

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 458 935**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)
C07C 23/38 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11715687 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2560960**

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

(30) Prioridad:

20.04.2010 EP 10160439

(73) Titular/es:

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

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2014

(72) Inventor/es:

SCHLETH, FLORIAN;
VETTIGER, THOMAS;
ROMMEL, MICHAEL y
TOBLER, HANS

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 458 935 T3

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

DESCRIPCIÓN

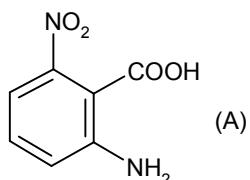
Proceso para preparar amidas de ácidos carboxílicos pirazólicos

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

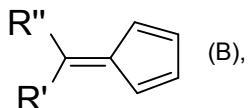
El compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y sus propiedades microbidas se describen, por ejemplo, en WO 2007/048556. Los procesos para preparar pirazolcarboxamidas se describen, por ejemplo, en WO 2010/072631 y WO 2009/138375. La preparación de intermedios úiles para la síntesis de ciertas pirazolcarboxamidas se describe en WO 2007/068417.

10 La preparación de la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se describe en WO 2007/048556. Dicho compuesto se puede preparar de acuerdo con los esquemas 1 y 4 mediante los siguientes pasos:

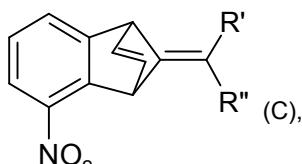
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



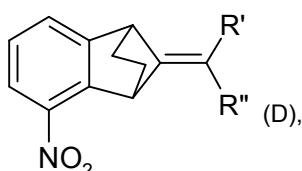
en presencia de un nitrito de alquilo con un compuesto de fórmula B



15 donde R' y R'' son, p. ej., alquilo C₁-C₄, para obtener un compuesto de fórmula C

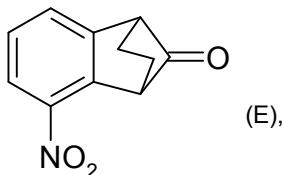


b) hidrogenar el compuesto de fórmula C en presencia de un catalizador metálico adecuado para obtener un compuesto de fórmula D

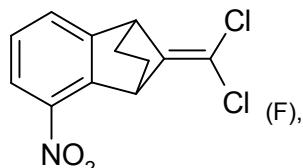


20 c) ozonizar el compuesto de fórmula D y tratamiento posterior con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula E

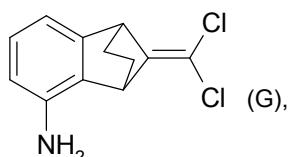
c) ozonizar el compuesto de fórmula D y tratamiento posterior con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula E



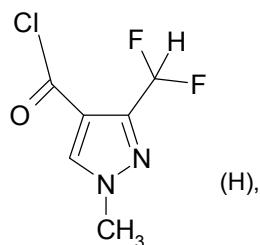
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula E en presencia de trifenilfosfano/tetracloruro de carbono para obtener el 2,9-diclorometiliden-5-nitrobenzonorborneno de fórmula F



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



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

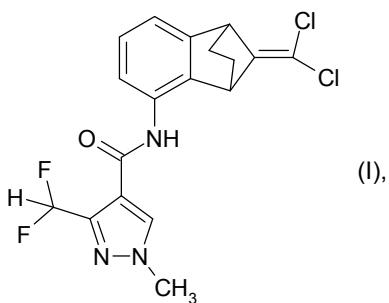


- 10 para obtener la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

Una desventaja significativa de este proceso de la técnica anterior son los elevados costos de producción, que hacen que este proceso sea poco rentable y especialmente inadecuado para una producción a gran escala.

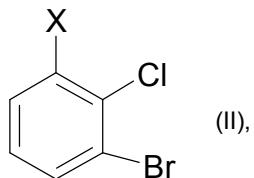
- 15 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para producir la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico que no presente la desventaja del proceso conocido y que permita preparar la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con rendimientos elevados y calidad satisfactoria de forma rentable.

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

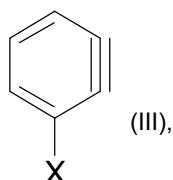


comprendiendo el proceso

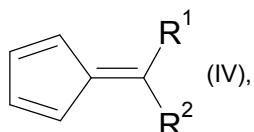
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



- 5 donde X es cloro o bromo, con una especie organometálica tal como un (alquil C₁₋₆)- o fenillitio o un haluro de (alquil C₁₋₆)- o fenilmagnesio en atmósfera inerte para obtener un halobencino de fórmula III

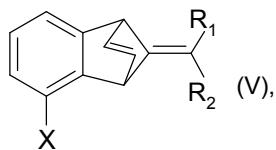


donde X es cloro o bromo; hacer reaccionar el halobencino de fórmula III formado de este modo con un fulveno de fórmula IV



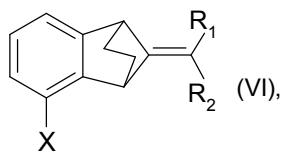
10

donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-C6}; para obtener un compuesto de fórmula V



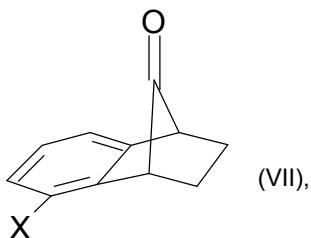
donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-C6} y X es cloro o bromo;

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



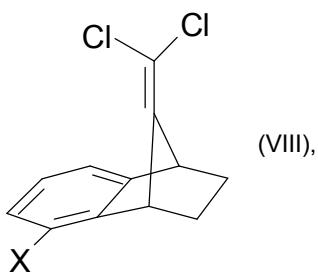
donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y X es cloro o bromo;

c) ozonizar el compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VII



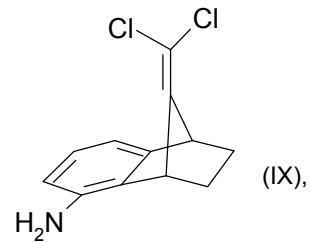
donde X es cloro o bromo;

- 5 d) convertir el compuesto de fórmula VII en presencia de un fosfano y CCl₄ o CHCl₃ en el compuesto de fórmula VIII



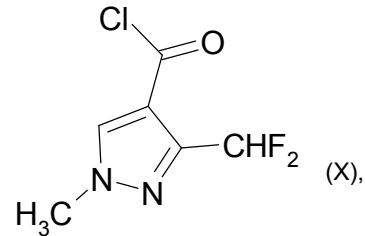
donde X es cloro o bromo; y o bien

e1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con NH₃ en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula IX



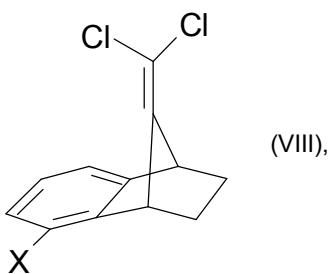
10

y f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX en presencia de una base con el compuesto de fórmula X

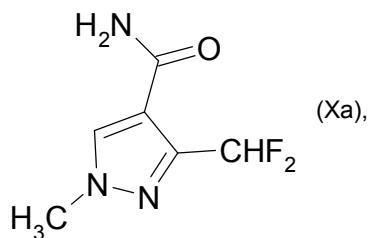


para obtener el compuesto de fórmula I; o bien

e2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII



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



- 5 para obtener el compuesto de fórmula I.

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

R¹ y R² son ambos preferentemente metilo.

Paso de reacción a):

- 10 El compuesto de fórmula II, donde X es bromo, es conocido y se describe, por ejemplo, en *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81, 365 (1962). El compuesto de fórmula II, donde X es cloro o bromo, se describe, por ejemplo, en WO 2008/049507.

- 15 El 1-bromo-2,3-diclorobenceno se puede preparar mediante la denominada reacción de Sandmeyer a partir de 2,3-dicloroanilina. Estas reacciones de Sandmeyer se pueden llevar a cabo o bien empleando un éster de tipo nitrito orgánico, tal como nitrito de *tert*-butilo o nitrito de isopentilo, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, en presencia de un bromuro cúprico como agente bromante (según se describe en *Journal of Organic Chemistry*, 1977, 42, 2426-31) o bien mediante una reacción de dos pasos que implica la diazoación en un medio de reacción acuoso ácido a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 15 °C empleando un nitrito inorgánico y a continuación la adición de la mezcla de reacción a una solución de bromuro cuproso (según se describe en *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 1932, 51, 98-113 y JP-6-2114-921).

- 20 Los compuestos de fórmula IV son conocidos y se describen, por ejemplo, en WO 2007/068417. Dependiendo de cómo se genere el halobencino de fórmula III, el proceso se llevará a cabo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, éter *tert*-butil metílico, cetona etil metílica, acetato de etilo, acetato de metilo o un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo, tolueno, xileno, benceno, hexano, pentano o un éter de petróleo, y a una temperatura comprendida entre -20 °C y +10 °C, que se puede incrementar hasta temperatura ambiente o una temperatura más elevada para completar la reacción.

- 25 Las especies organometálicas preferidas para este paso de reacción son (alquil C₁₋₆)- o fenillitio o haluros de (alquil C₁₋₆)- o fenilmagnesio, en particular *n*-butillitio, bromuro de isopropilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio.

- 30 El 5-cloro- o 5-bromobenzonorbornadieno de fórmula (V) se puede aislar desactivando la mezcla de reacción en un medio acuoso, por ejemplo, en una solución saturada de cloruro de amonio, extrayendo el producto en un disolvente tal como acetato de etilo, mediante un tratamiento reductivo que implique agentes reductores tales como trifenilfosfano (J.J. Pappas *et al.*, *J. Org. Chem.* 33, 787 (1968)), sulfuro de dimetilo (J.J. Pappas *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 7, 4273 (1966)), fosfito de trimetilo (W.S. Knowles *et al.*, *J. Org. Chem.* 25, 1031 (1960)) o zinc/ácido acético (R. Muneyuki y H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)). Los disolventes adecuados son, por ejemplo, díclorometano, cloroformo y metanol.

Paso de reacción d):

Los compuestos de fórmula VIII se obtienen mediante la olefinación de *Wittig* de los compuestos de fórmula VII con dihalometilidenfosforanos RP=C(Cl)Cl generados *in situ*, donde R es trifenilo, tri(alquilo C₁₋₄) o tridimetilamina, de acuerdo o por analogía con los procedimientos descritos por H-D. Martin *et al.*, *Chem. Ber.* 118, 2514 (1985), S.Hayashi *et al.*, *Chem. Lett.* 1979, 983, o M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

- 5 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, acetonitrilo o CH₂Cl₂, se prefiere el acetonitrilo.

La temperatura puede variar entre temperatura ambiente y 60 °C, se prefiere un intervalo de 50-60 °C, en particular 60 °C. Un fosfano preferido es trifenilfosfano, que se puede emplear en una cantidad de 2.2-8 eq, se prefieren 2.2 eq. Se puede emplear una cantidad de tetracloruro de carbono de 1.5-5 eq, se prefieren 1.5 eq. La proporción de CCl₄ : PPh₃ está comprendida entre 1 : 2 y 1 : 1.7. La reacción también se puede llevar a cabo con cloroformo en lugar de tetracloruro de carbono. Se prefiere el tetracloruro de carbono.

Paso de reacción e1):

10 De las dos variantes del proceso, del paso e1) al paso f) y el paso e2), se prefiere la variante del paso e1) a f). El catalizador que comprende paladio y al menos un ligando empleado en el proceso se formará generalmente a partir de un precursor de paladio y al menos un ligando adecuado. Cuando el proceso se lleve a cabo en un disolvente, normalmente el complejo será soluble en el disolvente. En el contexto de este proceso, los complejos de paladio incluyen explícitamente los constituidos por compuestos de paladio orgánicos cílicos ("paladacíclos") y ligandos de tipo fosfano secundario.

15 El complejo de paladio se puede emplear como una especie estable formada previamente o bien se puede formar *in situ*. Habitualmente se prepara haciendo reaccionar un precursor de paladio con al menos un ligando adecuado. La reacción también se puede llevar a cabo con cloroformo en lugar de tetracloruro de carbono. Se prefiere el tetracloruro de carbono.

20 El compuesto de fórmula VIII es novedoso, se ha desarrollado especialmente para el proceso de acuerdo con la invención y, por consiguiente, constituye un objetivo adicional de la invención.

Paso de reacción e1):

25 De las dos variantes del proceso, del paso e1) al paso f) y el paso e2), se prefiere la variante del paso e1) a f). El catalizador que comprende paladio y al menos un ligando empleado en el proceso se formará generalmente a partir de un precursor de paladio y al menos un ligando adecuado. Cuando el proceso se lleve a cabo en un disolvente, normalmente el complejo será soluble en el disolvente. En el contexto de este proceso, los complejos de paladio incluyen explícitamente los constituidos por compuestos de paladio orgánicos cílicos ("paladacíclos") y ligandos de tipo fosfano secundario.

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

35 Los precursores de paladio útiles se pueden seleccionar entre acetato de paladio, cloruro de paladio, solución de cloruro de paladio, paladio₂-(dibencilidenacetona)₃ o paladio-(dibencilidenacetona)₂, paladio-tetrakis(trifenilfosfano), paladio/carbono, paladio-diclorobis(benzonitrilo), paladio-(tris-*tert*-butilfosfano)₂ o una mezcla de paladio₂-(dibencilidenacetona)₃ y paladio-(tris-*t*-butilfosfano)₂.

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

A continuación se muestran ejemplos de ligandos de tipo fosfano terciario, carbono N-heterocíclico y ácido fosfánico, y un paladacíclo con un ligando de tipo fosfano secundario.

- 45 (A) Ligandos monodentados de tipo fosfano:

tri-*tert*-butilfosfano, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio ("P(tBu)₃HBF₄"), tris-*ortho*-tolilfosfano ("P(oTol)₃"), tris-ciclohexilfosfano ("P(Cy)₃"), 2-di-*tert*-butilfosfano-1,1'-bisfenilo ("P(tBu)₂BiPh"), 2-diciclohexilfosfano-1,1'-bisfenilo ("P(Cy)₂BiPh"), 2-diciclohexilfosfano-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bisfenilo ("x-Phos") y *tert*-butil-di-1-adamantilfosfano ("P(tBu)(Adam)₂").

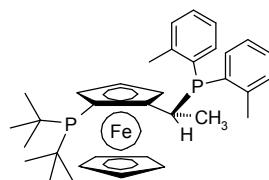
- 50 Para consultar más información sobre ligandos monodentados de tipo fosfano, remítase a US-2004-0171833.

(B) Ligandos bidentados de tipo fosfano terciario:

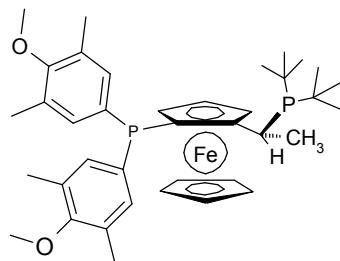
(B1) Ligandos de tipo bifosfano:

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

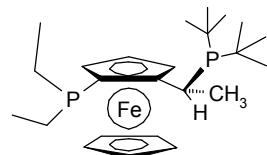
- 5 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-*tert*-butylfosfano)ferroceno, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(bis(4-
trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etil-di-*tert*-butylfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(di(3,5-bis-
trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(di(3,5-bis-
trifluorometilfenil)fosfano)ferrocenil]etildi(3,5-dimetilfenil)fosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-
10 *tert*-butylfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (S)-(+)-1-[*(R)*-2-
(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (S)-(+)-1-[*(R)*-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildifenilfosfano,
(R)-(-)-1-[*(S)*-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (S)-(+)-1-[*(R)*-2-
(difurilfosfano)ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butylfosfano,
(S)-(+)-1-[*(R)*-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-
(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (R)-(+)-1-[*(R)*-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, (S)-
(+)-1-[*(R)*-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildifenilfosfano, (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(difenil)fosfano)ferrocenil]etildi(3,5-dimetilfenil)fosfano,
15 (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(di-*tert*-butylfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano



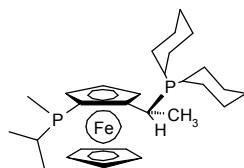
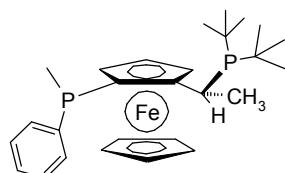
(R)-(-)-1-[*(S)*-2-(bis(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphane)ferrocenyl]ethyl-di-*tert*-butylphosphane



20 (R)-(-)-1-[*(S)*-2-(diethylphosphane)ferrocenyl]ethyl-di-*tert*-butylphosphane



(R)-(-)-1-[*(S)*-2-(*P*-methyl-*P*-isopropylphosphane)ferrocenyl]ethyl-di-tert-butylphosphane

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

5 y mezclas racémicas de estos, especialmente mezclas racémicas de 1-[2-(di-*tert*-butylfosfano)ferrocenil]etil-di-*o*-tolilfosfano, 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butylfosfano y 1-[2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano.

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

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

10 (B1.3) 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfano)xanteno (“Xantphos”).

(B2) Ligandos de tipo aminofosfano2:

(B2.1) Ligandos de tipo bifenilo:

2-diciclohexilfosfano-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo (“PCy₂NMe₂BiPh”)

2-di-*tert*-butilfosfano-(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenilo (“P(tBu)₂NMe₂BiPh”).

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

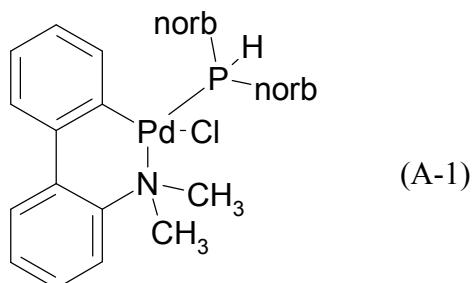
cloruro de 1,3-bis(2,6-diiisopropilfenil)imidazolio (“I-Pr”), cloruro de 1,2-bis(1-adamantil)imidazolio (“I-Ad”) y cloruro de 1,3-bis(2,6-metilfenil)imidazolio (“I-Me”).

(D) Ligandos de tipo ácido fosfánico:

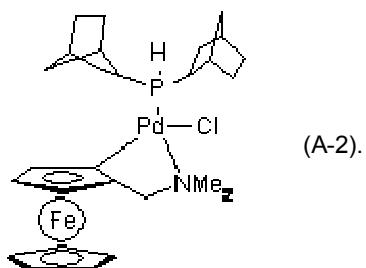
di-*tert*-butilfosfanóxido.

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

el complejo de fórmula (A-1)



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

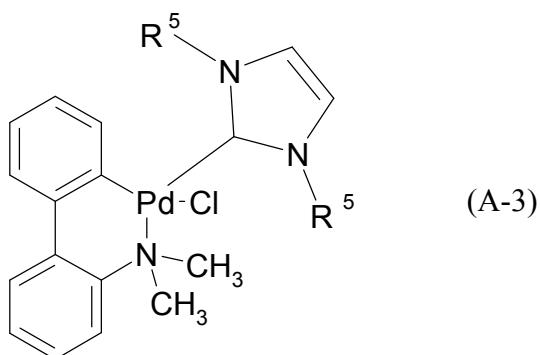


5 El complejo de paladio (A-1) se describe en *Synlett.*, 2549-2552 (2004) con el nombre cifrado "SK-CC01-A". El complejo (A-2) se describe en *Synlett.* (ibidem) con el nombre cifrado "SK-CC02-A".

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

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

10 naftoquinon-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ("Pd-NQ-IPr"₂"), diviniltetrametilsiloxan-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ("Pd-VTS-IPr"), dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ("Pd-Cl-IPr"), diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ("Pd-OAc-IPr"), cloruro de alil-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidenopaladio ("Pd-Al-Cl-IPr") y un compuesto de fórmula (A-3):



15 donde R⁵ es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo. Para consultar más información acerca de [Pd-NQ-IPr]₂, Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr, Pd-OAc-IPr y Pd-Al-Cl-IPr, remítase a *Organic Letters*, 4, 2229-2231 (**2002**) y *Synlett.*, 275-278, (**2005**). Para consultar más información acerca del compuesto de fórmula (A-3), remítase a *Organic Letters*, 5, 1479-1482 (**2003**).

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

20 Los precursores de paladio que son particularmente útiles para la formación de los complejos de paladio son aquellos seleccionados entre acetato de paladio, paladio₂(dibencilidenaacetona)₃, paladio-(dibencilidenaacetona)₂, solución de cloruro de paladio o una mezcla de paladio₂(dibencilidenaacetona)₃ y paladio-(tris-*tert*-butilfosfano)₂. El acetato de paladio es especialmente útil, así como también el cloruro de paladio.

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

Son particularmente adecuados los complejos de paladio que contienen al menos un ligando seleccionado entre tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(oTol)₃, P(Cy)₃, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, P(tBu)(Adam)₂, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano, 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano, 1-[2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etildi-o-tolilfosfano, 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfano)ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano, 1-[2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildiciclohexilfosfano racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano, BINAP, Tol-BINAP, Tol-BINAP racémico, Xantphos, PCy₂NMe₂BiPh, P(tBu)₂NMe₂BiPh, I-Pr, I-Ad e I-Me, y un complejo de paladio de fórmula (A-3), donde R⁵ es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo.

Se prefieren los complejos de paladio con al menos un ligando seleccionado entre tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano, 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etildi-o-tolilfosfano, 1-[2-(di-*tert*-butilfosfano)ferrocenil]etildi-o-tolilfosfano racémico, dppf, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr.

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

(i) tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr;

(ii) tri-*tert*-butilfosfina, P(tBu)₃HBF₄, PCy₂NMe₂BiPh e I-Pr;

(iii) tri-*tert*-butilfosfina y P(tBu)₃HBF₄; y

(iv) (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano y 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano racémico.

Se prefieren los complejos de paladio que contienen como ligando PCy₂NMe₂BiPh, I-Pr, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano o 1-[2-(diciclohexilfosfano)ferrocenil]etildi-*tert*-butilfosfano racémico.

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

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

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

Convenientemente se añade NH₃ a una presión comprendida entre 0.9 y 1.1 MPa, preferentemente entre 1 y 1.05 MPa.

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

Paso de reacción f):

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

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

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

Paso de reacción e2):

El compuesto de fórmula Xa se describe, por ejemplo, en PCT/EP2009/067286.

- 5 El paso de reacción e2) se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas entre 100 y 180 °C, preferentemente a 130 °C. El calentamiento se puede realizar en un vial sellado, en un matraz abierto, a refluo o con irradiación de microondas, preferentemente en un vial sellado.

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

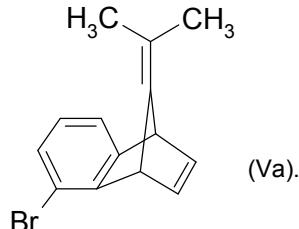
Como fuentes de cobre, se pueden emplear sales de Cu(0), Cu(I) o Cu(II). Algunos ejemplos son Cu(0) en polvo, yoduro de Cu(I), tiofenocarboxilato de Cu(I), ftalocianina de Cu(II), acetato de Cu(II), óxido de Cu(II), cloruro de Cu(II), bromuro de Cu(II), sulfato de Cu(II) pentahidratado y mezclas de estos,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

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

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

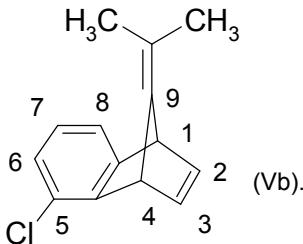
Ejemplos de preparaciones:

Paso a): Preparación del 5-bromo-9-isopropiliden-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno de fórmula Va:



- 25 A una solución agitada de 1,2,3-tribromobenceno (4.34 g, 13.8 mmol) y 6,6-dimetilfulveno (2.38 g, análisis: 92.6%, 20.7 mmol) en tolueno anhídrico (60 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5.5 ml de una solución 2.5 M en tolueno de *n*-butillitio (14.5 mmol) gota a gota a una temperatura comprendida entre -5 y 0 °C en un periodo de 10 minutos. Después de 10 minutos más a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. La purificación del material crudo sobre gel de sílice en hexano proporcionó 2.38 g del producto deseado como un aceite amarillo (análisis: 84% por g.l.c., 55% de rendimiento). Esta reacción también se describe en WO 2007/068417.

Preparación del 5-cloro-9-isopropiliden-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno de fórmula Vb:

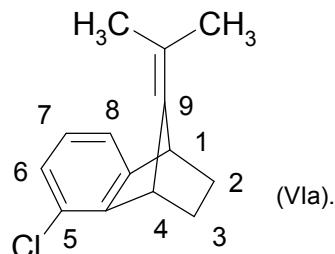


- 35 Se hizo reaccionar una solución de 2-bromo-1,3-diclorobenceno (22.59 g, 0.1 mol) en tolueno anhídrico (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a una temperatura comprendida entre -8 y -15 °C con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (50 ml, 0.1 mol) durante 1 hora. A continuación se añadió 6,6-dimetilfulveno (13.03 g, análisis:

97.8%, 0.12 mol) a 0 °C y después se calentó a temperatura de reflujo durante 10 horas. Tras el tratamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y la extracción con acetato de etilo, seguida de lavados con salmuera y agua y secado con sulfato de sodio, se obtuvo el material crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en hexano para obtener el producto deseado (19.03 g, análisis: 95.2% por g.l.c., 83.6% de rendimiento) como un sólido amarillo. Esta reacción también se describe en WO 2007/068417.

5

Paso b): Preparación del 5-cloro-9-isopropiliden-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno de fórmula VIa:



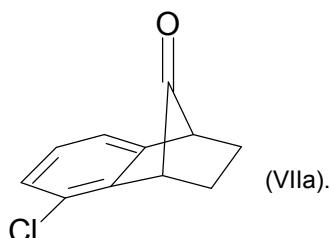
En un reactor de hidrogenación se introdujeron 170 g de 5-cloro-9-isopropiliden-1,4-dihidro-1,4-metanonaftaleno (0.785 mol), 0.5 g de Pd al 10% (0.2 mmol) y 1 litro de THF. Se introdujeron 19 litros de hidrógeno a temperatura ambiente; la reacción se llevó a cabo a una presión de 0.05 MPa. Tras finalizar la conversión, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo y la solución del producto se evaporó para obtener 167 g de producto (Pureza: 92%; Rendimiento: 90%). El producto se cristalizó en MeOH, se separó por filtración y se secó. Pureza: 97.54%

10

RMN (CDCl₃): 7.0-7.1 ppm (m, 3H, aromáticos), 4.05 ppm (m, 1H, CH), 3.85 ppm (m, 1H, CH), 1.9-2 ppm (m, 2H, CH₂), 1.7 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.2-1.3 (m, 2H, CH₂).

15

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

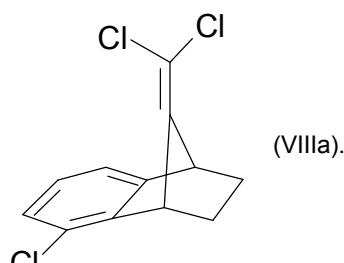


20

En un reactor de 20 litros, se introdujeron 600 g de 5-cloro-9-isopropiliden-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno (27.43 mol) en una mezcla de 13 l de CH₂Cl₂ y 0.5 l de MeOH. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C y se introdujo una corriente de ozono (55 kg/h) hasta que se observó un cambio de color. Tras eliminar el residuo de ozono, se añadió PPh₃ (23.83 mol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La purificación se realizó mediante cromatografía. Se aislaron 421 g de producto sólido blanco con una pureza > 98%.

RMN (CDCl₃): 7.1-7.3 ppm (m, 3H, aromáticos), 3.6 ppm (d, 1H, CH), 3.4 ppm (d, 1H, CH), 2.1-2.3 ppm (m, 2H, CH₂), 1.3-1.5 ppm (m, 2H, CH₂).

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



25

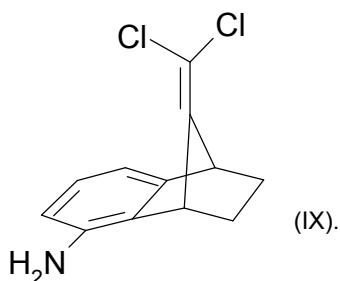
A una solución de 50 g de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-9-ona y 520 ml de acetonitrilo, se añadieron 157 g (2.2 eq) de PPh₃ en una porción a temperatura ambiente. A continuación, se introdujeron 60 g de CCl₄ (1.5 eq) durante 40 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó hasta que finalizó la conversión. La mezcla de reacción se separó por destilación para obtener 259 g de aceite crudo.

Se añadieron 500 g de agua-hielo y 500 ml de CH_2Cl_2 . Después de separar las fases, se lavó la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y las fases orgánicas se separaron por destilación.

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

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.13-7.03 (m, 3H, Ar-H); 4.18-4.17 (m, 1H); 3.97-3.96 (m, 1H); 2.15-2.07 (m, 2H); 1.45-1.32 (m, 2H).

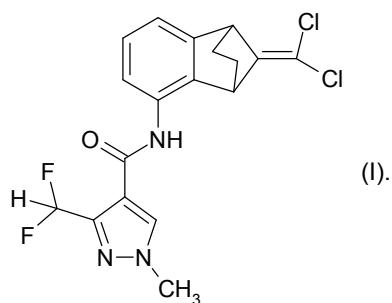
Paso e1): Preparación de la 9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-ilamina de fórmula IX a partir de 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno:



- 15 Preparación del catalizador: En un tubo Schlenk de 5 ml, se introdujeron 8.98 mg de acetato de paladio (0.040 mmol) y 22 mg del ligando Josiphos (Josiphos SL-J009-1, (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfano]etil]-2-(diciclohexilfosfano)ferroceno (Solvias AG), 0.040 mmol) y se generó una atmósfera inerte con argón/vacío. Se añadieron 2.5 ml de éter dimetílico y se dejó agitar el catalizador durante 15 min.
- 20 Solución del material de partida: En un tubo Schlenk de 5 ml, se introdujeron 608 mg de 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno (2 mmol) y se generó una atmósfera inerte con argón/vacío. A continuación, se añadieron 2.5 ml de éter dimetílico desgasificado al material de partida.
- 25 Reacción: Se introdujeron 384 mg de NaOtBu (4 mmol) en el autoclave de 50 ml de acero inoxidable. Se atornilló el autoclave y se generó una atmósfera de argón. Manteniendo un flujo constante de argón, la solución del material de partida se transfirió al autoclave, seguida de la solución de catalizador. Se añadió NH_3 hasta que la presión alcanzó 1.05 MPa. El autoclave se calentó hasta 105 °C, la presión aumentó hasta 1.6 MPa. Después de 32 horas de reacción, se detuvo la reacción. Se identificó un 79% de producto por HPLC.

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

30 Paso f): Preparación de la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula I:



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

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (s a, 1H, NH); 8.05 (s, 1H, Pir-H); 7.83-7.80 (d, 1H, Ar-H); 7.19-7.15 (t, 1H, Ar-H); 7.04 (d, 1H, Ar-H); 7.02-6.76 (t, 1H, CHF₂); 4.1 (s, 1H, CH); 3.95-4.0 (s a, 4H, CH y CH₃); 2.18-2.08 (m, 2H, CH₂); 1.55-1.3 (2m, 2H, CH₂).

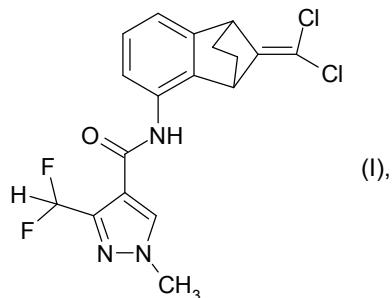
5 Paso e2): Preparación de la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula I:

En un vial de 20 ml con tapón de rosca, se introdujeron los siguientes sólidos: CuO (0.05 mmol, 4.0 mg), CuCl₂ anhidro (0.05 mmol, 6.7 mg), K₂CO₃ (2.0 mmol, 277 mg), amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1.1 mmol, 193 mg) y 5-bromo-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno (1.0 mmol, 304 mg). Se añadió un imán agitador y el vial abierto se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió dioxano (2 ml) y a continuación *N,N'*-dimetiletilendiamina (0.45 mmol, 48 µl). Se selló el vial y se colocó en una placa de examinación calentada previamente a 130 °C. La conversión finalizó después de 24 horas. El rendimiento (análisis por HPLC) del compuesto de fórmula I fue de un 70%.

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

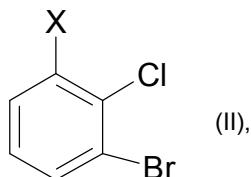
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I

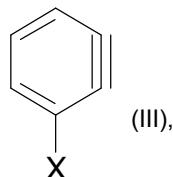


5 comprendiendo el proceso

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

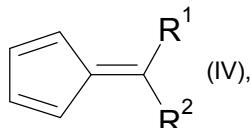


donde X es cloro o bromo, con una especie organometálica en una atmósfera inerte para obtener un halobencino de fórmula III

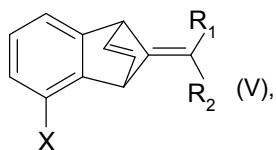


10

donde X es cloro o bromo; hacer reaccionar el halobencino de fórmula III formado de este modo con un fulveno de fórmula IV



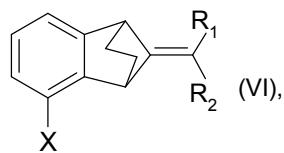
donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; para obtener un compuesto de fórmula V



15

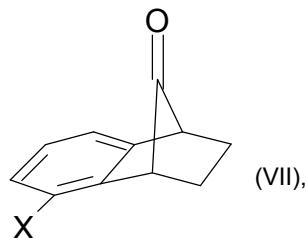
donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y X es cloro o bromo;

b) hidrogenar el compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador metálico adecuado para obtener un compuesto de fórmula VI



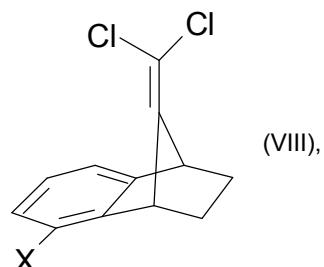
donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y X es cloro o bromo;

c) ozonizar el compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VII



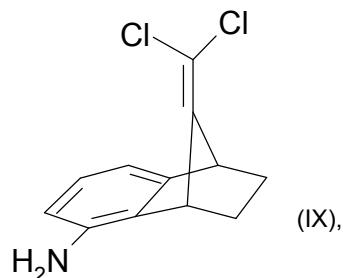
5 donde X es cloro o bromo;

d) convertir el compuesto de fórmula VII en presencia de un fosfano y CCl₄ o CHCl₃ en el compuesto de fórmula VIII

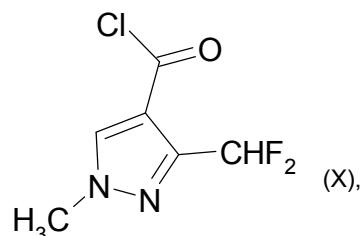


donde X es cloro o bromo; y o bien

10 e1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con NH₃ en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula IX

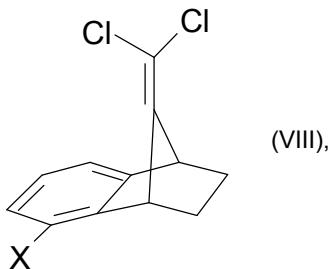


y f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX en presencia de una base con el compuesto de fórmula X

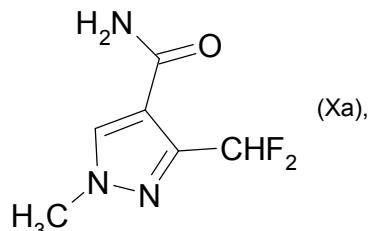


para obtener el compuesto de fórmula I; o bien

e2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII



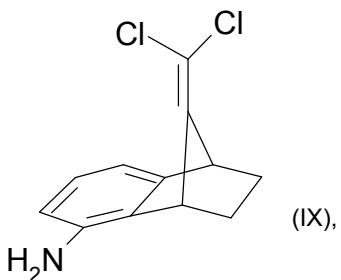
donde X es cloro o bromo, en presencia de un disolvente, una base, un catalizador de cobre y al menos un ligando, con el compuesto de fórmula Xa



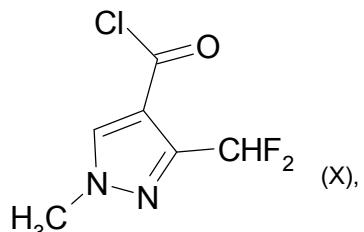
5

para obtener el compuesto de fórmula I.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso a) la especie organometálica se selecciona entre haluros de (alquil C₁₋₆)- o fenillitio y haluros de (alquil C₁₋₆)- o fenilmagnesio.
- 10 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso d) el compuesto de fórmula VII se convierte en el compuesto de fórmula VIII en presencia de trifenilfosfano y tetracloruro de carbono.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el paso e) el ligando se selecciona entre ligandos de tipo ferrocenil-bifosfano.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con NH₃ en presencia de un catalizador que comprenda paladio y al menos un ligando para obtener el compuesto de fórmula IX



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



para obtener el compuesto de fórmula I.