillo tetrazol Q está unido a dos posiciones diferentes puede variar. Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos procedimientos económicos para preparar derivados de diamida del ácido antranílico sustituidos con tetrazol de Fórmula (I) con una mayor pureza y de una alta calidad que, en particular, proporcionan una relación constante de los dos posibles regioisómeros.

20 El objetivo se consiguió de acuerdo con la presente invención mediante un procedimiento de preparación de derivados de diamida del ácido antranílico de Fórmula general (I)



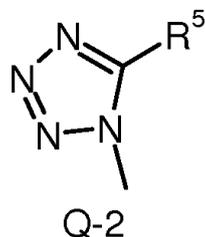
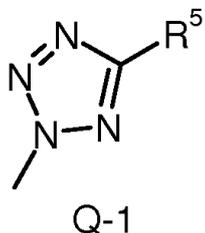
en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> independientemente entre sí, representan alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>),

R<sup>2</sup> representa halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, cloro o ciano,

Q representa un anillo tetrazol que está monosustituido por R<sup>5</sup>, seleccionado del grupo que consiste en

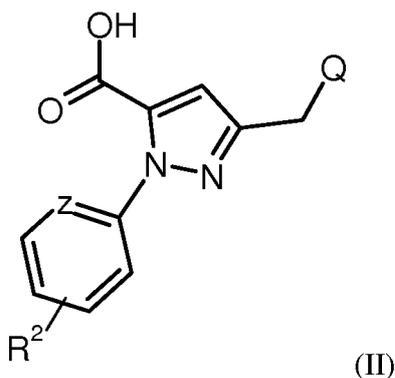


5 R<sub>5</sub> representa perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

Z representa N,

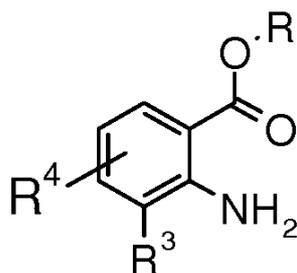
los compuestos de Fórmula general (I) además incluyen N-óxidos y sales,

caracterizado porque los ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de Fórmula (II)



10 en la que R<sup>2</sup>, Q y Z tienen el significado proporcionado anteriormente,

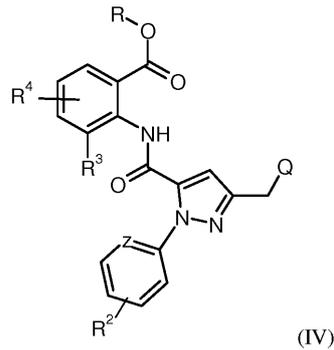
se hacen reaccionar con ésteres del ácido antranílico de Fórmula (III)



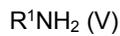
en la que

15 R representa alquilo, cicloalquilo, alcoxilquilo, arilalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo o arilo,

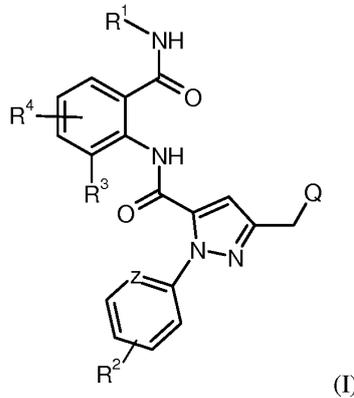
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> tienen los significados proporcionados anteriormente, para dar compuestos de Fórmula (IV)



en la que R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Q y Z tienen el significado proporcionado anteriormente,  
y estos compuestos de Fórmula general (IV) se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general (V)



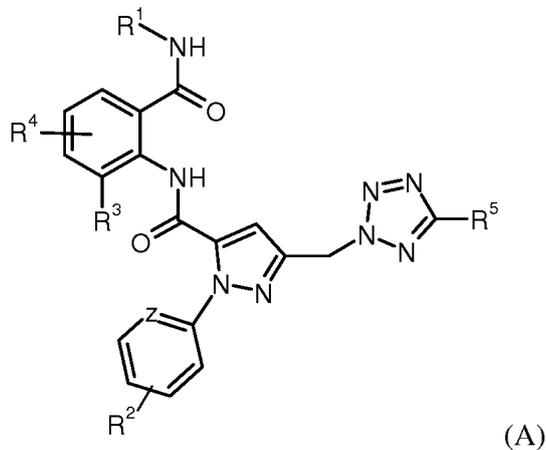
- 5 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado proporcionado anteriormente,  
para dar antranilamidas de Fórmula (I),



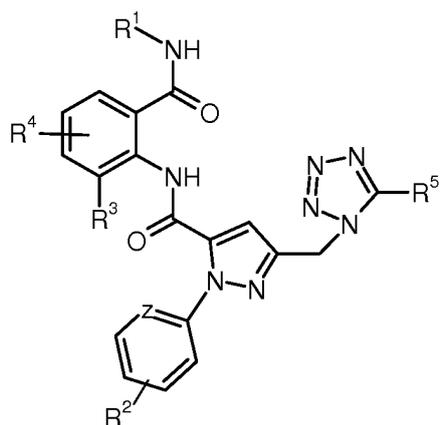
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Q y Z tienen el significado proporcionado anteriormente.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) con una pureza > 90%, preferentemente del 91%-97%, en particular preferentemente del 95% al 97%, permaneciendo constante la relación entre los isómeros de los dos posibles regioisómeros entre 90:10 y 96:4 (isómero principal A, en donde Q representa Q-1: isómero secundario B, en donde Q representa Q-2).

Isómero principal A

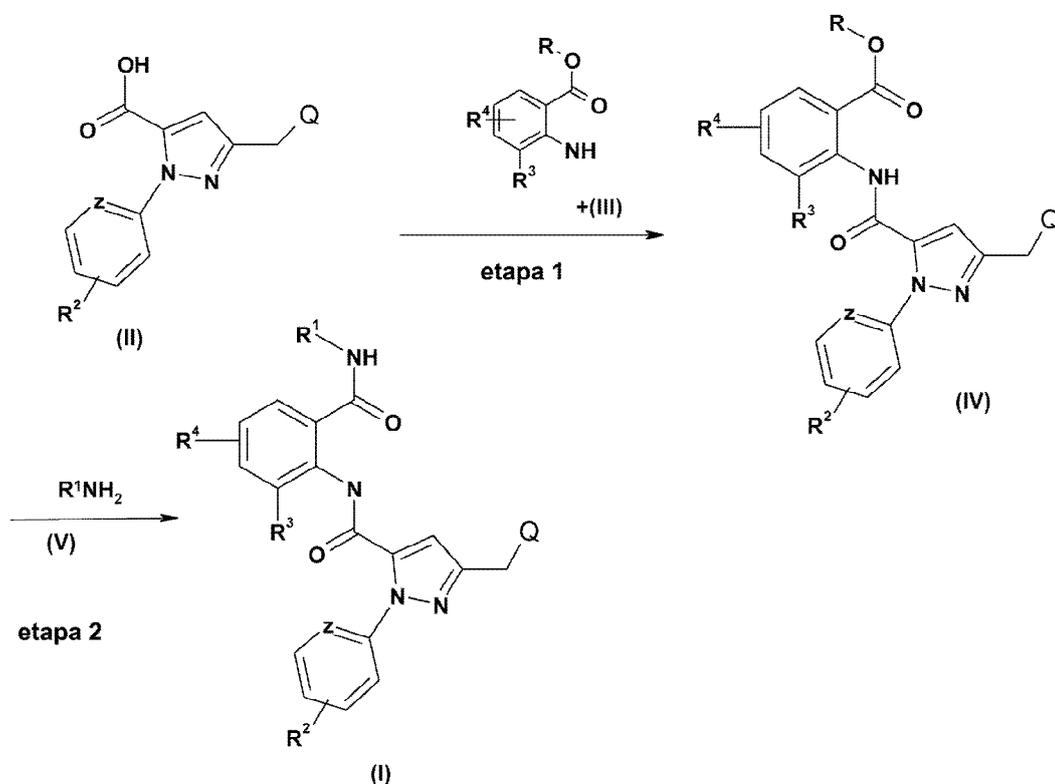


- 15 Isómero secundario B



(B)

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar mediante el Esquema (I) siguiente:



5 en las que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Q y Z tienen los significados generales indicados anteriormente.

### Esquema (I)

#### Definiciones generales

10 En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) comprende, a menos que se indique lo contrario, elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo, y siendo particularmente preferidos el flúor y el cloro. Los grupos sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, en donde en caso de polisustitución los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno (-X) (= grupos haloalquilo) están seleccionados, por ejemplo, entre trifluorometilo(CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

15 En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo son, a menos que se indique lo contrario, grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada. En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo pueden estar mono- o polisustituidos por grupos adicionales; por ejemplo, los grupos cianoalquilo están seleccionados entre

cianometilo, cianoetilo, etc., los grupos nitroalquilo están seleccionados, por ejemplo, entre nitrometilo, nitroetilo, etc. Los grupos alcoialquilo son grupos alquilo sustituidos por alcoxi; específicamente esto comprende, por ejemplo, el significado de metoximetilo, etoximetilo, propoxietilo, etc.

5 Las definiciones de alquilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> incluyen, por ejemplo, el significado de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalquilo son, a menos que se indique lo contrario, grupos hidrocarbonados cíclicos saturados.

10 En el contexto de la presente invención, los restos arilo son, a menos que se indique lo contrario, restos hidrocarbonados aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y opcionalmente pueden estar sustituidos por grupos adicionales.

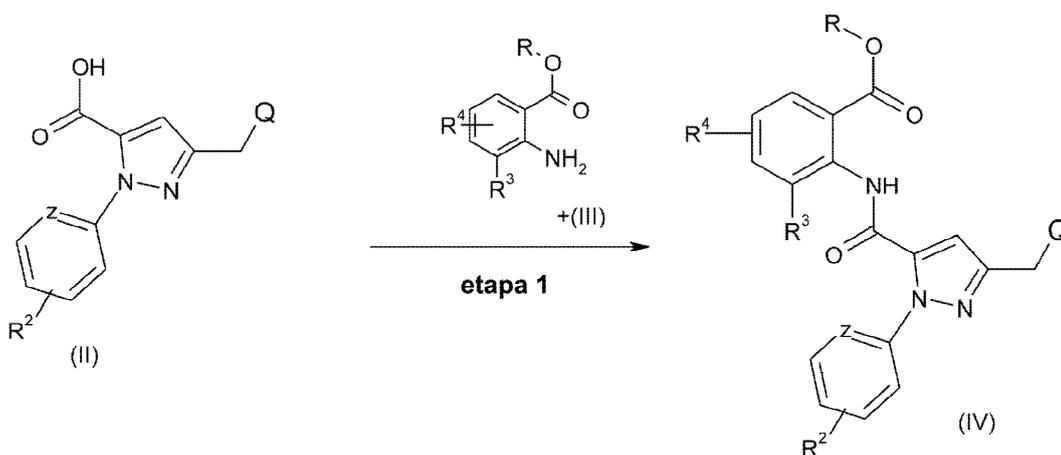
15 En el contexto de la presente invención, los grupos arilalquilo y grupos arilalcoxi son, a menos que se indique lo contrario, grupos alquilo y alcoxi, respectivamente, que están sustituidos por grupos arilo y pueden tener una cadena alquilenos. Específicamente, la definición de arilalquilo incluye, por ejemplo, el significado de bencil- y feniletilo; la definición de arilalcoxi incluye, por ejemplo, el significado de benciloxi.

En el contexto de la presente invención los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) y los grupos alquilariloxi son, a menos que se indique lo contrario, grupos arilo y grupos ariloxi, respectivamente, que están sustituidos por grupos alquilo y pueden tener una cadena alquilenos C<sub>1-8</sub> y pueden tener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S en el esqueleto arilo o esqueleto ariloxi.

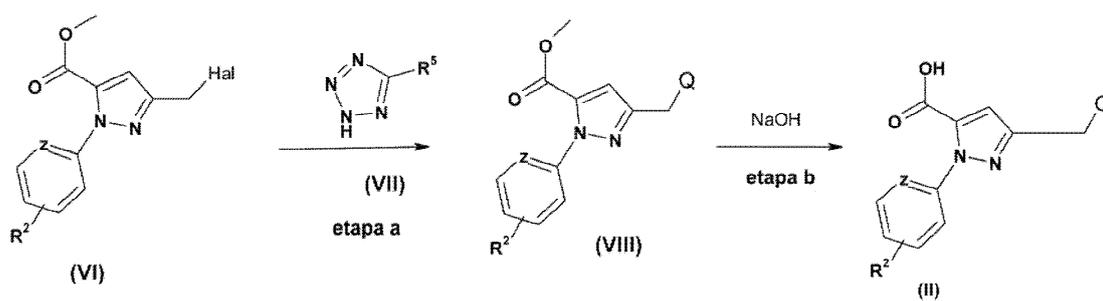
20 Si resulta apropiado, los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma de mezclas de varias posibles formas isoméricas, en particular de esteroisómeros, tales como, por ejemplo, E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, y si es apropiado, también de tautómeros. Lo que se desvela son tanto los isómeros E como Z, y también los treo y eritro, y los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y las posibles formas tautoméricas.

25 Etapa 1

Los compuestos de Fórmula (IV) se obtienen haciendo reaccionar ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de la fórmula (II) con ésteres del ácido antranílico de la fórmula (III).



30 Los ésteres del ácido antranílico Fórmula (III) son conocidos (véase el documento WO 2008/070158). Asimismo los ácidos de pirazol de la fórmula (II) también son conocidos (véase el documento (WO 2007/144100). Los ácidos de pirazol de la fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, a partir de ésteres de halometilpirazol de Fórmula (VI) y perfluoroalquiltetrazoles de Fórmula (VII) en dos etapas a y b (véase Esquema (II) y Ejemplos de Preparación). Aquí, los compuestos de Fórmula (VIII) formados se convierten mediante hidrólisis básica (etapa b) en los ácidos de pirazol de la fórmula (II).



Esquema (II)

Asimismo los ésteres de halometilpirazol de Fórmula (VI) son conocidos y se pueden preparar como se describe en el documento WO 2011/7073101. Los perfluoroalquiltetrazoles de Fórmula (VII) son conocidos; algunos de ellos incluso están disponibles en el mercado, o se pueden obtener mediante procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/020445; William P. Norris, J. Org. Chem., 1962, 27 (9), 3248-3251; Henry C. Brown, Robert J. Kassal, J. Org. Chem., 1967, 32 (6), 1871-1873; Dennis P. Curran, Sabine Hadida, Sun-Young Kim, Tetrahedron, 1999, 55 (29), 8997-9006; L.D. Hansen, E.J. Baca, P. Scheiner, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 991-996, JACS V.27, p. 3248).

### 10 Etapa 1

Como principio básico, la Etapa 1 se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de cesio, metóxido sódico. Se da preferencia a bases orgánicas tales como trialkilaminas, piridinas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da una preferencia particular a piridinas, alquilpiridinas tales como β-picolina, 2,6-dimetilpiridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,3-dimetilpiridina. Cuando se lleva a cabo la Etapa 1 del procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se emplean entre 1,5 mol y 4 mol, y en particular preferentemente entre 1,5 y 3 equivalentes de la base por mol del pirazol de la fórmula (II). La Etapa 1 se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación. Para estos fines son adecuados todos los agentes habituales para dichas reacciones de acoplamiento. Los ejemplos que se pueden mencionar son los formadores de haluros ácidos tales como fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicluro de fósforo o cloruro de tionilo; formadores de anhídridos tales como cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de ácido metanosulfónico, cloruro de ácido p- toluensulfónico; carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) u otros agentes de condensación habituales tales como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, 1,1'-carbonyldiimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio. También se pueden utilizar reactivos soportados sobre polímeros tales como, por ejemplo, ciclohexilcarbodiimida unida a un polímero. En particular son adecuados el cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo) y el fosgeno. Cuando se lleva a cabo la Etapa 1 del Procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se emplean entre 1 mol y 3 mol, en particular preferentemente entre 1,5 y 2,5 mol del agente de condensación por mol del pirazol de Fórmula (II).

La etapa del procedimiento de acuerdo con la invención preferentemente se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperaturas entre 0 °C y +80 °C, en particular preferentemente a temperaturas entre 10 °C y +50 °C.

Cuando se lleva a cabo la etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, se emplea una cantidad equimolar del compuesto de Fórmula (III) por mol del ácido de pirazol de Fórmula (II).

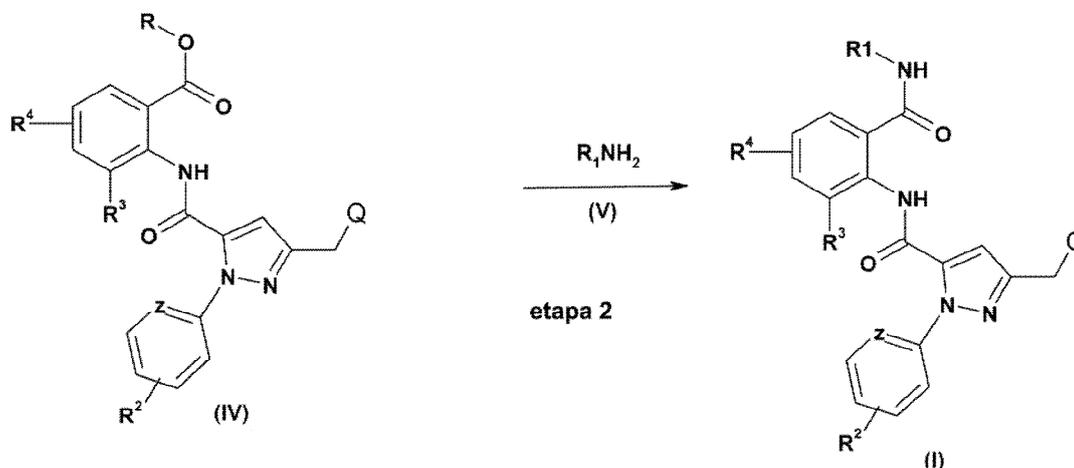
35 La Etapa (1) del procedimiento de acuerdo con la invención por lo general se lleva a cabo a presión atmosférica. No obstante, de forma alternativa también es posible trabajar en condiciones de presión reducida o de presión elevada.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en un intervalo entre una y varias horas, dependiendo del tamaño del lote, del sustituyente R<sup>5</sup> y de la temperatura.

40 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos tales como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil terc-butiléter, metil terc-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, o mezclas disolventes. Se da una preferencia particular a la utilización de acetona, acetonitrilo, tolueno, metil terc-butiléter, y THF. En particular son adecuados el acetonitrilo, THF, DMF y NMP.

Etapa 2

Los compuestos de Fórmula (IV) formados en la Etapa 1 se hacen reaccionar para formar derivados de diamida del ácido antranílico Fórmula (I):



5 De forma sorprendente ahora se ha comprobado que los compuestos de Fórmula (IV) reaccionan selectivamente y en condiciones muy suaves para dar derivados de diamida del ácido antranílico de Fórmula (I). Por condiciones muy suaves se debe entender, por ejemplo, que se hace referencia a las siguientes condiciones; no obstante, esto no es limitante:

10 La reacción por lo general se lleva a cabo a presión atmosférica. No obstante, de forma alternativa también es posible trabajar en condiciones de presión elevada (por ejemplo reacción con  $\text{MeNH}_2$  en un autoclave).

Dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura, el tiempo de reacción se puede seleccionar en un intervalo entre 1 hora y varias horas.

15 La etapa de reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados están seleccionados, por ejemplo, del grupo que consiste en agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como, por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil terc-butiléter, isopropiléter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, acetonitrilo, butilnitrilo, o fenilnitrilo; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de estos disolventes, siendo  
20 adecuados en particular el agua, el acetonitrilo, el diclorometano y los alcoholes (etanol). Se da una preferencia particular al THF, acetonitrilo, y alcoholes.

Lo que se utiliza son compuestos de Fórmula (V) en la que  $\text{R}^1$  preferentemente representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

25 El intercambio se puede acelerar más con la adición de bases o ácidos. Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y acetatos tales como, por ejemplo,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{LiOAc}$  y alcóxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{NaOt-Bu}$ ,  $\text{KOt-Bu}$ , y bases orgánicas tales como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da preferencia a bases orgánicas tales como piridinas, y alquilpiridinas.

Los ácidos adecuados son  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , p-TSA, HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

30 La Etapa (2) del Procedimiento de acuerdo con la invención preferentemente se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $+100\text{ }^\circ\text{C}$ , en particular preferentemente a temperaturas entre  $10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $+80\text{ }^\circ\text{C}$ , muy en particular preferentemente a  $10\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}$ .

35 La Etapa (2) del Procedimiento de acuerdo con la invención en general se lleva a cabo a presión atmosférica. No obstante, de forma alternativa también es posible trabajar en condiciones de presión reducida o presión elevada en un autoclave.

Dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura, el tiempo de reacción se puede seleccionar en un intervalo entre 1 hora y varias horas.

Ejemplos de Preparación

Los siguientes ejemplos de preparación ilustran la invención sin limitarla.

**Ejemplo 1**

5 Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (componente secundario). 2,86 g (0,01 mol) de 3-(clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1,6 g (0,01 mol) de 5-(trifluorometil)tetrazol-2-uro de sodio y 0,15 g de KI en 50 ml de acetona se calentaron a 56 °C durante 9 horas. Las sales se filtraron y la acetona se retiró a presión reducida. Esto dio 4,59 g del producto en forma de mezcla 9:1 de los dos isómeros.

**10 Caracterización analítica**

Isómero principal

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN) δ: 8,52 (1H, d); 7,95 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 6,05 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.  
RMN <sup>19</sup>F -64,05 ppm.

Componente secundario

15 RMN <sup>19</sup>F -61,46 ppm.  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN) δ: 8,50 (1H, d); 7,90 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 6,95 (1H, s); 5,80 (2H, s); 3,70 (3H, s) ppm

**Ejemplo 2**

20 Mezcla de isómeros del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (isómero principal) y del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxílico (componente secundario)

4,59 g de la mezcla procedente del Ejemplo 1 se disolvieron en 40 ml de metanol, y se añadieron 2 g de NaOH en forma de solución acuosa con una concentración del 10%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

25 Se añadió HCl al 10% para ajustar el pH de la solución a 3, y el producto se extrajo con metil terc-butiléter. Después de la retirada del disolvente, el residuo (4 g) se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

**Caracterización analítica del isómero principal al 92%**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN) δ: 13,5 (sa), 8,52 (1H, d); 8,2 (1H, d), 7,6 (1H, dd); 7,2 (1H, s); 6,25 (2H, s) ppm.  
RMN <sup>19</sup>F -64,25 ppm.

**Ejemplo 3**

30 Mezcla de isómeros de 2-([[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo y 2-([[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-il]carbonil]amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo

35 3,73 g (10 mmol) de la mezcla del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico y el ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxílico en una relación de 9:1 se cargaron inicialmente en 20 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0 °C, y en primer lugar se añadieron 1,97 g (27 mmol) de piridina y a continuación 1,93 g (17 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a esta temperatura. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y a continuación se añadieron 1,9 g (10 mmol) de 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo y 0,79 g (10 mmol) de piridina a 0 °C.

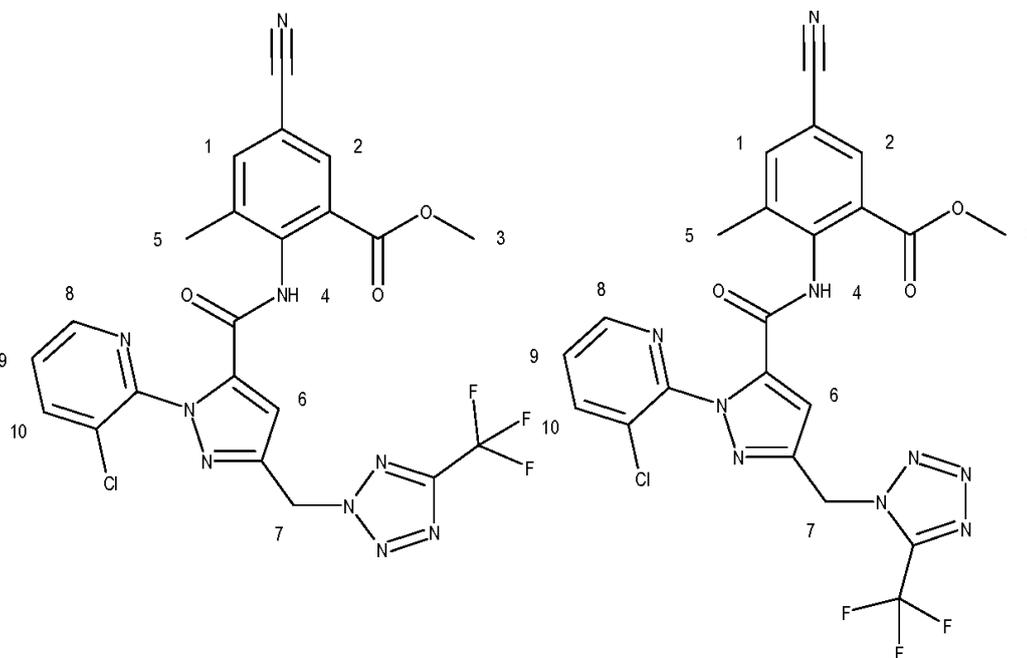
40 La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante un total de 12 h. Se añadieron 30 ml de agua, y la mezcla se enfrió a 10 °C. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Esto dio 4,63 g (85%) del producto en forma de mezcla de los dos regioisómeros en una relación de 93:7.

**Caracterización analítica:**

H/C	δH/ppm	Mult.	Nº rel. de H	δH/ppm del isómero	Mult.	Nº rel. de H
1	8,00	D	1	8,00	D	1
2	8,01	D	1	8,01	D	1

(continuación)

H/C	$\delta$ H/ppm	Mult.	Nº rel. de H	$\delta$ H/ppm del isómero	Mult.	Nº rel. de H
3	3,70	S	3	3,70	S	3
4	10,58	S	1	10,57	S	1
5	2,26	S	3	2,25	S	3
6	7,42	S	1	7,36	S	1
7	6,34	S	2	6,12	S	2
8	8,49	DD	1	8,48	DD	1
9	7,61	DD	1	7,60	DD	1
10	8,18	DD	1	8,15	DD	1



#### 5 Ejemplo 4

Mezcla de isómeros de 2-([1-(3-cloropiridin-2-il)-3-([5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo y 2-([1-(3-cloropiridin-2-il)-3-([5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1; no obstante, se utilizó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo. Rendimiento 81%.

#### Ejemplo 5

15 Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)-fenil]-3-([5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-([5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (componente secundario) en una relación de 93:7.

5,45 g de la mezcla de isómeros de 2-([1-(3-cloropiridin-2-il)-3-([5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo y 2-([1-(3-cloropiridin-2-il)-3-([5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo. A

## ES 2 653 205 T3

continuación se añadió 1 equivalente de metilamina (en forma de solución en THF). La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas y se diluyó con 30 ml de agua, y el precipitado se filtró. Esto dio 5,1 g (93%) del producto en forma de sólido blanco que tiene una relación de isómeros de 93:7.

### Caracterización analítica

5

#### Isómero principal 94%

H/C	$\delta$ H/ppm	Mult.	Nº rel. de H	$\delta$ C/ppm	Mult.	Nº rel. de C
1	-	-	-	118,7	C	1
2	-	-	-	156,1	C	1
3	6,34	S	2	51,3	T	1
4	-	-	-	145,6	S	1
5	7,40	S	1	108,5	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,3	S	1
8	10,55	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	138,7	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,38	C	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	C	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,4	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,2	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,20	S	3	18,0	C	1
20	-	-	-	149,1	S	1
21	-	-	-	128,0	S	1
22	8,16	DD	1	139,4	D	1
23	7,60	DD	1	126,7	D	1
24	8,48	DD	1	147,3	D	1

#### Componente secundario

H/C	$\delta$ H/ppm	Mult.	Nº rel. de H	$\delta$ C/ppm	Mult.	Nº rel. de C
1	-	-	-	118,1	C	1
2	-	-	-	145,9	C	1
3	6,11	S	2	47,0	T	1

(continuación)

H/C	$\delta$ H/ppm	Mult.	Nº rel. de H	$\delta$ C/ppm	Mult.	Nº rel. de C
4	-	-	-	145,9	S	1
5	7,35	S	1	107,7	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,2	S	1
8	10,54	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	135,2	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,37	C	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	C	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,3	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,4	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,19	S	3	17,9	C	1
20	-	-	-	149,1	S	1
21	-	-	-	128,1	S	1
22	8,14	DD	1	139,4	D	1
23	7,58	DD	1	126,7	D	1
24	8,47	DD	1	147,2	D	1

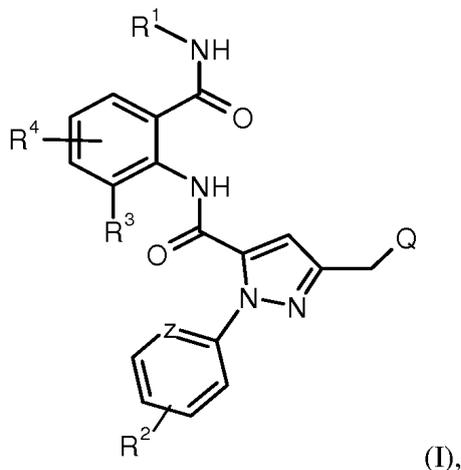
**Ejemplo 6**

5 Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (componente secundario) en una relación de 93:7.

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3; no obstante se utilizó la mezcla de isómeros de 2-({[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo y 2-({[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I), siendo la relación de compuestos de Fórmula (I), en los que Q representa Q-1 respecto a compuestos de Fórmula (I) en los que Q representa Q-2, de 90:10 a 96:4, y presentando los compuestos de Fórmula (I) una pureza de > 90 %,



5

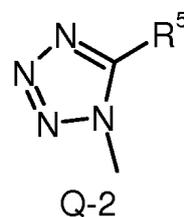
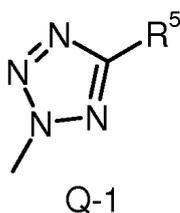
en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> independientemente entre sí, representan alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>),

R<sup>2</sup> representa halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, cloro o ciano,

10 Q representa un anillo tetrazol que está monosustituido con R<sup>5</sup>, seleccionado del grupo que consiste en

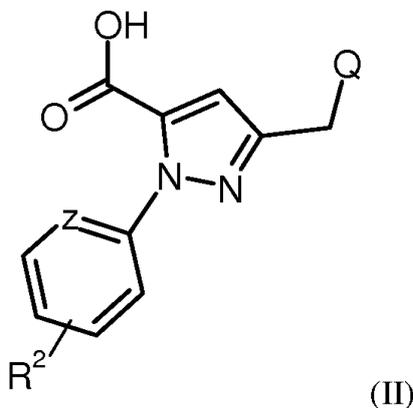


15

R<sup>5</sup> representa perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

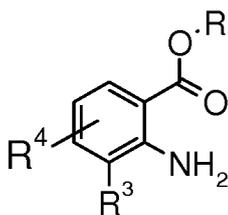
Z representa N,

los compuestos de Fórmula general (I) además incluyen N-óxidos y sales, **caracterizado por** que los ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de Fórmula (II)



en la que R<sup>2</sup>, Q y Z tienen los significados indicados anteriormente

20 se hacen reaccionar con ésteres del ácido antranílico de Fórmula (III)



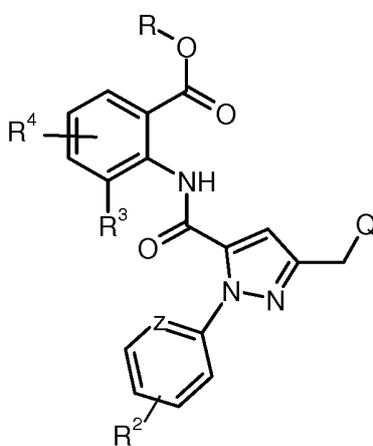
(III)

en la que

R representa alquilo, cicloalquilo, alcoialquilo, arilalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo o arilo,

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

para dar compuestos de Fórmula (IV) añadiendo una base



(IV)

en la que R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Q y Z tienen los significados indicados anteriormente,

y estos compuestos de Fórmula general (IV) se hacen reaccionar con aminas de Fórmula general (V)

10 R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> (V)

en la que R<sup>1</sup> tiene los significados indicados anteriormente,  
para dar amidas de ácido antranílico de Fórmula (I).

2. Procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

15 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> independientemente el uno del otro representan metilo, etilo o terc-butilo,  
R<sup>2</sup> representa flúor o cloro,  
R<sup>4</sup> representa cloro o ciano,  
Q representa Q-1 o Q-2,  
20 R<sup>5</sup> representa CF<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,  
Z representa N.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** R<sup>5</sup> representa CF<sub>3</sub>.

4. Procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R<sup>2</sup> representa cloro, R<sup>3</sup> representa metilo y R<sup>4</sup> representa ciano.

25 5. Procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** los compuestos de Fórmula (IV) se hacen reaccionar a una temperatura de reacción entre 0 °C y +100 °C con los compuestos de Fórmula (V) para dar derivados de diamida del ácido antranílico de la fórmula (I).