

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 163**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07C 239/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/EP2014/062936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14206855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14731950 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3013801**

54 Título: **Procedimiento para la preparación estereoselectiva de una pirazol-carboxamida**

30 Prioridad:

26.06.2013 EP 13173724

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

02.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUMEUNIER, RAPHAEL;
KESSABI, JILALI;
WENDEBORN, SEBASTIAN VOLKER y
NUSSBAUMER, HANNES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 695 163 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).

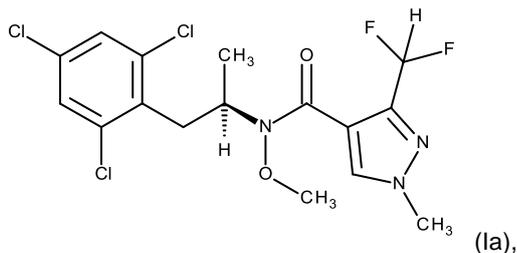
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación estereoselectiva de una pirazol-carboxamida

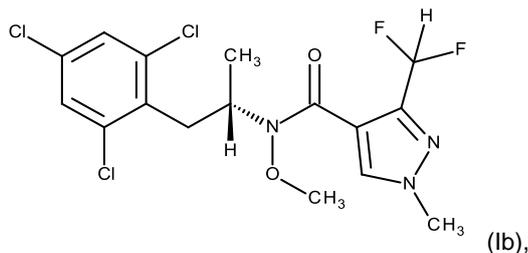
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación estereoselectiva (enantioselectiva) de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida.

- 5 El compuesto 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida se describe, por ejemplo, en el documento WO 2010/063700. Dicho compuesto muestra una excelente actividad fungicida.

Dicho compuesto puede presentarse en dos formas enantioméricas, la forma de la fórmula la



- 10 cuya designación química es 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1R)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida, y la forma de la fórmula Ib

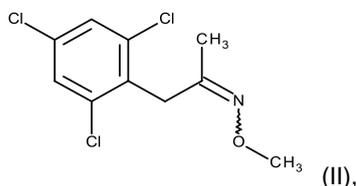


cuya designación química es 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida.

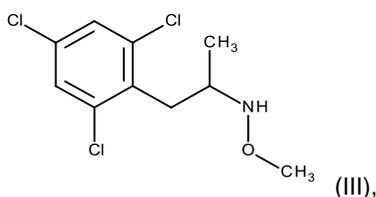
- 15 El enantiómero de fórmula Ib muestra una actividad fungicida más prominente. Un fungicida con un exceso del enantiómero más activo como fungicida se puede aplicar en concentraciones más bajas con la misma eficiencia que el racemato, que es económicamente ventajoso. Por lo tanto, es altamente deseado preparar selectivamente el enantiómero Ib de dicho compuesto.

- 20 A partir del documento WO 2010/063700 se conoce preparar la forma racémica de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida,

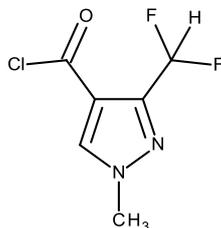
a) reduciendo el compuesto de fórmula II



en presencia de un agente reductor en el compuesto de fórmula III



b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con el compuesto de fórmula IV



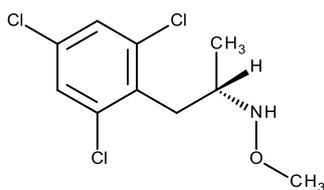
(IV).

El producto de este procedimiento es 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida en forma del racemato.

- 5 Los dos enantiómeros de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida se pueden separar, por ejemplo, por cromatografía quiral del racemato. Sin embargo, dicho método es costoso e inadecuado para la producción a gran escala de dicho compuesto.

El compuesto de fórmula III se preparó de acuerdo con el documento WO 2010/063700 en forma racémica.

- 10 Se ha encontrado que la 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N- [(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida (el enantiómero de fórmula Ib) se puede producir mediante este procedimiento en exceso a 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1R)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida (enantiómero de fórmula Ia) si la etapa enantioselectiva es la síntesis enantioselectiva del compuesto de fórmula III, de modo que el enantiómero (2S)-N-metoxi-1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-amina de fórmula IIIa

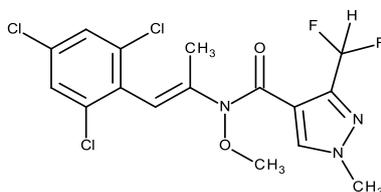


(IIIa),

- 15 se obtiene en exceso. La síntesis enantioselectiva del compuesto de fórmula III permite una preparación muy económica del fungicida 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida con altos rendimientos.

Alternativamente, es posible preparar el compuesto 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida

- 20 c) acoplado el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula II, para dar un compuesto de fórmula V

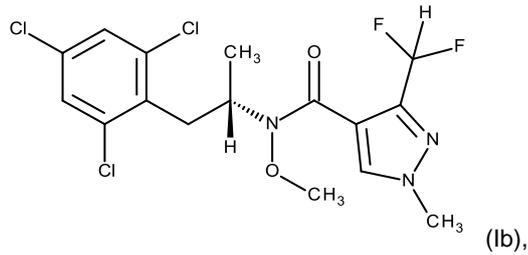


(V),

y

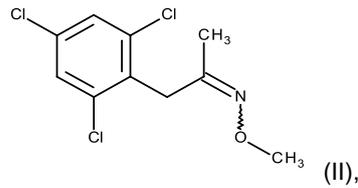
d) reduciendo el compuesto de fórmula V en presencia de hidrógeno, un catalizador y un ligando quiral, en el compuesto de fórmula Ib.

- 25 El objetivo de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación enantioselectiva de 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida de fórmula Ib

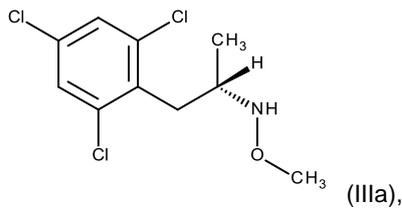


procedimiento que comprende

a) reducir la forma (E) o (Z) de un compuesto de fórmula II

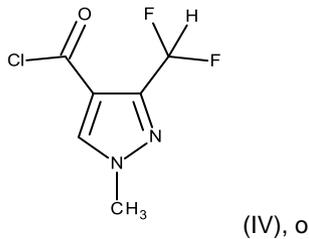


5 con un reactivo enantioselectivo en un compuesto de fórmula IIIa

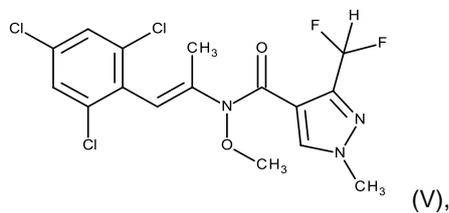


y

b) acilar el compuesto de fórmula IIIa con el compuesto de fórmula IV



10 c) acoplar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula II, para dar un compuesto de fórmula V



y

d) reducir el compuesto de fórmula V en presencia de hidrógeno, un catalizador y un ligando quiral, en el compuesto de fórmula Ib.

15 El producto de este procedimiento es 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida I en forma de una mezcla de fórmula Ia y Ib, en donde 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida (Ib) está presente en la mezcla en un exceso de 55 - 99% al compuesto de fórmula Ia.

De acuerdo con la presente invención, la preparación en forma enantioméricamente enriquecida o en exceso significa que la proporción molar del producto deseado (fórmula IIIa y fórmula Ib) es mayor que 50% (por ejemplo mayor que 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o 99%) de la cantidad total de todos los isómeros presentes en la mezcla de reacción.

5 Etapa de reacción a):

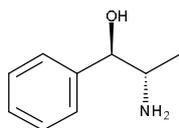
La reducción asimétrica de los éteres de oxima se describe en la bibliografía, pero muy a menudo no se trata de N-alcoxi-aminas: el producto obtenido es la amina totalmente reducida. Habitualmente, esto requiere complejos de borano como agentes reductores, en presencia de 1,2-amino-alcoholes quirales (J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, **1985**, 2039). El primer ejemplo de una reducción asimétrica de éteres de oxima a N-alcoxi-aminas se puede encontrar en un artículo (J. ORG. CHEM., **1997**, 5385), que describe el uso de un reactivo de borano asimétrico. Ese mismo año, el mismo grupo publicó un artículo que describe el alcance de esta reacción (TETRAHEDRON: ASYMMETRY, **1997**, 497), en que el amino-alcohol quiral se utiliza en más de cantidad estequiométrica (1,32 eq.) y el éter de oxima está dentro de un anillo y directamente conectado a un anillo aromático. Durante los años siguientes, aparecieron informes escasos que describían reacciones de este tipo, pero la reducción siempre conducía a mezclas de aminas totalmente reducidas y N-alcoxi-aminas, siendo estas últimas a veces el componente menor de la mezcla (TETRAHEDRON: ASYMMETRY, **2001**, 2185 ; TETRAHEDRON: ASYMMETRY, **2003**, 1463 ; JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, 2007, 34 ; TETRAHEDRON: ASYMMETRY, **2008**, 788). Estos grupos siempre utilizaban más de 1 eq. de amino alcohol quiral. Solo un informe de 2008 reseña un resultado similar al del descubrimiento seminal (no se menciona mezcla alguna), es decir, con un éter de oxima directamente conectado a un anillo aromático (Hetero- en este caso), con cantidades más que estequiométricas de amino-alcohol quiral como fuente de asimetría (1,2 eq.), se puede obtener una N-alcoxi-amina pura a partir de la reducción asimétrica de un éter de oxima (TETRAHEDRON: ASYMMETRY, **2008**, 956).

De todas estas referencias se encontró que (1) se puede utilizar un amino-alcohol quiral y un complejo de borano como agente reductor asimétrico y generalmente necesita (desventajosamente) estar presente en cantidades más que estequiométricas para obtener excesos enantioméricos y conversiones satisfactorios y (2), el éter oxima ha de estar presente en la forma (E) o en la forma (Z), ya que su configuración impactará en gran medida sobre la configuración absoluta de la amina obtenida de la reducción. Por lo tanto, en la etapa de reacción a) no se recomienda el uso de una mezcla de formas (E) y (Z) de la oxima.

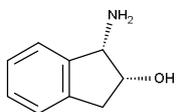
Sorprendentemente, en relación con la presente invención se encontró que, ventajosamente, (1) se pueden utilizar cantidades catalíticas de amino-alcoholes quirales y mantener buenas conversiones y excesos enantioméricos, (2) utilizando un complejo de borano-dietilanilina como fuente de borano en la reducción asimétrica de éteres de oxima a N-alcoxi-aminas, la formación concomitante de aminas no deseadas (compuesto completamente reducido) puede reducirse a un pequeño porcentaje o evitarse, (3) oximas tales como el compuesto (II), en que el átomo de carbono del grupo oxima no está directamente conectado a un anillo aromático o heteroaromático ni está dentro de un anillo, aún puede reducirse enantioselectivamente, al tiempo que se evita la formación de aminas totalmente reducidas no deseadas.

La persona experta en la técnica puede elegir la fuente de borano de entre las diferentes fuentes comerciales, tales como complejos de sulfuro de dimetilo, tetrahidrofurano, trietilamina, trimetilamina, dietilanilina. Fuentes preferidas son los complejos de sulfuro de dimetilo, tetrahidrofurano y dietilanilina, y particularmente preferido para detenerse en la fase de alcoxi-amina en la reducción es el complejo de dietilanilina-borano. Alternativamente, la persona experta en la técnica puede preparar *in situ* el complejo de borano a partir de borohidruro de sodio y, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo o sulfato de dimetilo, seguido de su complejación en dietilanilina.

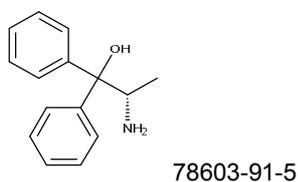
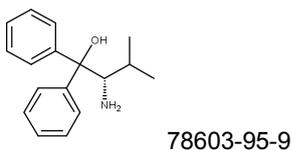
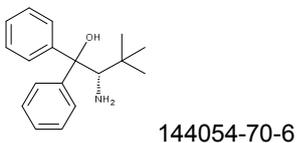
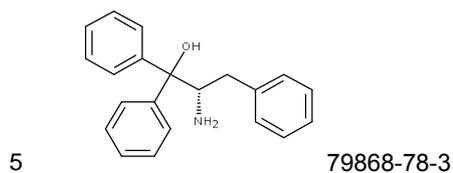
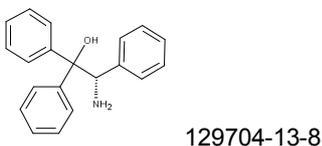
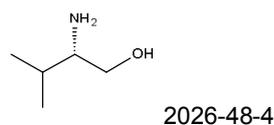
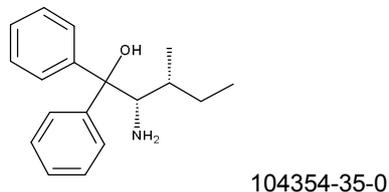
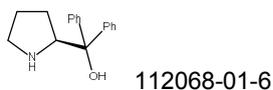
La persona experta en la técnica puede elegir los 1,2-amino-alcoholes quirales de diferentes fuentes, en forma de un solo enantiómero, por ejemplo, tal como se describe en los Números de Entrada de Chemical Abstract CAS 492-41-1, 126456-43-7, 112068-01-6, 104354-35-0, 2026-48-4, 129704-13-8, 79868-78-3, 144054-70-6, 78603-95-9, 78603-91-5, cuyas estructuras se representan seguidamente:



492-41-1

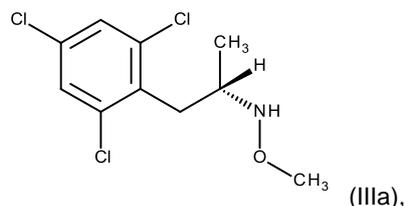


126456-43-7



- 10 Se pueden utilizar todos los disolventes inertes conocidos por la persona experta en la técnica para este fin; también se pueden utilizar mezclas de estos disolventes en cualquier composición. Clases preferidas de disolventes incluyen éteres, hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados y nitroalcanos. Disolventes particularmente preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrometano y nitroetano, y mezclas de los mismos.
- 15 La temperatura durante la reacción de reducción puede, en principio, elegirse arbitrariamente por la persona experta en la técnica, siempre que se logre una reacción suficientemente rápida y selectiva. Por consiguiente, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -10° y 100°C , más preferiblemente entre 0° y 80°C y de manera particularmente preferible entre 25° y 60°C .
- 20 El tiempo de reacción de la reducción está entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas, lo más preferiblemente entre 1 hora y 12 horas.

El compuesto de fórmula IIIa



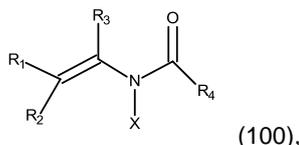
es nuevo y está especialmente desarrollado para el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 5 De acuerdo con la presente invención, la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula II se realiza a través de la acción del borano en presencia de un solo enantiómero de un amino-alcohol quiral.

La etapa de reacción b) se puede realizar de manera análoga a como se describe en el documento WO 2010/063700. La reacción para dar el compuesto de fórmula Ib se lleva a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Disolventes de este tipo son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, triclorometano o clorobenceno, éteres, tales como dialquileteres, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidiona. Las temperaturas de reacción están ventajosamente entre -20°C y +120°C. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente. La reacción se realiza habitualmente en presencia de una base débil, en particular, aminas terciarias, tales como trietilamina.

10

- 15 La etapa de reacción c) se puede realizar de la siguiente manera: aunque la preparación y el uso de enamidas (compuesto 100, X = H) son bien conocidos en la técnica, ejemplos para la preparación de enamidas sustituidas con N-O-alquilo (compuesto 100, X = OMe, OAlquilo)

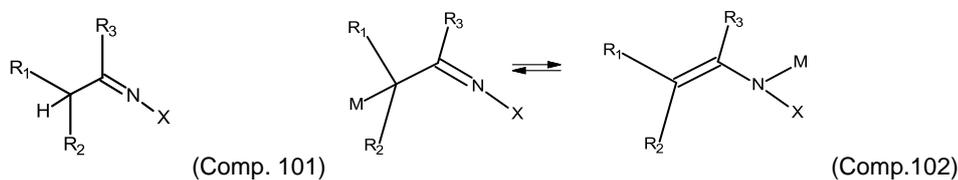


son raros y tampoco existe un procedimiento de aplicación generalmente aplicable para la preparación de este tipo de compuestos. Los ejemplos que se reseñan incluyen: sustitución de enamidas N-bromadas (compuesto 100, X = Br) con NaOCH₃ (*Bull. Chem. Soc. Jpn* **1975**, 48, 2492). Trifluoroacilación in situ de oximas con (CF₃C(O)O)₂ en presencia de DMAP (*Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491). Éteres de oxima cíclicos se han acilado con un cierto número de cloruros de ácido diferentes (*J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2487).

20

Pocos ejemplos describen la desprotonación de las O-alquil oximas que portan un protón de carácter ácido en la posición alfa (compuesto 101, X = OCH₃ u O-alquilo) para formar las especies aniónicas correspondientes (compuesto 102, X = OCH₃, O-alquilo, M = Li, K,)

25



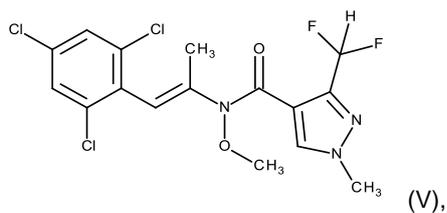
Ejemplos incluyen el uso de BuLi (*Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 189; *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 381). Se ha informado que KN(iPr)₂ es un reactivo superior en comparación con Li(N(iPr)₂) y BuLi (*Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3115).

La etapa de reacción c) se puede realizar por desprotonación del compuesto de fórmula II (isómero simple o una mezcla de isómeros E/Z) con una base adecuada (KN(iPr)₂, LiN(iPr)₂, KN(trimetilsililo)₂, BuLi, KN(iPr)₂/KOtBu) (1-5 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes) en un disolvente aprótico inerte adecuado (tal como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, éteres tales como dialquil éteres, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano) a una temperatura adecuada (-78°C a 20°C, dependiente del disolvente). El anión generado de esta manera se trata con el compuesto VI para dar el compuesto V. La reacción se puede realizar por tandas o en flujo o una combinación de los dos.

30

35

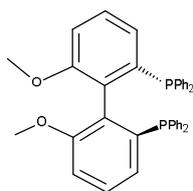
El compuesto de fórmula V



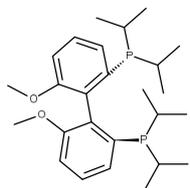
es nuevo y está especialmente desarrollado para el procedimiento de acuerdo con la invención y, por lo tanto, constituye un objeto adicional de la invención.

- 5 En otra realización preferida de la presente invención, se puede realizar la reducción enantioselectiva del compuesto de fórmula V. Hidrogenaciones enantioselectivas de enamidas están bien documentadas en la bibliografía y con frecuencia prosiguen en un alto rendimiento y, cuando se utilizan ligandos quirales adecuados, con un exceso enantiomérico de bueno a excelente. En contraposición con esto, en la técnica anterior no se describen hidrogenaciones de N-Oalquil enamidas (compuesto 100, X = OAlquilo). La (1) reducción enantioselectiva del enlace olefínico y la (2) quimioselectiva de esta reducción, evitando la reducción del enlace nitrógeno-oxígeno son dos requisitos que se han de cumplir simultáneamente para la preparación del compuesto 1b del compuesto de fórmula V.

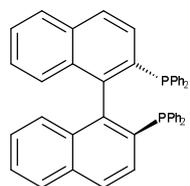
- 15 La etapa de reacción d) se puede realizar disolviendo un catalizador metálico (preferentemente un complejo de Rodio (I) o Rutenio (II), tal como por ejemplo: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ru}(\text{cod})_2]\text{OTFA}$ y $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ y un ligando quiral adecuado, preferentemente un ligando de di-fosfina tal como se describe, por ejemplo, en Chemical Abstracts Números de Entrada CAS 133545-17-2, 150971-43-0, 76189-56-5, 74839-84-2, 155830-69-6, 184095-69-0, 1221745-90-9, 210842-74-3, 1003012-96-1, 387868-06-6, que tienen las siguientes fórmulas:



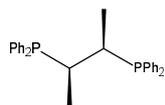
133545-17-2



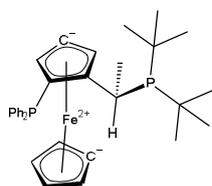
150971-43-0



76189-56-5

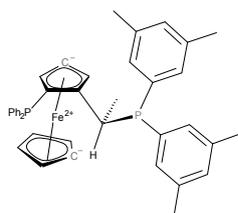


74839-84-2

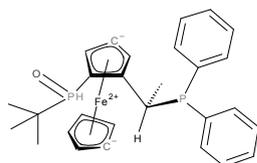


155830-69-6

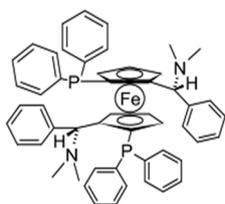
20



184095-69-0



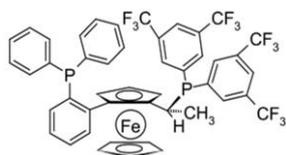
1221745-90-9



210842-74-3



1003012-96-1



- 5 387868-06-6, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado (típicamente derivado de éteres tales como dialquiléteres, etilenglicol, dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol e isopropanol).

- 10 El catalizador metálico y el ligando se utilizan en una relación que oscila entre 0,5 y 2, preferentemente con relaciones entre 0,8 y 1,5. El sistema catalítico preparado de esta manera se combina luego con el compuesto de fórmula V (10 a 10000 en exceso) y se transfiere a un recipiente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, un autoclave de acero inoxidable, que permite la presurización con gas hidrógeno y agitación rápida. Se requieren presiones que oscilen entre 0,1 bares y 15 MPa y el tiempo de reacción en esas condiciones puede variar entre 0,5 horas y 24 horas. Las temperaturas de reacción pueden oscilar entre 20°C y 200°C, se prefieren temperaturas en el intervalo de 20°C a 100°C. Precauciones de seguridad típicas se aplican cuando se realicen reacciones de este tipo.
- 15 Como alternativa a la preparación in-situ del sistema catalítico, se puede utilizar un complejo de metal-ligando quiral aislado. Con condiciones de reacción de este tipo, el compuesto de fórmula Ib se obtuvo en un rendimiento de hasta 95% y con un exceso enantiomérico de hasta 95% (basado en trazas de HPLC).

Ejemplos de preparación:

GCMS

- 20 La GCMS se realizó en Thermo, MS: DSQ y GC: TRACE GC ULTRA con una columna de Zebron phenomenex: Fase ZB-5 ms 15 m, diám: 0,25 mm, 0,25 µm, flujo de H₂ 1,7 ml/min, temp inyector: 250°C, temp detector: 220°C, método comienza a 70 °C, 25°C/min hasta 320°C, se mantiene durante 2 min a 320°C, tiempo total 12 min. gas reactivo Cl: Metano, flujo 1 ml/min.

Análisis de HPLC quiral: método A

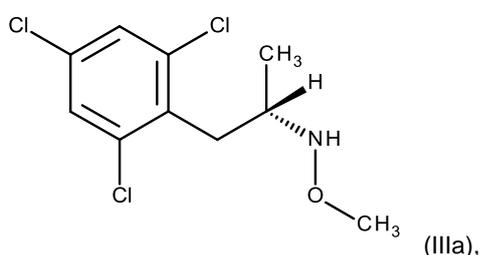
Sistema de Autopurificación de Waters: Gestionador de muestras 2767, Detector UV/Visible 2489, Módulo de Gradiente Cuaternario 2545. Columna: Daicel CHIRALPAK® AS-3R, 3µm, 0,46 cm x 15 cm. Fase móvil: ACN/MeOH/Agua 35/5/60. Caudal: 1,0 ml/min. Detección: DAD.

- 5 Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/Agua 80/20. Inyección: 5µL

Análisis de HPLC quiral: método B

HPLC Waters UPLC – Hclass. Detector DAD Waters UPLC. Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 3µm, 0,46 cm x 10 cm. Fase móvil: EtOH/MeOH 50/50. Caudal: 1,0 ml/min. Detección: DAD. Concentración de la muestra: 1 mg/mL en Hept/iPrOH 70/30. Inyección: 2µL.

- 10 Ejemplo P1: preparación de (2S)-N-metoxi-1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-amina enriquecida en enantiómeros de fórmula IIIa:



- 15 Bajo una atmósfera de argón, (-)-norefedrina-(1R, 2S)-2-amino-1-fenil-propan-1-ol (76 mg, 0,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se añadió complejo de borano-N,N-dietilnilina (0,18 ml, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de (E)-N-metoxi-1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-imina (0,267 g, 1 mmol) en 3ml de tetrahidrofurano. Después de calentar a 35°C, se añadió gota a gota un complejo adicional de borano-N,N-dietilnilina (0,18 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó luego durante 2 horas a 35°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras el enfriamiento brusco de la mezcla de reacción con 1 ml de metanol (adición gota a gota), los componentes volátiles se separaron en un evaporador rotatorio y la mezcla se trató con ácido clorhídrico (10 ml, 2 M) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

- 20 La solución acuosa se lavó posteriormente con éter, se basificó con NaOH (2 M) y se extrajo tres veces con tBuOMe. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar N-metoxiamina enriquecida en forma de un aceite amarillo (0,271 g, 0,827 mmol, 82% de rendimiento, estimado por HRMN cuantitativa).

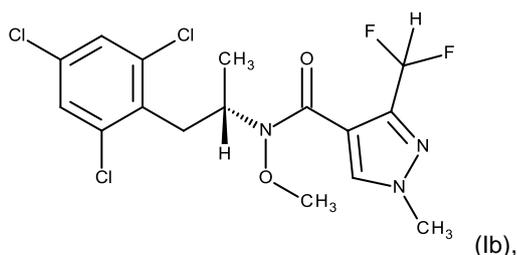
¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ: 0,91-0,93 (d, 3H); 2,72-2,77 (dd, 1H); 2,98-3,03 (dd, 1H); 3,25-3,30 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 7,15 (s, 2H).

Exceso de enantiómeros: Método A

Estereoisómero R: Pico 1: 26,89 min; 3,94 %

- 30 Estereoisómero S: Pico 2: 28,35 min; 96,06%

Ejemplo P2: preparación del compuesto enriquecido en enantiómeros de fórmula Ib:



- 35 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,91 g; 4,7 mmol) en diclorometano (5 ml) a una solución agitada de N- [2- (2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-metilhidroxilamina (1,0 g; 4,27 mmol) - preparada tal como se describe arriba - y trietilamina (0,90 ml; 6,4 mmol) en diclorometano (7ml) a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 1, 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó después secuencialmente con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml), salmuera (20 ml) y

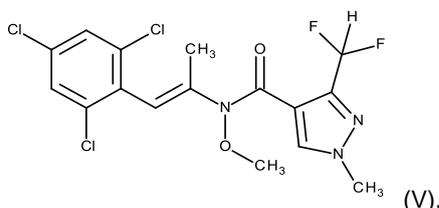
luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3), dando 1,35 g de [2 - (2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p. f. 98-102°C).

- 5 ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz): 1,41-1,46 (d, 3H); 2,99-3,04 (dd, 1H); 3,17-3,23(dd, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,68-4,70 (m, 1H); 7,10-7-62 (m, 5H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392/394/396.

En el caso de la acilación de la O-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]hidroxilamina enriquecida con (S), los tiempos de retención son estereoisómero (S) (2,41 min), estereoisómero (R) (2,97 min) y la relación enantiomérica se conserva de O-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil] hidroxilamina enriquecida en (S) a [2-(2,4-diclorofenil) -1-metil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico enriquecido en (S).

10

Ejemplo P3: preparación del compuesto de fórmula V:



El compuesto de fórmula II (una mezcla de isómeros E/Z = 1: 1,5) (2,67 g) se disolvió en THF (20 ml) bajo argón y se enfrió a -30°C. A esta solución, se añadió una solución de tolueno 0,5 M de $\text{KN}(\text{trimetilsililo})_2$ (40 ml) a una velocidad que permite que la temperatura se mantenga por debajo de -25°C. La solución resultante se agitó durante 10 min adicionales y se añadió el compuesto de fórmula VI (3,89 g) disuelto en THF (10 ml) a una tasa que permitió que la temperatura se mantuviera por debajo de -20°C. La solución resultante se agitó durante 0,3 horas a una temperatura de -20 a -30°C. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y la reacción se agitó durante 10 min adicionales.

15

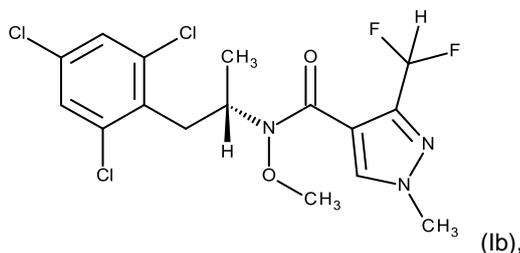
La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. La masa parda resultante se purificó por cromatografía de resolución instantánea (gel de sílice, EtOAc: heptano = 1:1). El producto que contenía las fracciones se concentró en vacío y el aceite resultante se cristalizó en éter para dar cristales incoloros (1,93 g) de compuesto V. Esta reacción es muy selectiva hacia el isómero (E), dado que el isómero (Z) de compuesto de fórmula V no se observa en cantidad significativa después de la reacción.

20

25

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 7,94 (t, J=1,46Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,30 (t, J=54,20Hz, 1H); 6,41 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 1,91 (s, 3H).

Ejemplo P4: preparación del compuesto enriquecido en enantiómeros de fórmula Ib:



Se dispusieron 16,9 mg (0,031 mmol) de SL-J002-1 y 10,6 mg (0,028 mmol) de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ en un matraz Schlenk de 10 ml que se colocó previamente bajo una atmósfera de argón. Luego se añadieron 4 ml de metanol desgasificado y esta solución de color naranja se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. En un segundo matraz Schlenk de 25 ml, se dispusieron 0,3 g (0,706 mmol) de compuesto V, seguido de 3,5 ml de THF desgasificado y 10 ml de MeOH desgasificado. La solución transparente se agitó durante 10 min. Luego, tanto el sustrato como la solución de catalizador se transfirieron a través de una cánula a un reactor de acero inoxidable de 50 ml que se dispuso previamente bajo una atmósfera de argón. El reactor se selló, se purgó con argón en tres ciclos (1 bar/20 bares) y, finalmente, se reemplazó el argón por hidrógeno (4 ciclos 0,1 MPa/2 MPa). La presión del reactor se ajustó a 5 MPa de hidrógeno, se calentó a 50°C y se inició la agitación. La muestra de IPC se ha recogido después de 1,5 horas, 6 horas y 21 horas. Después de 48 horas de tiempo de reacción, se alivió la presión. El producto bruto se analizó con respecto a la conversión, quimioselectividad y exceso enantiomérico utilizando HPLC. La conversión después de 48 horas fue de 99,8%, el producto **Ib** se formó con 87% de quimioselectividad y 69% de exceso enantiomérico.

30

35

40

ES 2 695 163 T3

¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz):

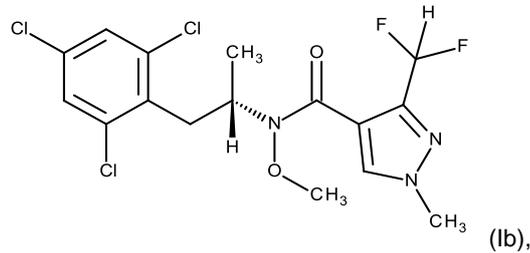
1,41-1,46 (d, 3H); 2,99-3,04 (dd, 1H); 3,17-3,23 (dd, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,68-4,70 (m, 1H); 7,10-7,62 (m, 5H).

MS [M+H]⁺ 392/394/396.

5

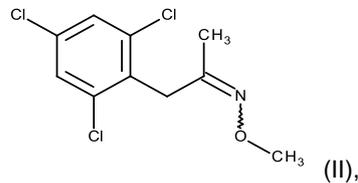
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación enantioselectiva del compuesto de fórmula (Ib)

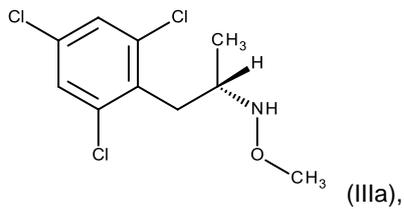


procedimiento que comprende

5 a) reducir la forma (E) o (Z) de un compuesto de fórmula (II)

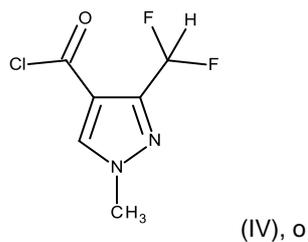


mediante el uso de borano en presencia de un enantiómero sencillo de un amino-alcohol quiral, para dar un compuesto de fórmula (IIIa)

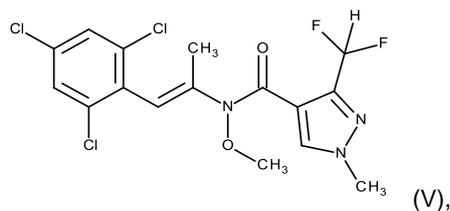


10 y

b) acilar el compuesto de fórmula (IIIa) con el compuesto de fórmula (IV)



c) acoplar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (II), para dar un compuesto de fórmula (V)

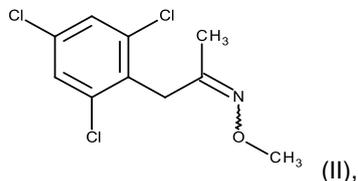


15 y

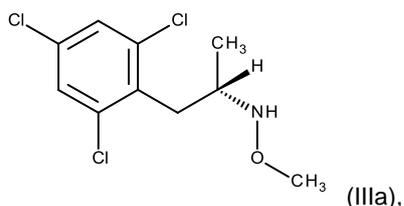
d) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de hidrógeno, un catalizador y un ligando quiral, para dar el compuesto de fórmula (Ib).

2. El procedimiento para la preparación enantioselectiva del compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1, procedimiento que comprende

a) reducir la forma (E) o (Z) de un compuesto de fórmula (II)

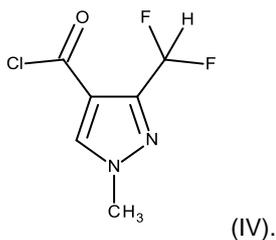


5 mediante el uso de borano en presencia de un enantiómero sencillo de un amino-alcohol quiral, para dar un compuesto de fórmula (IIIa),



y

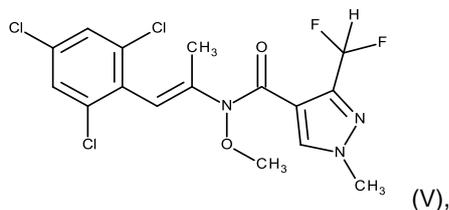
b) acilar el compuesto de fórmula (IIIa) con el compuesto de fórmula (IV)



10

3. El procedimiento para la preparación enantioselectiva del compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1, procedimiento que comprende

c) acoplar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (II), para dar un compuesto de fórmula (V)



15

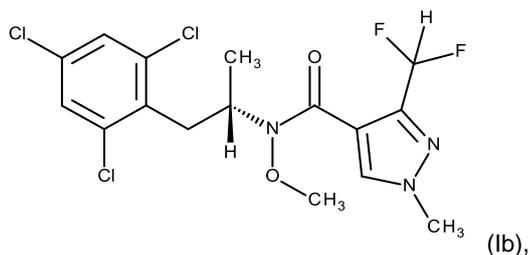
y

d) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de hidrógeno, un catalizador y un ligando quiral, en el compuesto de fórmula (Ib).

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reducción del compuesto de fórmula (II) se realiza a través de la acción de borano en presencia de un solo enantiómero de un 1,2-amino-alcohol quiral.

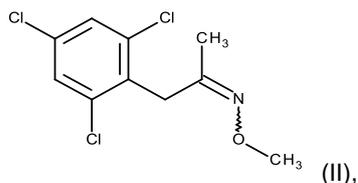
20

5. El procedimiento para la preparación enantioselectiva del compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1,

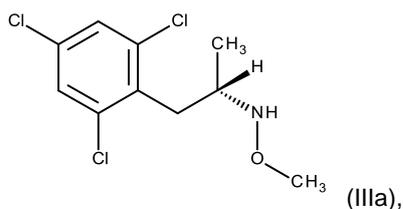


procedimiento que comprende

a) reducir la forma (E) o (Z) de un compuesto de fórmula (II)

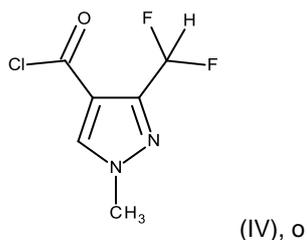


- 5 con un complejo de borano como un agente reductor, en presencia de un enantiómero sencillo de un 1,2-aminoalcohol quiral, en un disolvente inerte y a temperaturas que oscilan entre 0°C y 60°C, en un compuesto de fórmula (IIIa)

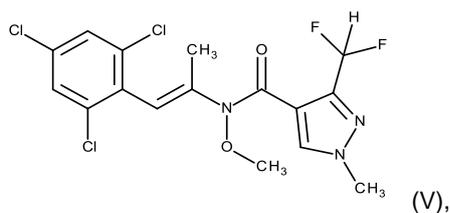


y

- 10 b) acilar el compuesto de fórmula (IIIa) con el compuesto de fórmula (IV), en un disolvente inerte, en presencia de una base débil y a temperaturas que oscilan entre -20°C y 120°C



- 15 c) acoplar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (II), mediante desprotonación de compuesto de fórmula (II) con 1 a 5 equivalentes de una base adecuada en un disolvente aprótico inerte, en donde la base adecuada se selecciona de KN(iPr)₂, LiN(iPr)₂, KN(trimetilsililo)₂, BuLi y KN(iPr)₂/KOtBu, a una temperatura que oscila entre -78°C y 25°C, seguido de tratamiento con compuesto de fórmula (IV), para dar un compuesto de fórmula (V),



y

- 20 d) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de hidrógeno, a presiones que oscilan entre 0,1 bares y 15 MPa, en presencia de 0,1 a 0,0001 equivalentes de un catalizador metálico y un enantiómero sencillo de

un ligando quiral adecuado, en una relación de catalizador metálico a ligando quiral que oscila entre 0,8 y 1,5, en un disolvente adecuado y a temperaturas que oscilan entre 20°C y 100°C, para dar el compuesto de fórmula (Ib).

5 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que la fuente de borano es un complejo de borano y dietilanilina.

7. El compuesto de fórmula (V)

