



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019264- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 14:14:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 72

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL
ACIDO PIRAZOL CARBOXILICO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07C 251/44, C07D 231/14,
C07C 45/62, C07C 45/64,
C07C 45/66, C07C 45/69,
C07C 49/693, C07C 497/43

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea -
SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 03 FEB. 2012



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019264-00000-0000

Fecha: 2012-02-03 14:14:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 72

FORMULARIO UNICO DE SO
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Dirección: Schwarzwaldallee 215,
CH-4058 Basilea - SUIZA

Nacionalidad o Domicilio: Basilea - SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158

E-mail: info@castellanosyco.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

DENIS GRIBKOV

Syngenta Crop. Protection Münchwilen AG
Breitenloh 5
CH-4333 Münchwilen
SUIZA

MARTIN LAGGER

Syngenta Crop. Protection Münchwilen AG
Breitenloh 5
CH-4333 Münchwilen
SUIZA

ADRIAN MÜLLER

Syngenta Crop. Protection Münchwilen AG
Breitenloh 5
CH-4333 Münchwilen
SUIZA

FANNY GIORDANO

Syngenta Crop. Protection AG
Schwarzwaldallee 215
CH-4058 Basel
SUIZA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/059703

Fecha 07/07/2010

Publicación Internacional No. WO 2011/015416 A1

Fecha 10/02/2011

⑥

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO PIRAZOL CARBOXILICO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 251/44, C07D 231/14, C07C 45/62, C07C 45/64, C07C 45/66, C07C 45/69,
C07C 49/693, C07C 497/43

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

06/08/2009

09167363,2

EP

04/09/2009

09169501,5

⑨

Comprobante de pago No.

12-009662

Fecha

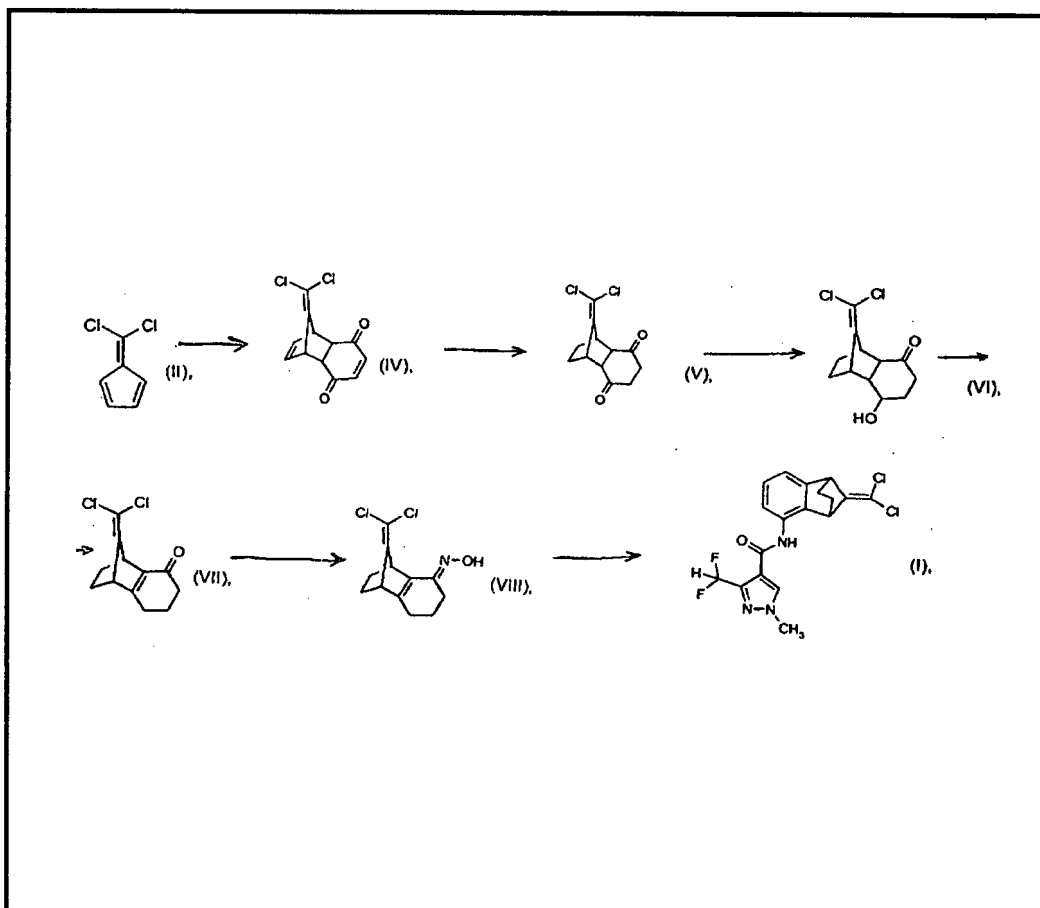
Enero 31 de 2012

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

03 FEB. 2012

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2407

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 009662	
				Bogotá D.C., Enero 31 de 2012 - 15:44:18	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	454690460	31/01/2012	6.273.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				=====	
				\$590.000.00	
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-019264- -00000-0000					
Fecha: 2012-02-03 14:14:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Enero 31 de 2012 - 15:44:20					

4915

COLOMBIA

PODER

El (los) Gregory W. Warren
 → SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

en Research Triangle Park, Carolina
 del Norte 27709
 por Gregory W. Warren

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Gregory W. Warren
 Syngenta Participations AG

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota- Colombia, to prosecute

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

Gregory W. Warren

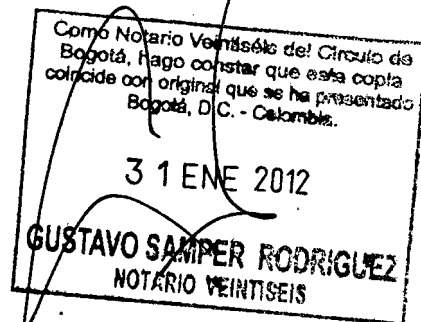
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
 Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co



XC/cm

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004
compareció(eron) personalmente Gregory W. Warren
a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía denominada
Certifico: Syngenta Participations AG
a) Que es una sociedad/Compañía legalmente
constituida y existente de acuerdo con las leyes de
b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza
c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.
d) Que el Sr. Gregory W. Warren
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

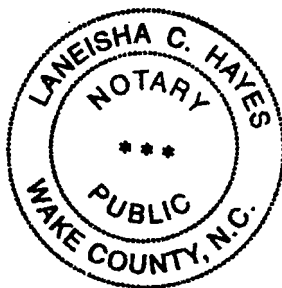
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

NOTARIAL (Corporation)

On this 24th day of March of 2004 personally appeared
Gregory W. Warren whom I know to be the
person(s) who signed this document as representative(s)
of the Corporation /Company named Syngenta
Participations AG

I certify:

- a) That Syngenta Participations AG is a corporation
(Company legally constituted and in existence in
accordance with the laws of Basel, Switzerland
- b) That the domicile of said Corporation/Company is
Basel, Switzerland
- c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.
- d) That Mr. Gregory W. Warren
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.
The aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: on the
24th day of March, 2004 in Research Triangle Park, North
Carolina 27709.

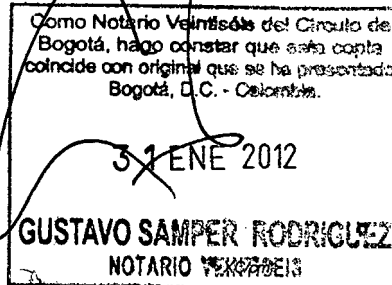
(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes
3/24/04 - Research Triangle
Park, North Carolina
27709 -
Syngenta Biotech, Inc.





Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

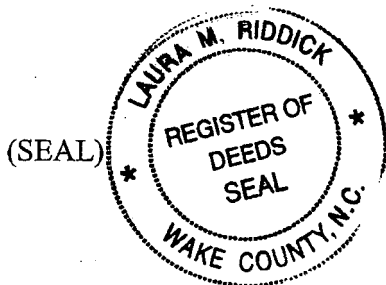
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT Laneisha C. Hayes WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF MARCH, 2004.



Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS

Carla H. [Signature]

DEPUTY / ASSISTANT

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. Colombia.

31 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 1ST DAY OF APRIL, 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 8117
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Roberto S. Mosquera

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá, D.C. - Colombia.

31 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

-----TRADUCCION OFICIAL No. -040417-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación
lleva el sello de la Traductora e Intérprete oficial, Res. 2755/68 y
01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

------(Anexos a un poder otorgado por Syngenta

Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

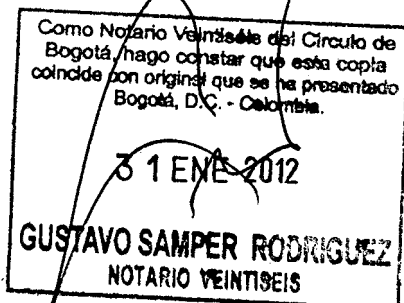
CONDADO DE WAKE

Yo, Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras del condado y estado
antes mencionados, certifico por medio del presente que Laneisha C.
Hayes, al momento de firmar este documento era un Notario Público
debidamente comisionado y habilitado en y para el Condado de Wake,
Estado de Carolina del Norte, y como tal debe dars plena fe y crédito a
sus actos oficiales, y además, que su firma en el mismo es de su propia
letra.

En testimonio de lo cual, he impuesto aquí mi firma y sello de oficio,
hoy día 30 de Marzo de 2004.

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 2755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
 2. Este documento público ha sido firmado por CARLA N. BROWN
 3. actuando en su carácter de Delegado del Registrador de Escrituras
 4. lleva el sello de Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras
- Condado de Wake, Carolina del Norte

CERTIFICADO

5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

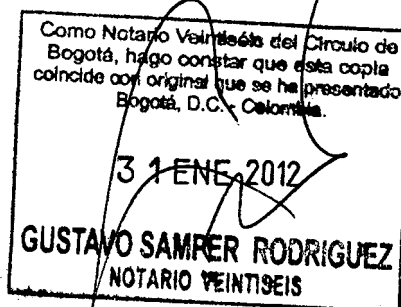
10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, Abril 15, 2004

[Handwritten signature]



DORA DUQUE DE BERNAL
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
 REP. DE COLOMBIA

1. TEXTO

2:42

13

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

210992

Dora Duque

EL
DOCUMENTO QUE LE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá, D.C. - Colombia.

31 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

CO 72594

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE AMIDAS DEL ÁCIDO PIRAZOL CARBOXÍLICO

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland**, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

Firmado en Stein ante mí

el 16 de diciembre de 2011

The undersigned, as inventor (s) of

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PYRAZOLE CARBOXYLIC ACID AMIDES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Signed at Stein before me

This 16th day of December 2011



**Denis GRIBKOV, Syngenta Crop Protection
Münchwilen AG,
Breitenloh 5, 4333 Münchwilen, Switzerland,
citizen of the RUSSIAN FEDERATION**

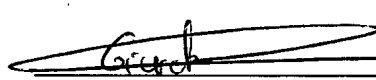
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



**Adrian MUELLER, Syngenta Crop Protection
Münchwilen AG,
Breitenloh 5, 4333 Münchwilen, Switzerland,
citizen of SWITZERLAND**



**Martin LAGGER, Syngenta Crop Protection
Münchwilen AG,
Breitenloh 5, 4333 Münchwilen, Switzerland,
citizen of SWITZERLAND**



**Fanny GIORDANO, Syngenta Crop Protection
AG,
Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland,
citizen of FRANCE**

Attestation

I, the undersigned Civil Law Notary of Basel, Switzerland, Marius Meier, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Denis Gribkov**, citizen of the Russian Federation, residing in Stein/AG, Switzerland; of **Mr. Adrian Müller**, citizen of Wängi/TG, Switzerland, residing in Gipf-Oberfrick, Switzerland; of **Mr. Martin Lager**, citizen of Münster-Geschinen, Switzerland; residing in MuttENZ, Switzerland; and of **Ms. Fanny Giordano**, citizen of France, residing in Huningue, France.

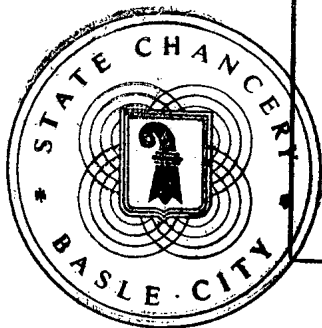
The authenticity of the signature was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 4th (fourth) day of January 2012 (two thousand and twelve)



M. Meier
Notar

Leg.Prot.Nr. 17 /2012



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by *lic. iur. M. Meier*
3. in his/her function as *notary public*
4. and certified by the seal of the *above mentioned*

Certified

5. in Basel (Bâle)
6. on *4. Jan. 2012*
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. *79/132*
9. Seal /stamp:

10. Signature:

H. Lauener
Hanna Lauener

-----TRADUCCION OFICIAL No. 12-0201-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Anexo a un documento de Cesión a Syngenta Participations AG por Denis GRIBKOV, Adrian MUELLER, Martin LAGGER y Fanny GIORDANO sobre PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO PIRAZOL CARBOXILICO)

Legalización

Yo, el suscrito notario de la ley civil de Basilea, Suiza, Marius Meier, certifico por el presente la autenticidad de las firmas de Sr. Denis GRIBKOV, ciudadano de la Federación Rusa, residente en Stein/AG, Suiza; del señor Adrian MUELLER, ciudadano de Wangi/TG, Suiza, residente en Gipf-Oberfrick, Suiza; del señor Martin LAGGER, ciudadano de Munster-Geschimen, Suiza, residente en Muttenez, Suiza, y de la señora Fanny GIORDANO, ciudadana de Francia, residente en Huningue, Francia.

La autenticidad de las firmas fue establecida mediante comparación. Basilea, Suiza, hoy día cuatro (4) de Enero de dos mil doce (2012).

(fdo) M. Meier

M. Meier, Notario


MARIA DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
R.S. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
RE. DE COLOMBIA

Leg. Prot. No. 17/2012

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. ha sido firmado por el Lic. Iur. M. Meier

3. actuando en su calidad de Notario Público

4. lleva el sello del antes mencionado

Certificado

5. en Basilea

6. El 4 de Enero de 2012

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea

8. No. 79/132

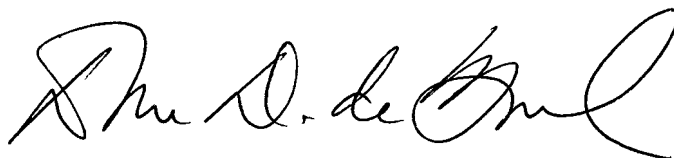
10. Firma: (fdo) ilegible

(Sello)

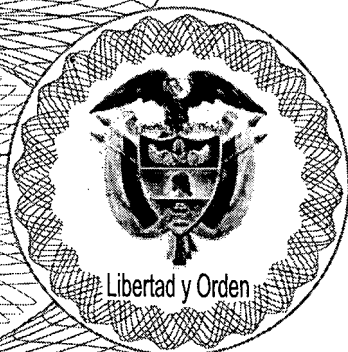
Hanna Lauener

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Febrero 2, 2012



MARIA DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
R.S. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
RE. DE COLOMBIA



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **DUQUE DE BERNAL MARIA DORA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **2/3/2012 9:31:17 a.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMCD93116972**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **79/132**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100116850100515

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2011 (10.02.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/015416 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 251/44 (2006.01) C07C 45/66 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) C07C 45/69 (2006.01)
C07C 45/62 (2006.01) C07C 49/693 (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01) C07C 49/743 (2006.01)

(74) Agent: HOELSCHER, Ingo; Syngenta Crop Protection
Münchwilen AG, Patent Department, Schaffhauserstrasse,
CH-4332 Stein (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/059703

(22) International Filing Date:

7 July 2010 (07.07.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09167363.2 6 August 2009 (06.08.2009) EP
09169501.5 4 September 2009 (04.09.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SYN-
GENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH];
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRIBKOV, Denis
[RU/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Breitenloh 5, CH-4333 Münchwilen (CH). MÜLLER,
Adrian [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen
AG, Breitenloh 5, CH-4333 Münchwilen (CH). LAG-
GER, Martin [CH/CH]; Syngenta Crop Protection
Münchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Münchwilen
(CH). GIORDANO, Fanny [FR/CH]; Syngenta Crop
Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel
(CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

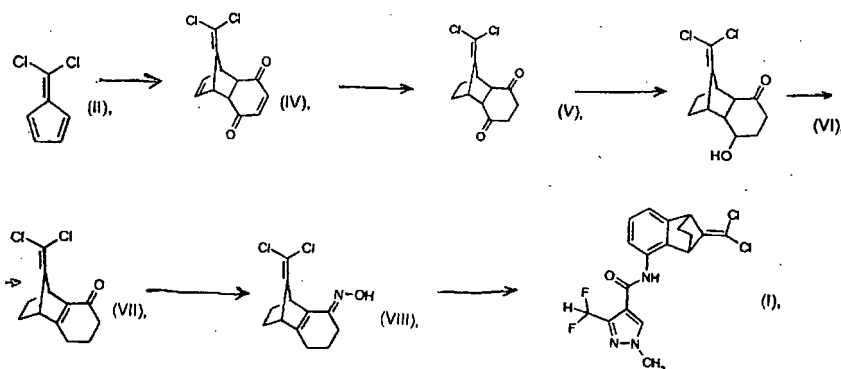
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF PYRAZOLE CARBOXYLIC ACID AMIDES



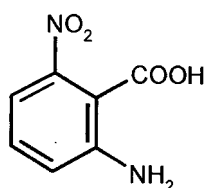
(57) Abstract: The invention relates to a process for the preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid
(9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide.

Process for the preparation of pyrazole carboxylic acid amides

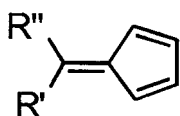
The present invention relates to a process for the preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide.

The compound 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide and its microbicidal properties is described for example in WO 2007/048556.

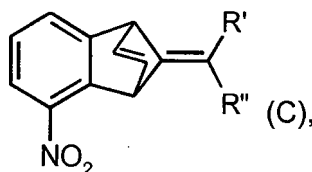
The preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide is known from WO 2007/048556. Said compound can be prepared according to schemes 1 and 4 by a) reacting the compound of formula A



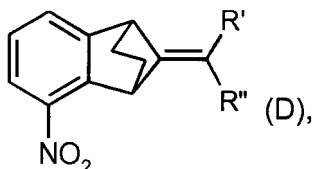
(A) in the presence of an alkyl nitrite with a compound of formula B



(B) wherein R' and R'' are e.g. C₁-C₄alkyl, to a compound of formula C

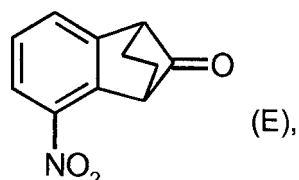


b) hydrogenating the compound of formula C in the presence of a suitable metal catalyst to a compound of formula D

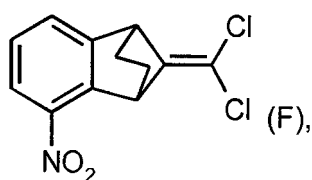


c) ozonising the compound of formula D and subsequent treatment with a reducing agent to a compound of formula E

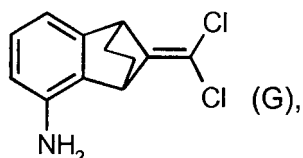
- 2 -



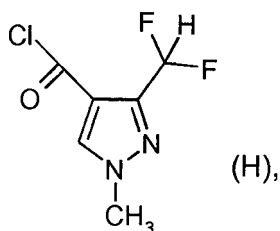
d) reacting the compound of formula E in the presence of triphenylphosphine/carbon tetrachloride to 2,9-dichloromethylidene-5-nitro-benzonorbornene of formula F



e) hydrogenating the compound of formula F in the presence of a metal catalyst to 2,9-dichloromethylidene-5-amino-benzonorbornene of formula G



f) and reacting the compound of formula G with a compound of formula H



to 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide.

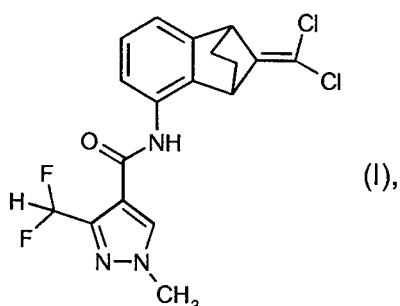
Significant disadvantages of this prior art process is the ozonolysis reaction which is difficult to handle and the expensive step d) which requires the use of triphenylphosphine. Said disadvantages make this process uneconomic and especially unsuitable for a large-scale production.

The aim of the present invention is therefore to provide a novel process for the production of

- 3 -

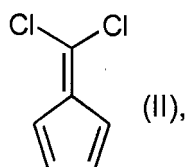
3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide that avoids the disadvantages of the known process and makes it possible to prepare 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-dichloromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide in high yields and good quality in an economically advantageous way.

Thus, according to the present invention, there is provided a process for the preparation of the compound of formula I

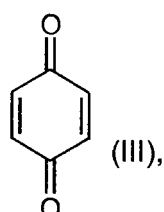


which process comprises

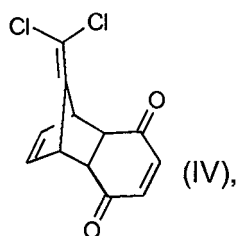
a) reacting the compound of formula II



in the presence of a catalyst in a suitable organic solvent with the compound of formula III

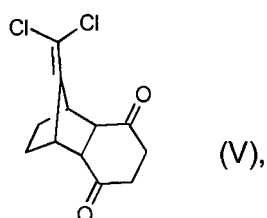


to the compound of formula IV

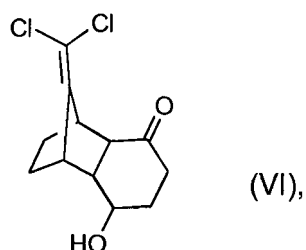


b) hydrogenating the compound of formula IV in the presence of a metal catalyst to the compound of formula V

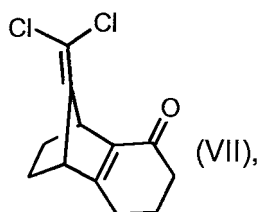
- 4 -



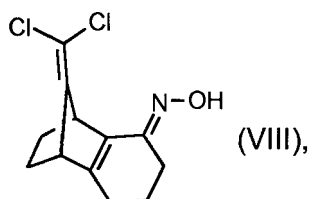
c) reducing the compound of formula V in the presence of a reducing agent to the compound of formula VI



d) dehydrating the compound of formula VI in the presence of an acid to the compound of formula VII

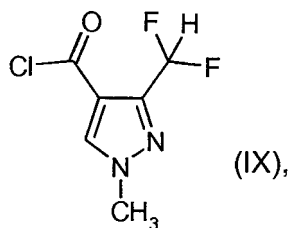


e) reacting the compound of formula VII with hydroxylamine to the compound of formula VIII



and

f) acylating the oxime oxygen of the compound of formula VIII in the presence of a solvent and an acylating agent and finally reacting the obtained product with the compound of formula IX

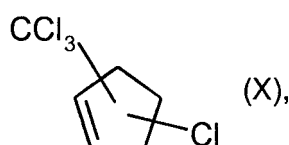


or

ff) reacting the compound of formula VIII with an excess of the compound of formula IX.

Reaction step a):

The compound of formula II is known and disclosed e.g. in Chemical Communications, 20, 1293 (1971). The compound of formula II can be, for example, prepared by reacting cyclopentadiene with CCl_4 in the presence of a metal catalyst selected from ruthenium, copper, iron, palladium and rhodium complexes to the compound of formula X



and reacting the compound of formula X with a base in an appropriate solvent to the compound of formula II.

The compound of formula III is known and commercially available.

The compound of formula IV (and its endo and exo isomers) is novel and especially developed for the process according to the invention and therefore constitute a further object of the invention.

Suitable inert organic solvents for reaction step a) are for example toluene, xylene, benzene, methyl cyclohexane, dichloromethane or chlorobenzene, preferably toluene. The reaction can be advantageously performed in the presence of Lewis acids as catalysts. Also some strong Bronsted acids, for example Methansulfonic acid as well as immobilized on solid support Bronsted acids, for example AMBERLYSTs can be used as catalyst. Lewis acids were more efficient than Bronsted acids.

Suitable lewis acids are for example SnCl_4 , AlCl_3 or FeCl_3 . A donor ligand can be added to increase the yield, especially if AlCl_3 or FeCl_3 is used as the catalyst. Preferred donor ligands are diethylether, tetrahydrofurane, nitromethane or nitrobenzene. A preferred catalyst for reaction step a) is AlCl_3 (advantageously used in an amount of 1 – 100 mol%, preferred in an amount of 10-20 mol%) in the presence of tetrahydrofurane. Tetrahydrofurane can be added in an amount of 1 to 3 equivalents, in particular in 1.1 equivalents with respect to the used AlCl_3 . In a preferred embodiment of the invention, said preferred catalyst can be advantageously prepared by the addition of tetrahydrofurane to a suspension of AlCl_3 in a solvent (for example in toluene) at -10°C to 60°C , preferably at 25°C . The

AlCl_3 /tetrahydrofurane solution can be added to the mixture of compounds of formulae II and III in a solvent (for example in toluene) at a temperature of -20°C to 30°C , preferably -10°C . The AlCl_3 /diethylether solution can be added to the mixture of compounds of formulae II and III in chlorobenzene at a temperature of -50°C to -30°C , preferably -35°C . In another preferred embodiment of the invention, solid AlCl_3 can be added to the reaction mixture which contains the compounds of formula II and III and tetrahydrofurane or diethylether at temperatures mentioned above.

Reaction step b):

The compound of formula V and its isomers are novel and especially developed for the process according to the invention and therefore constitute a further object of the invention.

Suitable heterogeneous metal catalysts for reaction step b) are fine dispersed metals of the groups 8, 9 and 10 of the periodic table of elements, optionally on a solid support as for example active carbon, aluminium oxide or calcium oxide, preferably Pd/C, Pt/C, Rh/C or a Nickel (-alloy) sponge catalyst (e.g. Raney-Nickel). With Pd/C, Pt/C and Rh/C the hydrogenation can be advantageously performed at 1000 – 15000 hPa hydrogen pressure and at 0 to 60°C , preferably at 30 – 35°C or ambient temperature, while Raney-Nickel requires higher hydrogen pressure, for example 1000 - 30000 hPa. A preferred catalyst is Rh/C, in particular with 0.03 – 0.5 mol% loading and at a hydrogen pressure of 1000 – 15000 hPa, preferably at a hydrogen pressure of 2000 – 5000 hPa, in particular at a hydrogen pressure of 3000 hPa. Reaction step b) is performed in the presence of a solvent. Suitable organic solvents for reaction step b) are for alcohols, esters, ethers, optionally chlorinated aromatic and aliphatic hydrocarbons as for example propan-2-ol, pentanol, tetrahydrofurane, toluene, xylene, acetic acid ethylester or tert.butyl-methylether in particular tetrahydrofurane. The hydrogenation reaction can be performed at low to elevated temperatures, preferably at temperatures of from 0 to 80°C , more preferably of from 20 to 60°C , in particular at 30 – 35°C . The hydrogenation may be also achieved with homogenous hydrogenation catalysts (Iridium, Rhodium or Ruthenium complexes, for example $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$), as well as by transfer hydrogenation reaction using e.g. propan-2-ol, cyclohexadiene or diimide ($\text{HN}=\text{NH}$) generated *in situ*.

Reaction step c):

- 7 -

The compound of formula VI and its isomers are novel and especially developed for the process according to the invention and therefore constitute a further object of the invention. Suitable reducing agents are for example hydrogen with a metal catalyst, NaBH_4 , monoacetoxyborohydride (NaBH_3OAc), LiAlH_4 , sodium *bis*(2-methoxyethoxy)aluminium hydride (Red-Al), diisobutylaluminium hydride (DIBAL-H) or borane ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, $\text{BH}_3 \cdot \text{tetrahydrofuran}$) or a transfer hydrogenation from formate or alcohol. Especially preferred is NaBH_4 . Reduction step c) can, in some cases, also be performed in presence of the hydrogenation catalyst used for reaction step b). Reduction with NaBH_4 is advantageously performed in a solvent or mixtures of solvents, e.g. in an alcohol, for example in methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran/methanol mixture, tetrahydrofuran/ethanol mixture, preferably in methanol/tetrahydrofuran. Preferred temperatures are -20 to $+40^\circ\text{C}$, in particular 0 to 30°C . It is also possible to use hydrogen in the presence of a catalyst as reducing agent.

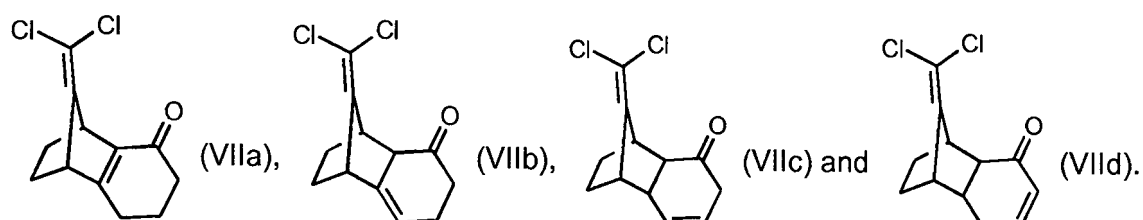
Reaction step d):

Suitable acids for reaction step d) are strong acids like phosphoric acid, polyphosphoric acids, concentrated H_2SO_4 , methanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, immobilized acids (fixed on polymeric carriers) e.g. like AmberlystTM, preferably concentrated H_2SO_4 .

Dependent on the used acid, the reaction can be performed at temperatures from 10°C to 150°C . A preferred temperature range for the use of concentrated H_2SO_4 as solvent is from 10 to 25°C . For concentrated H_2SO_4 , the weight ratio of starting material to the concentrated H_2SO_4 is from $1 : 0.2$ to $1 : 10$, preferably $1 : 1$ or less in which case a solvent is required and the preferred temperature range is 70 to 90°C . The compound of formula VI is added to the acid in solid form or the acid is added to a solution of compound of formula VI in an organic solvent. The reaction can be supported by azeotropic distillation of water, optionally under reduced pressure, especially if a catalytic amount of acid is used.

Suitable organic solvents for reaction step d) are for example toluene, xylene, methyl cyclohexane chlorobenzene or dichlorobenzene, preferably toluene. As any elimination, this reaction can be done by converting the hydroxyl to a suitable leaving group such as for example halogen (Br, Cl, by reaction for example with PCl_5 , PBr_3 , SOCl_2) or sulfonate (by reaction for example with methanesulfonylchloride in presence of base) followed by treatment with a base, acid or lewis acid (for example KOH, NaOH NaO^tBu , KO^tBu or tertiary amines including aromatic such as for example pyridine).

The compound of formula VII can occur in the following isomers or mixtures thereof:



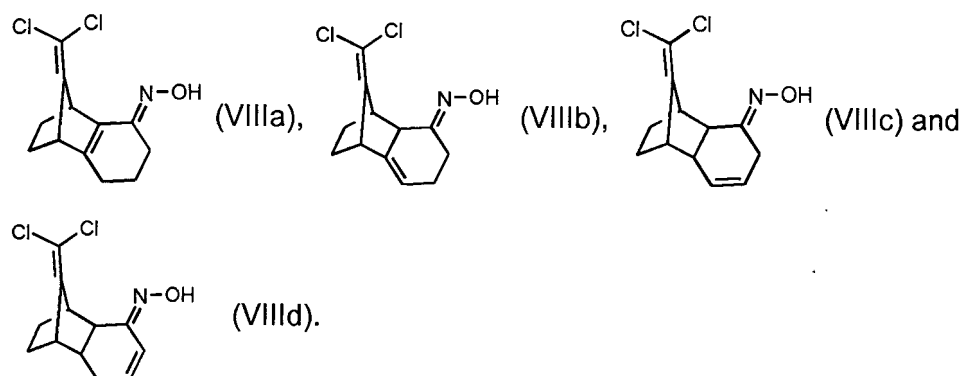
The isolation or purification of a specific isomer or a isomer mixture of formula VII is not necessary. The compound of formula VII and its isomers are novel and especially developed for the process according to the invention and therefore constitute a further object of the invention.

Reaction step e):

Hydroxylamine can be used as free base in water (50% solution is commercially available) or generated *in situ* from its salts such as for example hydrochloride or sulfate by treatment with a base (for example triethylamine, pyridine, NaOH or KOH, sodium acetate, potassium or sodium carbonate). Hydroxylamine is preferably used in form of its sulfate or hydrochloride and in an amount of 1 to 2 equivalents, in particular 1.1 to 1.3 equivalents with regard to the compound of formula VII. Suitable bases for this reaction step are for example pyridine, tertiary amines like triethylamine, NaOH or KOH, sodium acetate, potassium or sodium carbonate. Especially preferred is sodium acetate and NaOH. The base is used in an amount of 1 to 2 equivalents, preferably 1-1.5 equivalents with regard to the compound of formula VII. Suitable solvents are alcohols (preferred anhydrous), dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, or CH₃CN, in particular anhydrous ethanol or anhydrous methanol. An especially preferred solvent is anhydrous ethanol. Reaction step e) can be advantageously performed at temperatures of from 10 to 40°C preferably at 25°C or ambient temperature. The reaction can be also performed in a two phase system (organic solvent/water, organic solvent for example are: toluene, xylene, methylcyclohexane) at temperatures of from 50 - 100°C using the above mentioned hydroxylamine sources and bases in the presence of phase transfer catalysts selected from carboxylic acids (for example acetic, propionic, isobutyric, pivalic, valeric, isovaleric, benzoic, 2-ethylhexanoic) used in amount 2-50 mol%. A preferred amount of catalyst is 5-10 mol%, a preferred temperature is 80-90°C, preferred catalysts are benzoic acid and 2-ethylhexanoic acid.

With sodium acetate as base, a phase transfer catalyst is not required. This is a preferred embodiment of the process.

The compound of formula VIII can occur in the following isomers or mixtures thereof:



The isolation or purification of a specific isomer or a isomer mixture of formula VIII is not necessary. The compound of formula VIII and its isomers are novel and especially developed for the process according to the invention and therefore constitute a further object of the invention.

Reaction step f):

The compound of formula IX is known and commercially available. The compound is disclosed, for example, in US-5,093,347.

This step consists of two chemical transformations: reaction of the oxime oxygen with an acid chloride (for example acetyl chloride, pivaloyl chloride, benzoyl chloride or chloroacetyl chloride) or acyl anhydride like acetic anhydride, preferably pivaloyl chloride followed by *in situ* transformation of the acylated derivative to the compound of formula I by reaction with 1 equivalent of the compound of formula IX advantageously in the presence of an acid (typically HCl or MeSO₃H, most preferred HCl). An additional equivalent of the compound of formula IX can be used for the first acylation step (oxime acylation). The use of only one type of acylation reagent is advantageous for the recycling procedure. The acylation is advantageously performed in the presence of a base. The base is used in an amount of 1 to 1.5 equivalents with respect to the compound of formula IX, in particular in equimolar amounts. Suitable bases for reaction step f) are pyridine or tertiary amines like triethylamine. Triethylamine is especially preferred as a base. Preferred reaction temperatures for reaction step f) are from 60 to 120°C, in particular 80-100 °C, most preferably 85-95 °C. Suitable solvents are toluene, dioxane, tetrahydrofurane, xylene, chlorobenzene or acetonitrile. Most preferred solvent is dioxane.

Reaction step ff) is an especially preferred variant of the process according to the invention: the compound of formula VIII is reacted directly with an excess of the compound of formula IX. The compound of formula IX is used in an excess, preferably in an amount of 2 to 3 equivalents, preferably 2.1 equivalents in relation to the compound of formula VIII. The use of additional acylating agents is not necessary for this variant. The 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid formed as by-product in this process variant can be recovered and transformed to the compound of formula IX. Since no additional acylating agents are necessary to perform the reaction, this process variant is economically very advantageous. This process variant does not require the presence of an acid. Further, the reaction can also be performed without a base with a slight reduction of the yield (3-5%).

A preferred process variant comprises

f) acylating the oxime oxygen of the compound of formula VIII in the presence of a solvent and an acylating agent and finally reacting the obtained product with a compound of formula IX.

Another preferred process variant comprises ff) reacting the compound of formula VIII with an excess of 2 to 3 equivalents of the compound of formula IX.

In a particular preferred variant of the process of the invention

reaction step a) is performed in the presence of SnCl_4 , AlCl_3 or FeCl_3 as catalyst;

Pd/C , Pt/C , Rh/C or Raney-Nickel is used as metal catalyst for reaction step b);

NaBH_4 , monoacetoxyborohydride (NaBH_3OAc), LiAlH_4 , sodium *bis*(2-methoxyethoxy)aluminium hydride (Red-Al), diisobutylaluminium hydride (DIBAL-H) or borane ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, $\text{BH}_3 \cdot \text{tetrahydrofuran}$) is used as reducing agent in reaction step c);

phosphoric acid, polyphosphoric acids, concentrated H_2SO_4 , methanesulfonic acid or *p*-toluenesulfonic acid is used as the acid in reaction step d);

hydroxylamine is used in form of its hydrochloride in reaction step e); and

in step ff) the compound of formula VIII is reacted directly with an excess of 2 to 3 equivalents of the compound of formula IX.

Reaction step a) of this preferred variant of the process is preferably performed with AlCl_3 or FeCl_3 as the catalyst and in the presence of a donor ligand selected from diethylether, tetrahydrofurane, bis(2-methoxyethyl)ether, nitromethane, nitrobenzene and pyridine.

In an especially preferred variant of the process of the invention reaction step a) is performed in the presence of AlCl_3 as catalyst;

Rh/C is used as metal catalyst for reaction step b);

NaBH_4 is used as reducing agent in reaction step c);

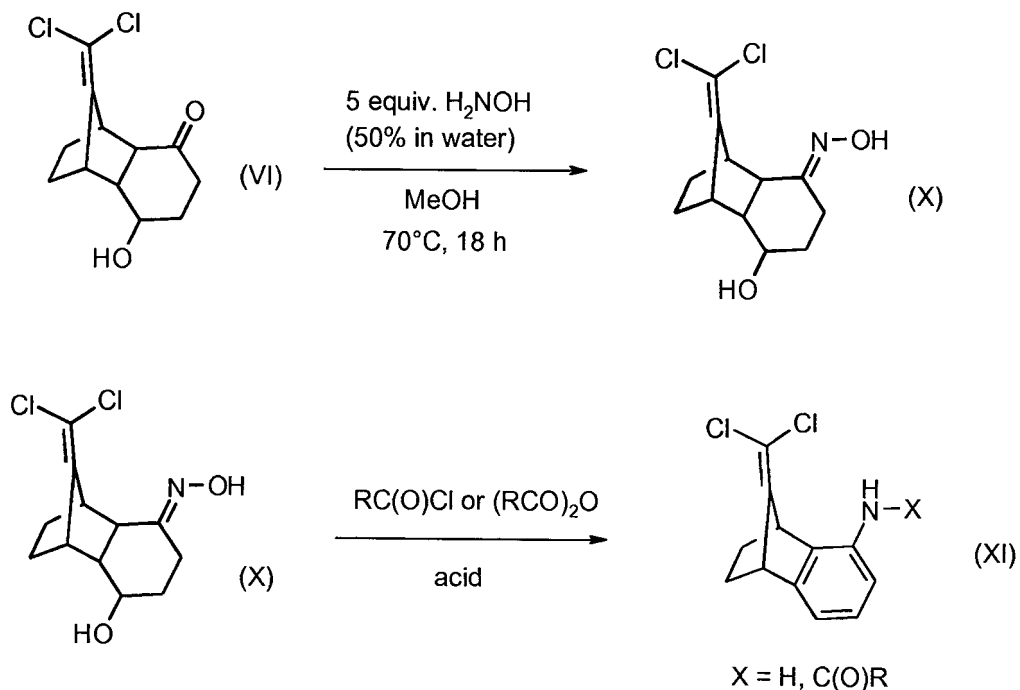
concentrated H_2SO_4 is used as the acid in reaction step d);

hydroxylamine is used in form of its hydrochloride in reaction step e);

and the compound of formula VIII is reacted directly in reaction step ff) with an excess of 2 to 3 equivalents of the compound of formula IX.

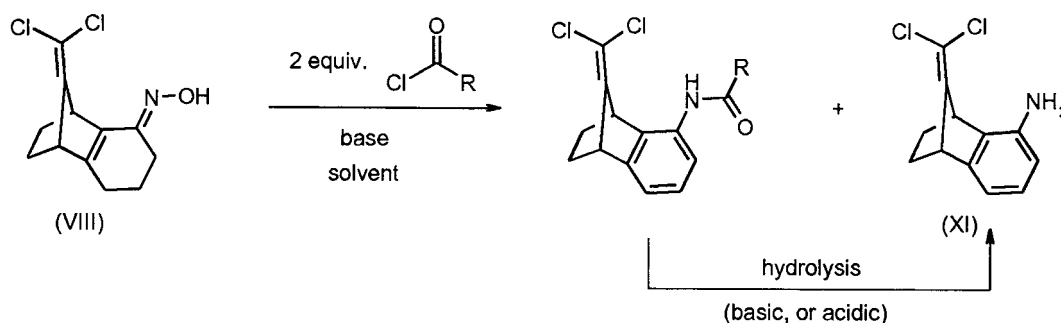
The compound of formula VI is novel and represents a further object of the invention. The compound of formula VI can be converted to the compound of formula X, which can be reacted to the compound of formula XI. This is shown in the following reaction scheme 1.

Reaction scheme 1:



In scheme 1, R is methyl, tert.-butyl, CH_2Cl or phenyl. The compound of formula XI, wherein X is hydrogen, can also be prepared starting from the compound of formula VIII as shown in scheme 2:

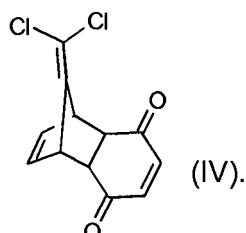
Scheme 2:



In scheme 2, R is methyl, tert.-butyl, CH₂Cl or phenyl. The compound of formula XI is a valuable intermediate for the preparation of the compound of formula I. The compound of formula I can be prepared by the reaction of the compound of formula XI with the compound of formula IX. The compound XI can be also prepared directly (one step) from the compound VIII by heating VIII in the presence of an acid (HCl) in suitable solvent (for example dioxane). Also this transformation can be done by heating VIII in the presence of a catalytic amount of Pd/C (0.5 – 5 mol%) in high boiling solvent such as triglyme at 180°C.

Preparatory examples:

Example P1: Preparation of the compound of formula IV:



Catalyst solution:

To a stirred suspension of AlCl₃ (60.0 g, 0.45 mol) in toluene (200 g) was added tetrahydrofuran (46.0 g, 0.64 mol) dropwise at 20-25 °C under inert atmosphere (nitrogen). The clear solution of catalyst was stored at room temperature.

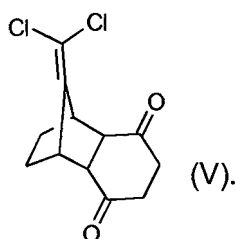
Diels-Alder cycloaddition:

A glass reactor was loaded with a cold solution of 6,6-dichlorofulvene in toluene (858 g, 0.479 mol, 8.2%) and 1,4-benzoquinone (56.9 g, 0.526 mol). The reactor content was cooled to -9 °C while being stirred under inert atmosphere (nitrogen). Catalyst solution (40 g, contains 7.8 g AlCl₃) was added into the reactor withing 30 min at -9 °C, then an additional amount of catalyst solution (10 g, contains 2.0 g AlCl₃) was added withing 60 min. After stirring for 3.5 hours at -9 °C, the reaction mixture was quenched by dropwise addition of

ethanol (70 ml) at -9 °C. The reaction mass was stirred at -9 °C for 30 min and filtered. The product was washed with cold ethano/toluene mixture (2:1, 360 ml) and dried in vacuum. Yield 102 g (83%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.40 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.66 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 47.5, 49.6, 103.4, 134.8, 142.6, 147.6, 196.6.

Example P2: Preparation of the compound of formula V:

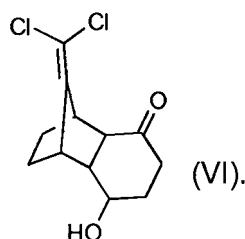


1L two-neck flask was charged with compound of formula IV (36.6 g, 0.143 mol) and 5%-Rh/C (3.0 g, 0.42 mol% Rh, water content 58.0%). The flask was evacuated and refilled with nitrogen two times followed by addition of tetrahydrofuran (600 ml). Then the reaction mixture was evacuated until tetrahydrofuran boils and refilled with hydrogen from a balloon two times. Consumption of hydrogen was monitored using a bubble counter. Intensive stirring of the reaction mixture is essential for fast hydrogenation. The conversion was monitored by ^1H NMR and was complete after 7 hours. At this time consumption of hydrogen became very slow. The reaction mixture was filtered through a glass frit filter. The filter cake, which contained undissolved product, was washed with tetrahydrofuran few times to dissolve it. The combined filtrate was evaporated and the remaining crystalline residue was stirred with methanol (150 ml) for about 15 min at ambient temperature, then cooled in an ice bath, stirred for additional 15 min, filtered, washed with methanol and dried in air. Yield 32.7 g (88%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.47 – 1.53 (m, 2H), 1.72 – 1.79 (m, 2H), 2.51 – 2.60 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.37 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 38.8, 43.9, 50.5, 106.9, 144.0, 207.8.

Example P3: Preparation of the compound of formula VI:

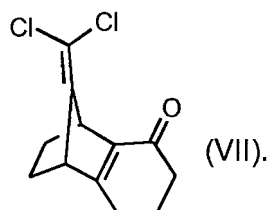
- 14 -



A mixture of the compound of formula V (47.3 g, 0.183 mol), methanol (300 ml) and tetrahydrofuran (300 ml) was cooled to 0-5 °C in an ice bath. Sodium borohydride (2.17 g, 0.0573 mol) was added in portions during 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was partitioned between methyl-tert-butylether (1000 ml) and 0.5N HCl (300 ml). The organic phase was separated, filtered and evaporated. The residue was dried in vacuum. Yield 46.9 g (98%, 9:1 mixture of isomers at the hydroxyl).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (major isomer) 1.58 – 1.72 (m, 3H), 1.84 (bs, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.20 – 2.35 (m, 2H), 2.48 – 2.55 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.41 (m, 1H).

Example P4: Preparation of the compound of formula VII:

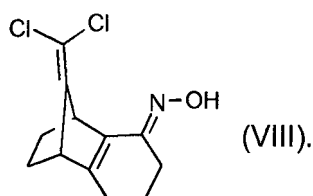


Finely powdered compound of formula VI (26.25 g, 0.1005 mol) was added within 10 min to an intensively stirred 96% sulphuric acid (80 ml) at ambient temperature (cooling with a water bath). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min and then poured slowly into a mixture of ice (200 g), ice-cold water (200 ml) and methyl-tert-butylether (250 ml) under vigorous stirring. The organic phase was separated and the water phase was extracted with methyl-tert-butylether (70 ml). The combined extract was washed with 3% solution of sodium bicarbonate (150 ml) and then with brine (100 ml). The organic phase was separated and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was extracted into boiling hexane (100 + 10 + 10 ml). The hot solution was filtered through a glass frit filter (slight evacuation) and left for crystallization at ambient temperature. After 1 hour the crystallization mixture was further cooled to 0 °C (ice bath) and kept at this temperature for 30 min. The large crystals formed were filtered, washed with hexane (30 ml)

and dried in air. The mother liquor was concentrated to 15 ml volume and additional crop was collected. Yield 20.7 g (85%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (major isomer) 1.23 – 1.32 (m, 2H), 1.88 – 2.14 (m, 4H), 2.23 – 2.30 (m, 1H), 2.35 – 2.57 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.3, 24.2, 25.0, 25.7, 37.4, 42.2, 49.6, 102.3, 140.7, 149.2, 167.1, 193.7.

Example P5-a: Preparation of the compound of formula VIII:



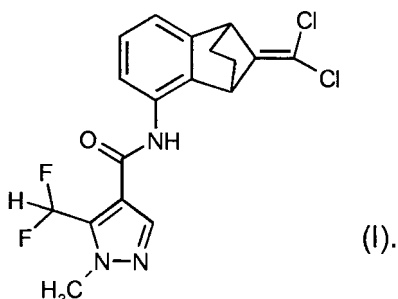
A mixture of compound of formula VII (24.6 g, 0.101 mol), hydroxylamine hydrochloride (8.43 g, 0.121 mol), pyridine (12.0 g, 0.152 mol) and absolute ethanol was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (500 ml) and water (500 ml). The organic phase was separated, washed two times with water (500 ml) and evaporated. The remaining crystalline residue was dried in vacuum. Yield 25.6 g (99%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (major isomer) 1.17 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.77 – 1.92 (m, 2H), 2.14 – 2.31 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 10.70 (s, 1H).

Example P5-b: Preparation of the compound of formula VIII (in two phase system):

In a glass reactor a mixture of compound VII (30.0 g, 0.123 mol), hydroxylamine sulfate (12.15 g, 0.074 mol), sodium acetate (12.15 g, 0.148 mol), toluene (100 ml) and water 15 ml was stirred at 85°C for 3 hours. Water (30 ml) was added to the reaction mixture followed by dropwise addition of aqueous sodium hydroxide solution (18.1 g, 0.136 mol, 30%) while maintaining the temperature in 80-85 °C range. The water phase was separated (hot) and the organic phase was partially evaporated (65 ml of toluene was removed). The resulting suspension was cooled to -10°C, stirred at this temperature for an hour and filtered. The product was washed with cold toluene (20 mL) and dried in vacuum at 60°C. Yield 29.6 g (92%, 99%-pure product).

Example P6: Preparation of the compound of formula I (reaction step f):



A mixture of compound of formula VIII (5.16 g, 0.02 mol), pivaloyl chloride (2.41 g, 0.02 mol), triethylamine (2.04 g, 0.02 mol) and dioxane (80 ml) was stirred at 40 °C for 30 min. Then a solution of HCl in dioxane (2 ml, 0.01 mol, 2.0M) and DFPA-Cl (compound of formula IX) (3.89 g, 0.02 mol) were added. The reaction mixture was heated at 85° C for 1.5 hours. After cooling to ambient temperature, a major part of the solvent was removed by rotary evaporation and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and water (100 ml). The organic phase was separated, washed with 1N NaOH (100 ml) then two times with water (100 ml) and evaporated. The remaining residue was dried in vacuum. Yield 6.60 g (70%, 85% pure by quantitative ¹H NMR).

The crude material (5.00 g) was dissolved in a mixture of xylene (10 ml) and methylcyclohexane (5 ml) at 80 °C. The solution was cooled slowly with agitation to 5°C (ice bath). The precipitate was filtered, washed with cold xylene (1 g) and dried in *vacuo*. Yield 3.0 g (50%, 99+% pure by quantitative ¹H NMR).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.37 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.91 (t, *J*_{H-F} = 54.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (m, 1H).

Example P7: Preparation of the compound of formula I (reaction step ff):

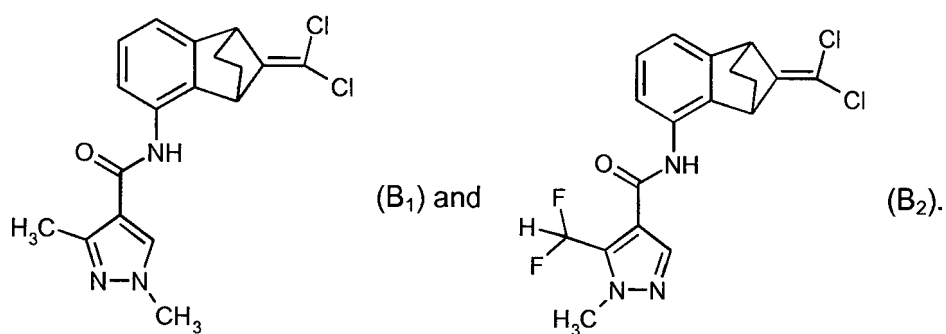
To a stirred solution of the compound of formula VIII (5.00 g, 0.0193 mol) and triethylamine (1.76 g, 0.0174 mol) in dioxane (25 ml) was added the compound of formula IX (7.91 g, 0.0406 mmol) during a 15 min period while keeping the temperature in a 25 – 35 °C range. The reaction mixture was heated slowly to a temperature of 82° and kept at this temperature for 3 h. After cooling to ambient temperature most of the solvent was removed by rotary evaporation and the residue was stirred with methyl-tert-butylether (150 ml) and water (35 ml) for 25 min. A solution of NaOH (2.4 g, 0.06 mol) in water (10 ml) was added and the mixture was stirred for additional 30 min. The water phase was separated and the organic phase was extracted with 1N NaOH (5 ml). The combined water extracts was acidified with 32% HCl (5 ml, 0.05 mol), cooled to 0 °C and the resulting suspension was stirred at this

temperature for 30 min. The white precipitate was filtered, washed with water (20 mL) and dried to give 99%-pure DFPA-acid. Yield 3.60 g (96%).

The organic phase was washed with 1N HCl (50 ml, 0.05 mol) and then with water (50 ml). The solvent was slowly removed by rotary evaporation and the remaining crystalline residue was dried in vacuum at 50 °C. Yield 7.66 g (96%, 95% purity).

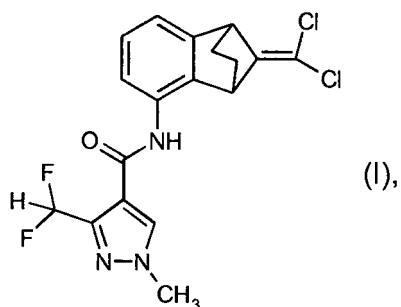
This material was stirred with methylcyclohexane (50 ml) at reflux for 30 min. The suspension was cooled slowly to 45 °C. The crystalline material was filtered, washed with methylcyclohexane and dried in air to give pure compound of formula I. Yield 7.07 g (92%, 99% pure according to quantitative ^1H NMR).

Depending on the purity of the compound of formula IX, the final product can contain small amounts of byproducts of formula B₁ and B₂ :



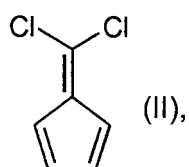
What is claimed is:

1. A process for the preparation of the compound of formula I

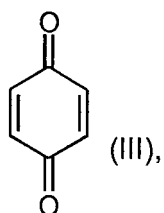


which process comprises

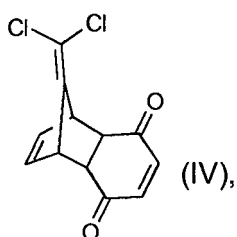
a) reacting the compound of formula II



in the presence of a catalyst in a suitable organic solvent with the compound of formula III

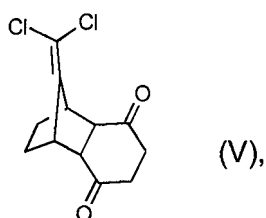


to the compound of formula IV

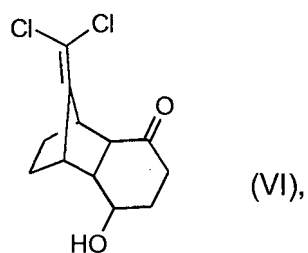


b) hydrogenating the compound of formula IV in the presence of a metal catalyst to the compound of formula V

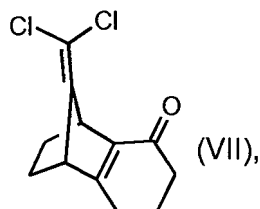
- 19 -



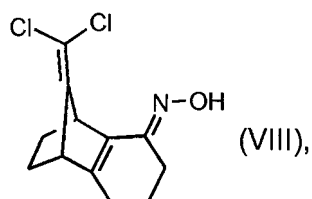
c) reducing the compound of formula V in the presence of a reducing agent to the compound of formula VI



d) dehydrating the compound of formula VI in the presence of an acid to the compound of formula VII

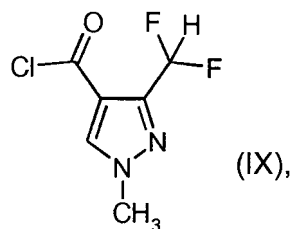


e) reacting the compound of formula VII with hydroxylamine to the compound of formula VIII



and

f) acylating the oxime oxygen of the compound of formula VIII in the presence of a solvent and an acylating agent and finally reacting the obtained product with the compound of formula IX



or

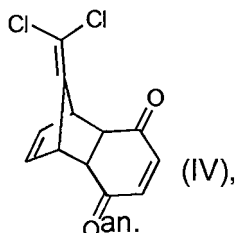
ff) reacting the compound of formula VIII with an excess of the compound of formula IX.

2. A process according to claim 1, which process comprises

f) acylating the oxime oxygen of the compound of formula VIII in the presence of a solvent and an acylating agent and finally reacting the obtained product with a compound of formula IX.

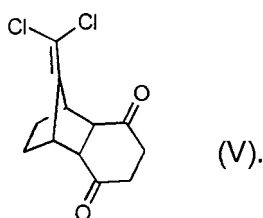
3. A process according to claim 1, which process comprises ff) reacting the compound of formula VIII with an excess of 2 to 3 equivalents of the compound of formula IX.

4. The compound of formula IV



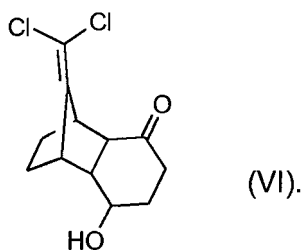
and its isomers.

5. The compound of formula V



and its isomers.

6. The compound of formula VI



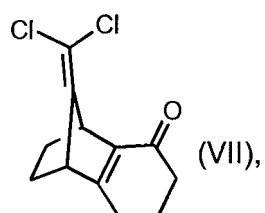
WO 2011/015416

PCT/EP2010/059703

- 21 -

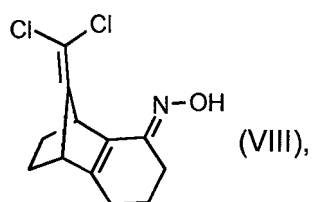
and its isomers.

7. The compound of formula VII



and its isomers.

8. The compound of formula VIII



and its isomers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C251/44 C07D231/14 C07C45/62 C07C45/64 C07C45/66
C07C45/69 C07C49/693 C07C49/743

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/048556 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; TOBLER HANS [CH]; WALTER HARALD [CH];) 3 May 2007 (2007-05-03) cited in the application claim 1 Schemes 1, 2; page 17 Scheme 4; reaction path A to E and E to (III); page 19 page 7; table X; compound 14.01 pages 28, 29; tables 37, 38; compound 37.02 page 31; tables 39, 38; compound 39.02 page 48, lines 7-18; example 6 ----- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2010

Date of mailing of the international search report

21/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guazzelli, Giuditta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/035589 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; EHRENFREUND JOSEF [CH]; TOBLER HANS []) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/059703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007048556 A1	03-05-2007	AR 058139 A1	23-01-2008
		AU 2006308128 A1	03-05-2007
		CA 2626312 A1	03-05-2007
		EA 200800929 A1	30-10-2008
		EC SP088397 A	30-05-2008
		GT 200600468 A	08-06-2007
		JP 2009516646 T	23-04-2009
		KR 20080058431 A	25-06-2008
		NZ 567219 A	26-03-2010
		US 2008227835 A1	18-09-2008
		US 2010204482 A1	12-08-2010
		US 2010204287 A1	12-08-2010
WO 2004035589 A1	29-04-2004	AT 460418 T	15-03-2010
		AU 2003280376 A1	04-05-2004
		BR 0314875 A	02-08-2005
		CA 2498851 A1	29-04-2004
		CN 1705668 A	07-12-2005
		DK 1556385 T3	14-06-2010
		EA 200800883 A1	30-12-2008
		EC SP055675 A	06-07-2005
		EG 24050 A	13-04-2008
		EP 1556385 A1	27-07-2005
		ES 2342714 T3	13-07-2010
		HK 1082254 A1	22-05-2009
		HR 20050441 A2	30-09-2006
		IL 167290 A	15-04-2010
		JP 2006511485 T	06-04-2006
		KR 20050055767 A	13-06-2005
		KR 20080025767 A	21-03-2008
		MA 27405 A1	01-06-2005
		MX PA05003899 A	22-06-2005
		NZ 539376 A	31-05-2007
		PT 1556385 E	14-06-2010
		SI 1556385 T1	30-07-2010
		UA 81784 C2	11-02-2008
		US 2008051446 A1	28-02-2008
		US 2010010063 A1	14-01-2010
		ZA 200501870 A	22-02-2006

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE AMIDAS DEL ÁCIDO PIRAZOL

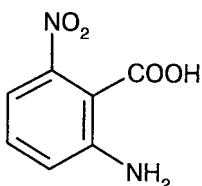
CARBOXÍLICO

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (9-
5 diclorometileno-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-
difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

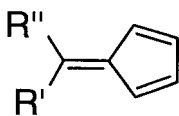
El compuesto (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-
amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y sus
10 propiedades microbidas se describen, por ejemplo, en el documento WO
2007/048556.

La preparación de (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-
il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se conoce
15 del documento WO 2007/048556. Dicho compuesto puede ser preparado de
acuerdo con los esquemas 1 y 4, por medio de

a) reaccionar el compuesto de la fórmula A

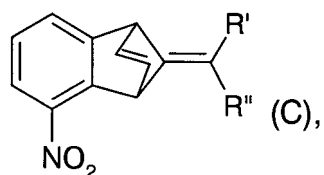


(A) en presencia de un alquil nitrito, con un compuesto de la fórmula B

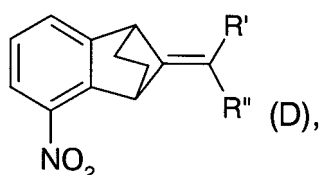


(B) donde R' y R'' son, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, hasta obtener un compuesto de

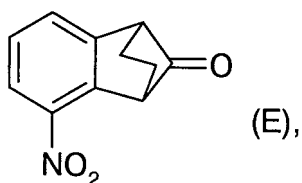
la fórmula C



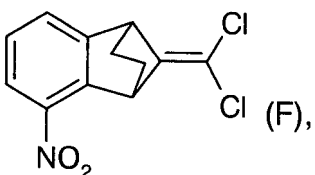
- b) hidrogenar el compuesto de la fórmula C en presencia de un catalizador metálico adecuado, hasta obtener un compuesto de la fórmula D



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

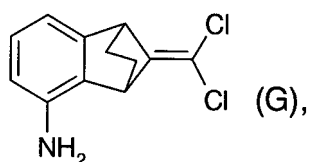


- 10 d) reaccionar el compuesto de la fórmula E en presencia de trifenilfosfina/tetracloruro de carbono hasta obtener 2,9-diclorometilideno-5-nitro-benzonorborneno de la fórmula F

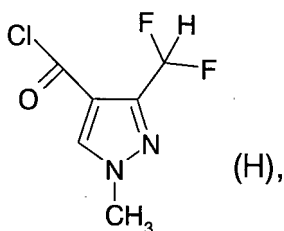


- 3 -

e) hidrogenar el compuesto de la fórmula F en presencia de un catalizador metálico, hasta obtener 2,9-diclorometilideno-5-amino-benzonorborneno de la fórmula G



5 f) reaccionar el compuesto de la fórmula G con un compuesto de la fórmula H



hasta lograr (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

10 Son desventajas significativas de este proceso del arte previo la reacción de ozonólisis, que es difícil de manipular, y la costosa etapa d), que requiere el uso de trifenilfosfina. Dichas desventajas hacen que este proceso sea costoso y especialmente inadecuado para la producción a gran escala.

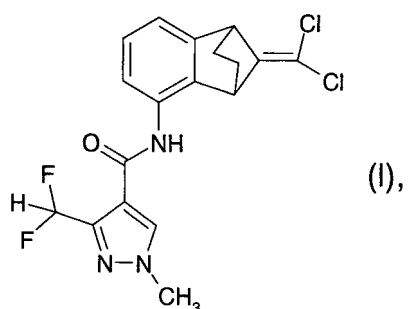
15 La meta de la presente invención, por lo tanto, consiste en proporcionar un nuevo proceso para la producción de

(9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, que evite las desventajas del proceso conocido, y haga posible la preparación de (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-

20

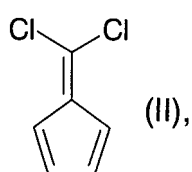
1H-pirazol-4-carboxílico con altos rendimientos y buena calidad, de manera económicamente conveniente.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se provee un proceso para la
5 preparación del compuesto de la fórmula I

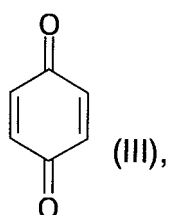


donde el proceso comprende

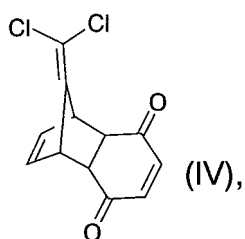
a) reaccionar el compuesto de la fórmula II



10 en presencia de un catalizador, en un solvente orgánico adecuado, con el compuesto de la fórmula III

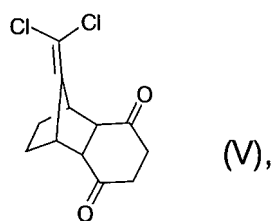


hasta obtener el compuesto de la fórmula IV

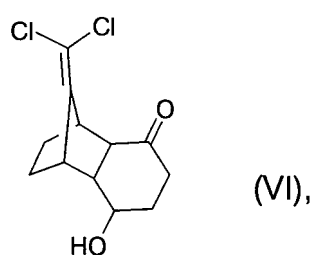


- 5 -

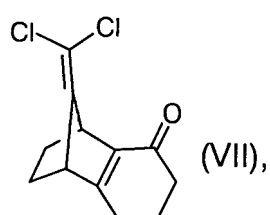
b) hidrogenar el compuesto de la fórmula IV en presencia de un catalizador metálico, hasta obtener el compuesto de la fórmula V



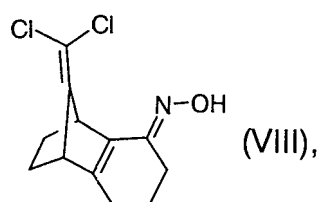
c) reducir el compuesto de la fórmula V en presencia de un agente reductor, hasta
5 lograr el compuesto de la fórmula VI



d) deshidratar el compuesto de la fórmula VI en presencia de un ácido, hasta
obtener el compuesto de la fórmula VII

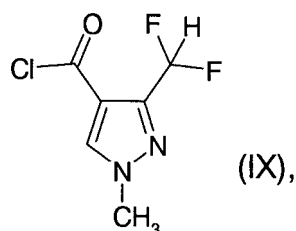


10 e) reaccionar el compuesto de la fórmula VII con hidroxilamina, hasta lograr el
compuesto de la fórmula VIII



y

f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII, en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con el compuesto de la fórmula IX

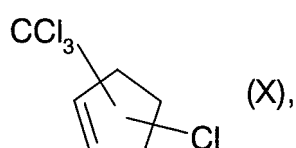


5 o

ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso del compuesto de la fórmula IX.

Etapa de reacción a):

10 El compuesto de la fórmula II es conocido y se describe, por ejemplo, en Chemical Communications, 20, 1293 (1971). El compuesto de la fórmula II, por ejemplo, puede prepararse mediante la reacción de ciclopentadieno con CCl_4 en presencia de un catalizador metálico seleccionado de rutenio, cobre, hierro, complejos de paladio y rodio, hasta lograr el compuesto de la fórmula X



15

y reaccionar el compuesto de la fórmula X con una base, en un solvente apropiado, hasta obtener el compuesto de la fórmula II.

El compuesto de la fórmula III es conocido, y puede obtenerse en el mercado.

20

El compuesto de la fórmula IV (y sus endoisómeros y exoisómeros) es novedoso, y es especialmente desarrollado para el proceso de acuerdo con la invención, y por lo tanto, constituye otro objetivo de la invención.

Los solventes orgánicos inertes adecuados para la etapa de reacción a) son, por ejemplo, tolueno, xileno, benceno, metilciclohexano, diclorometano o clorobenceno, preferentemente, tolueno. Convenientemente, la reacción puede ser efectuada en presencia de un ácido de Lewis, como catalizador. Además, pueden usarse como catalizadores ciertos ácidos de Bronsted fuertes, por ejemplo, ácido metansulfónico, al igual que ácidos de Bronsted inmovilizados sobre soporte sólido, por ejemplo, AMBERLYST. Los ácidos de Lewis fueron más eficientes que los ácidos de Bronsted.

Los ácidos de Lewis adecuados son, por ejemplo SnCl_4 , AlCl_3 o FeCl_3 . Puede agregarse un ligando de donante a fin de aumentar el rendimiento, en especial, si se usa AlCl_3 o FeCl_3 como el catalizador. Los ligandos donadores preferidos son dietiléter, tetrahidrofurano, nitrometano o nitrobenceno. Un catalizador preferido para la etapa de reacción a) es AlCl_3 (utilizado convenientemente en una cantidad de 1–100% en moles, preferentemente, en una cantidad de 10–20% en moles), en presencia de tetrahidrofurano. El tetrahidrofurano puede agregarse en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, en particular, en 1,1 equivalentes con respecto al AlCl_3 utilizado. En una realización preferida de la invención, dicho catalizador preferido puede prepararse de modo conveniente mediante la adición de tetrahidrofurano a una suspensión de AlCl_3 en un solvente (por ejemplo, en tolueno) a -10°C a 60°C , preferentemente, a 25°C . La solución de AlCl_3 /tetrahidrofurano puede ser agregada a la mezcla de compuestos de las

fórmulas II y III en un solvente (por ejemplo, en tolueno) a una temperatura de –20°C a 30°C, preferentemente, –10°C. La solución de AlCl_3 /dietiléter puede agregarse a la mezcla de compuestos de las fórmulas II y III en clorobenceno, a una temperatura de –50°C a –30°C, preferentemente, a –35°C. En otra
5 realización preferida de la invención, puede agregarse AlCl_3 sólido a la mezcla de reacción que contiene los compuestos de las fórmulas II y III y tetrahidrofurano o dietiléter, a las temperaturas mencionadas con anterioridad.

Etapas de reacción b):

- 10 El compuesto de la fórmula V y sus isómeros son novedosos, y están especialmente desarrollados para el proceso de acuerdo con la invención, y por lo tanto, constituyen un objeto adicional de la invención.

Los catalizadores metálicos heterogéneos adecuados para la etapa de reacción b)
15 son metales dispersados finos de los grupos 8, 9 y 10 de la tabla periódica de elementos, opcionalmente, sobre un soporte sólido como carbón activo, óxido de aluminio u óxido de calcio, preferentemente, Pd/C, Pt/C, Rh/C o un catalizador de esponja de níquel (–aleación) (por ejemplo, níquel Raney). Con Pd/C, Pt/C y Rh/C, la hidrogenación puede ser convenientemente efectuada a 1000–15.000 hPa de
20 presión de hidrógeno, y a 0 a 60°C, preferentemente, a 30–35°C, o a temperatura ambiente, mientras que el níquel Raney requiere mayor presión de hidrógeno, por ejemplo, 1000–30.000 hPa. Un catalizador preferido es Rh/C, en particular, con 0,03–0,5% en moles de carga, y a una presión de hidrógeno de 1000–15.000 hPa, preferentemente, a una presión de hidrógeno de 2000–5000 hPa, en particular, a
25 una presión de hidrógeno de 3000 hPa. La reacción de la etapa b) se realiza en

presencia de un solvente. Los solventes orgánicos adecuados para la etapa de reacción b) son alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos y aromáticos opcionalmente clorados, por ejemplo, propan-2-ol, pentanol, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, éster etílico del ácido acético o ter-butil-metiléter, en particular, 5 tetrahidrofurano. La reacción de hidrogenación puede efectuarse a temperaturas bajas a elevadas, preferentemente, a temperaturas desde 0 hasta 80°C, más preferentemente, desde 20 hasta 60°C, en particular, a 30-35°C. La hidrogenación además puede lograrse con catalizadores de hidrogenación homogéneos (complejos de rutenio, iridio o rodio, por ejemplo, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$), al igual que por 10 medio de la reacción de hidrogenación de transferencia usando, por ejemplo, propan-2-ol, ciclohexadieno o diimida ($\text{HN}=\text{NH}$) generada *in situ*.

Etapa de reacción c):

El compuesto de la fórmula VI y sus isómeros son novedosos y están 15 especialmente desarrollados para el proceso de acuerdo con la invención, y por lo tanto, constituyen otro objetivo de la invención.

Los agentes reductores adecuados son, por ejemplo, hidrógeno con un catalizador metálico, NaBH_4 , monoacetoxiborohidruro (NaBH_3OAc), LiAlH_4 , hidruro de *bis*(2- 20 metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Al), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o borano ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, $\text{BH}_3 \cdot \text{tetrahidrofurano}$), o una hidrogenación de transferencia a partir de formiato o alcohol. Es especialmente preferido el NaBH_4 . La etapa de reducción c), en algunos casos, puede efectuarse en presencia del catalizador de hidrogenación utilizado para la etapa de reacción b). La reducción con NaBH_4 se 25 realiza, convenientemente, en un solvente o en mezclas de solventes, por

ejemplo, en un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, mezcla de tetrahidrofurano/metanol, mezcla de tetrahidrofurano/etanol, preferentemente, en metanol/tetrahidrofurano. Las temperaturas preferidas son de -20 a $+40^{\circ}\text{C}$, en particular, $0-30^{\circ}\text{C}$. Además es posible el uso de hidrógeno en presencia de un
5 catalizador, como agente reductor.

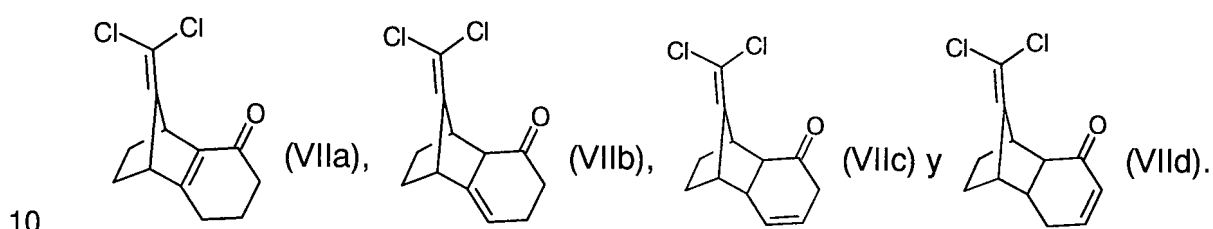
Etapas de reacción d):

Los ácidos adecuados para la etapa de reacción d) son ácidos fuertes como ácido fosfórico, ácidos polifosfóricos, H_2SO_4 concentrado, ácido metanosulfónico, ácido
10 *p*-toluensulfónico, ácidos inmovilizados (fijados sobre portadores poliméricos), por ejemplo, Amberlyst™, preferentemente, H_2SO_4 concentrado. De acuerdo con el ácido utilizado, la reacción puede efectuarse a temperaturas desde 10°C hasta 150°C . Un intervalo de temperaturas preferido para el uso de H_2SO_4 concentrado como solvente es desde 10 hasta 25°C . Para el H_2SO_4 concentrado, la relación
15 en peso de material inicial al H_2SO_4 concentrado es de $1:0,2$ a $1:10$, preferentemente, $1:1$ o inferior, en cuyo caso, se necesita un solvente y el intervalo de temperatura preferido es de $70-90^{\circ}\text{C}$. El compuesto de la fórmula VI se agrega al ácido en forma sólida, o el ácido se agrega a una solución de compuesto de la fórmula VI en un solvente orgánico. La reacción puede ser soportada por medio de
20 la destilación azeotrópica de agua, opcionalmente, a presión reducida, en especial, si se emplea una cantidad catalítica de ácido.

Los solventes orgánicos adecuados para la etapa de reacción d) son, por ejemplo, tolueno, xileno, metil ciclohexano clorobenceno o diclorobenceno,
25 preferentemente, tolueno. Como cualquier eliminación, esta reacción puede

efectuarse mediante la conversión del hidroxilo en un grupo de salida adecuado, tal como halógeno (Br, Cl, mediante la reacción, por ejemplo, con PCl_5 , PBr_3 , SOCl_2) o sulfonato (mediante la reacción, por ejemplo, con cloruro de metansulfonilo en presencia de base), seguida del tratamiento con una base, un
5 ácido o ácido de Lewis (por ejemplo, KOH , NaOH , NaO^tBu , KO^tBu o aminas terciarias que incluyen aminas aromáticas tales como piridina).

El compuesto de la fórmula VII puede producirse en los siguientes isómeros o sus mezclas:



El aislamiento o la purificación de un isómero específico o de una mezcla de isómeros de la fórmula VII no son necesarios. El compuesto de la fórmula VII y sus isómeros son novedosos, y están especialmente desarrollados para el proceso de acuerdo con la invención, y por lo tanto, constituyen otro objeto de la invención.

15

Etapas de reacción e):

Puede usarse hidroxilamina como base libre en agua (la solución al 50% puede obtenerse en el mercado), o puede generarse *in situ* a partir de sus sales, por ejemplo, clorhidrato o sulfato, mediante el tratamiento con una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, NaOH o KOH , acetato de sodio, carbonato de potasio o sodio). Preferentemente, se usa hidroxilamina en forma de su sulfato o clorhidrato, y en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, en particular, 1,1 a 1,3 equivalentes con

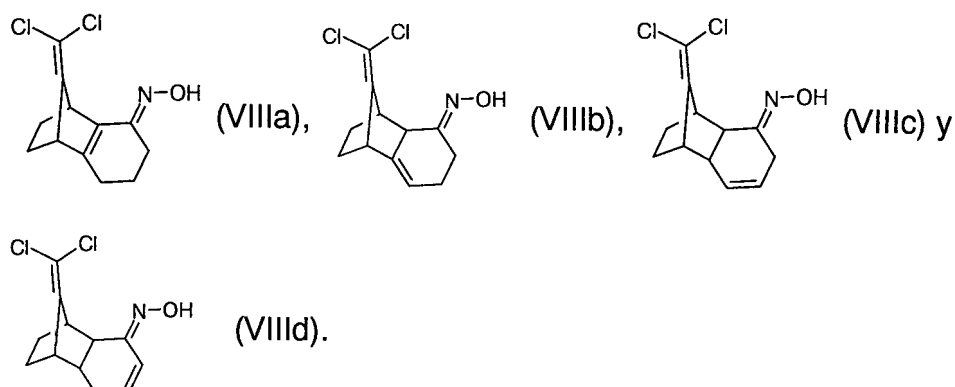
20

respecto al compuesto de la fórmula VII. Las bases adecuadas para esta etapa de reacción son, por ejemplo, piridina, aminas terciarias como trietilamina, NaOH o KOH, acetato de sodio, carbonato de potasio o sodio. Son en especial preferidos el acetato de sodio y NaOH. La base se usa en una cantidad de 1 a 2
5 equivalentes, preferentemente, 1–1,5 equivalentes, con respecto al compuesto de la fórmula VII. Los solventes adecuados son alcoholes (se prefieren los anhidros), dimetilformamida, N–metil–2–pirrolidona, o CH₃CN, en particular, etanol anhidro o metanol anhidro. Un solvente especialmente preferido es etanol anhidro. La etapa de reacción e) puede realizarse convenientemente a temperaturas de 10 a 40°C,
10 preferentemente, a 25°C o a temperatura ambiente.

La reacción además puede efectuarse en un sistema de dos fases (solvente orgánico/agua; los solventes orgánicos son, por ejemplo: tolueno, xileno, metilciclohexano), a temperaturas de 50–100°C, usando las bases y fuentes de
15 hidroxilamina en presencia de catalizadores de transferencia de fases seleccionados de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acético, propiónico, isobutírico, pivalico, valérico, isovalérico, benzoico, 2–etilhexanoico), utilizados en una cantidad de 2–50% en moles. Una cantidad preferida de catalizador es de 5–10 % en moles, una temperatura preferida es de 80–90°C; los catalizadores preferidos
20 son ácido benzoico y ácido 2–etilhexanoico.

Con acetato de sodio como base, no se necesita un catalizador de transferencia de fases. Esta es una realización preferida del proceso.

El compuesto de la fórmula VIII puede presentarse en los siguientes isómeros o sus mezclas:



5 El aislamiento o la purificación de un isómero específico o de una mezcla de isómeros de la fórmula VIII no son necesarios. El compuesto de la fórmula VIII y sus isómeros son novedosos y están especialmente desarrollados para el proceso de acuerdo con la invención, y por lo tanto, constituyen otro objeto de la invención.

10 Etapa de reacción f):

El compuesto de la fórmula IX es conocido y puede obtenerse en el mercado. El compuesto se describe, por ejemplo, en el documento US 5.093.347.

Esta etapa consiste en dos transformaciones químicas: la reacción del oxígeno de oxima con un cloruro ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de benzoilo o cloruro de cloroacetilo) o anhídrido de acilo como anhídrido acético, preferentemente, cloruro de pivaloilo, seguida de la transformación *in situ* del derivado acilado hasta obtener el compuesto de la fórmula I, mediante la reacción con 1 equivalente del compuesto de la fórmula IX, convenientemente, en presencia de un ácido (típicamente, HCl o MeSO₃H, más preferentemente, HCl). Puede usarse un equivalente adicional del compuesto de la fórmula IX para la

primera etapa de acilación (acilación de oxima). El uso de solo un tipo de reactivo de acilación es conveniente para el procedimiento de reciclado. La acilación se realiza, convenientemente, en presencia de una base. La base se emplea en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto de la fórmula IX, en particular, en cantidades equimolares. Las bases adecuadas para la etapa de reacción f) son piridina o aminas terciarias como trietilamina. La trietilamina es especialmente preferida como base. Las temperaturas de reacción preferidas para la etapa de reacción f) son de 60 a 120°C, en particular, 80–100°C, más preferentemente, 85–95°C. Los solventes adecuados son tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. El solvente más preferido es dioxano.

La etapa de reacción ff) es una variante especialmente preferida del proceso de acuerdo con la invención: el compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar directamente con un exceso del compuesto de la fórmula IX. El compuesto de la fórmula IX se usa en un exceso, preferentemente, en una cantidad de 2 a 3 equivalentes, preferentemente, 2,1 equivalentes, en relación con el compuesto de la fórmula VIII. El uso de agentes acilantes adicionales no es necesario para esta variante. El ácido 3–difluorometil–1–metil–1H–pirazol–4–carboxílico formado como subproducto en esta variante de proceso puede ser recuperado y transformado en el compuesto de la fórmula IX. Debido a que no son necesarios agentes acilantes adicionales para efectuar esta reacción, esta variante de proceso es económicamente muy conveniente. Esta variante de proceso no requiere la presencia de un ácido. Además, la reacción puede efectuarse también sin una base, con una leve reducción del rendimiento (3–5%).

Una variante de proceso preferida comprende:

- f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con un compuesto de la fórmula IX .

Otra variante de proceso preferida comprende ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de la fórmula IX.

- 10 En una variante preferida particular del proceso de la invención:
la etapa de reacción a) se efectúa en presencia de SnCl_4 , AlCl_3 o FeCl_3 , como catalizador
se usa Pd/C , Pt/C , Rh/C o níquel Raney como catalizador metálico para la etapa de reacción b);
15 se usa NaBH_4 , monoacetoxiborohidruro (NaBH_3OAc), LiAlH_4 , hidruro de *bis* (2-metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Al), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o borano ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, $\text{BH}_3 \cdot \text{tetrahidrofurano}$) como agente reductor en la etapa de reacción c);
se usa ácido fosfórico, ácidos polifosfóricos, H_2SO_4 concentrado, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluensulfónico, como el ácido en la etapa de reacción d);
20 se usa hidroxilamina en forma de su clorhidrato, en la etapa de reacción e); y
en la etapa ff), el compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar directamente con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de la fórmula IX

La etapa de reacción a) de esta variante preferida del proceso es realizada, preferentemente, con AlCl_3 o FeCl_3 como el catalizador, y en presencia de un ligando donante seleccionado de éter dietílico, tetrahidrofurano, bis (2-metoxietil) éter, nitrometano, nitrobenceno y piridina.

5

En una variante especialmente preferida del proceso de la invención:

la etapa de reacción a) se realiza en presencia de AlCl_3 como catalizador;

se usa Rh/C como catalizador metálico para la etapa de reacción b);

se usa NaBH_4 como agente reductor en la etapa de reacción c);

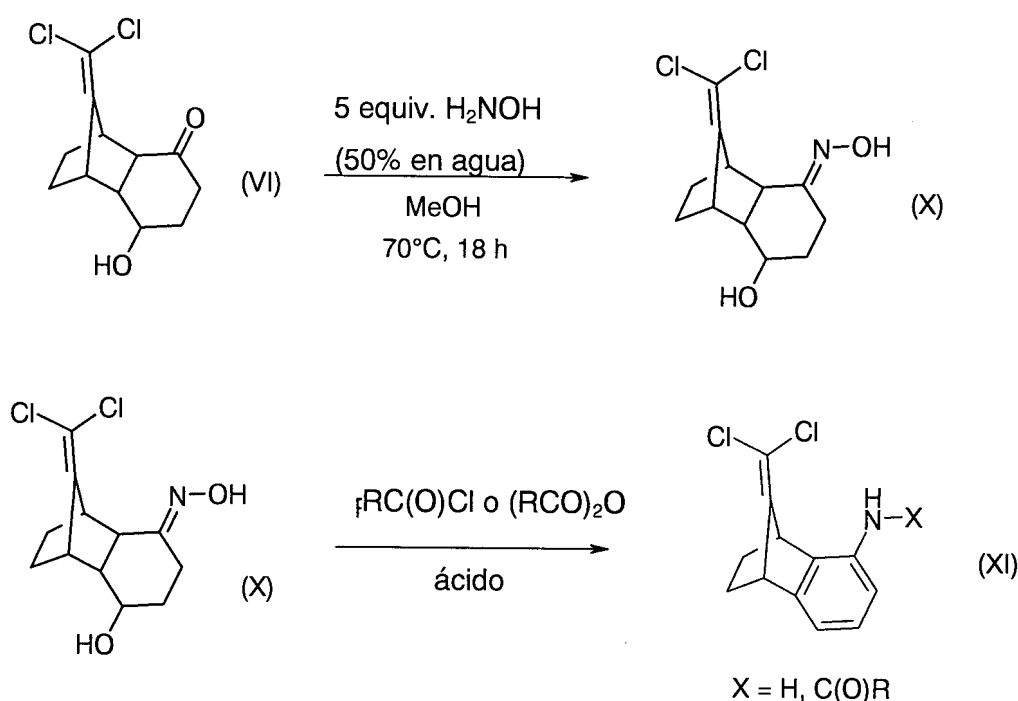
10 se usa H_2SO_4 concentrado como el ácido en la etapa de reacción d);

se usa hidroxilamina en forma de su clorhidrato, en la etapa de reacción e);

y el compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar directamente en la etapa de reacción ff) con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de la fórmula IX.

15 El compuesto de la fórmula VI es novedoso, y representa un objeto adicional de la invención. El compuesto de la fórmula VI puede ser convertido en el compuesto de la fórmula X, que puede hacerse reaccionar hasta obtener el compuesto de la fórmula XI. Esto se muestra en el siguiente esquema de reacción 1.

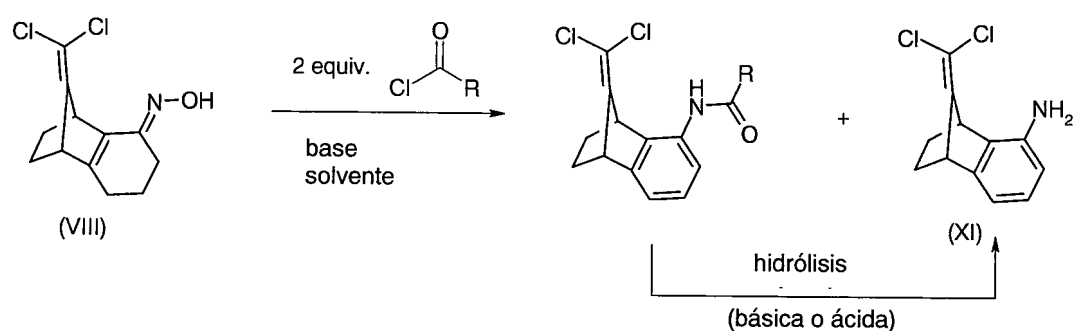
20 Esquema de reacción 1



En el esquema 1, R es metilo, ter-butilo, CH_2Cl o fenilo. El compuesto de la fórmula XI, donde X es hidrógeno, también puede prepararse iniciando a partir del compuesto de la fórmula VIII como se muestra en el esquema 2:

5

Esquema 2:



En el esquema 2, R es metilo, ter-butilo, CH_2Cl o fenilo. El compuesto de la fórmula XI es un intermediario de valor para la preparación del compuesto de la fórmula I. El compuesto de la fórmula I puede prepararse mediante la reacción del compuesto de la fórmula XI con el compuesto de la fórmula IX. El compuesto XI también puede prepararse directamente (una etapa) a partir del compuesto VIII

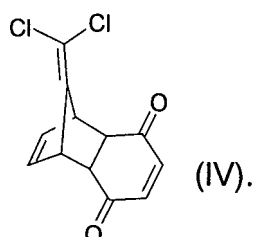
10

mediante el calentamiento de VIII en presencia de un ácido (HCl), en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano). Además, esta transformación puede realizarse por medio del calentamiento de VIII en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C (0,5–5% en moles), en solvente de alta ebullición tal como triglima a 180°C.

5

Ejemplos de preparación.

Ejemplo P1. Preparación del compuesto de la fórmula IV:



Solución de catalizador

- 10 A una suspensión agitada de AlCl_3 (60,0 g, 0,45 mol) en tolueno (200 g) se agregó tetrahidrofurano (46,0 g, 0,64 mol), por goteo, a 20–25°C, en una atmósfera inerte (nitrógeno). La solución transparente de catalizador se almacenó a temperatura ambiente.

Cicloadición de Diels–Alder:

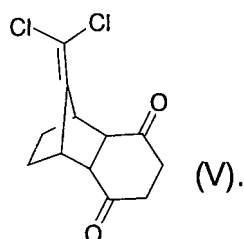
- 15 Se cargó un reactor de vidrio con una solución fría de 6,6–diclorofulveno en tolueno (858 g, 0,479 mol, 8,2%) y 1,4–benzoquinona (56,9 g, 0,526 mol). El contenido del reactor se enfrió hasta –9°C, mientras se agitaba en una atmósfera inerte (nitrógeno). Se agregó solución de catalizador (40 g, con 7,8 g de AlCl_3) al reactor, dentro de los 30 min, a –9°C; a continuación, se agregó una cantidad
- 20 adicional de solución de catalizador (10 g, con 2,0 g de AlCl_3) dentro de los 60 min. Después de agitar durante 3,5 horas a –9°C, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición por goteo de etanol (70 ml) a –9°C. La masa de la reacción se

agitó a -9°C durante 30 min y se filtró. El producto se lavó con una mezcla fría de etano/tolueno (2:1, 360 ml) y se secó al vacío. Rendimiento 102 g (83%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,40 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,66 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 47,5, 49,6, 103,4, 134,8, 142,6, 147,6,

5 196,6.

Ejemplo P2: Preparación del compuesto de la fórmula V:

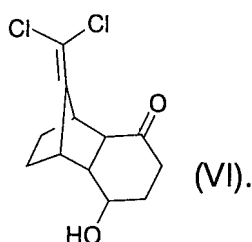


Un matraz de dos cuellos de 1 litro se cargó con compuesto de la fórmula IV (36,6 g, 0,143 mol) y 5%–Rh/C (3,0 g, 0,42 % en moles Rh, contenido de agua del 58,0%). El matraz se evacuó y se cargó nuevamente con nitrógeno dos veces, y luego, se agregó tetrahidrofurano (600 ml). A continuación, la mezcla de reacción se evacuó hasta la ebullición de tetrahidrofurano, y se llenó nuevamente con hidrógeno desde un balón, dos veces. El consumo de hidrógeno se controló usando un contador de burbuja. La agitación intensiva de la mezcla de reacción es esencial para la rápida hidrogenación. La conversión se controló por medio de ^1H RMN y se completó luego de 7 horas. En dicho momento, el consumo de hidrógeno se tornó muy lento. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de fritas de vidrio. La torta del filtro, que contenía el producto no disuelto, se lavó con tetrahidrofurano algunas veces a fin de disolverlo. El filtrado combinado se evaporó, y el resto del residuo cristalino se agitó con metanol (150 ml) durante alrededor de 15 min a temperatura ambiente, luego se enfrió en un baño de hielo,

se agitó durante 15 min adicionales, se filtró y se lavó con metanol, y se secó al aire. Rendimiento 32,7 g (88%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.47 – 1,53 (m, 2H), 1,72 – 1,79 (m, 2H), 2,51 – 2,60 (m, 2H), 2,82 – 2,92 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,37 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100
5 MHz) δ 23,7, 38,8, 43,9, 50,5, 106,9, 144,0, 207,8.

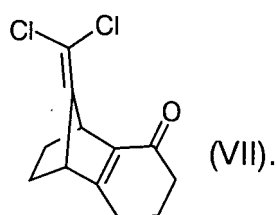
Ejemplo P3: Preparación del compuesto de la fórmula VI:



Una mezcla del compuesto de la fórmula V (47,3 g, 0,183 mol), metanol (300 ml) y
10 tetrahidrofurano (300 ml) se enfrió hasta 0–5°C en un baño de hielo. Se agregó borohidruro de sodio (2,17 g, 0,0573 mol) en porciones durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, y el solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se fraccionó entre metil-ter-
butiléter (1000 ml) y HCl, 0,5 N (300 ml). Se separó la fase orgánica, se filtró y se
15 evaporó. El residuo se secó al vacío. Rendimiento 46,9 g (98%, 9:1 mezcla de isómeros en el hidroxilo).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayor) 1,58 – 1,72 (m, 3H), 1,84 (bs, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,20 – 2,35 (m, 2H), 2,48 – 2,55 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,41 (m, 1H).

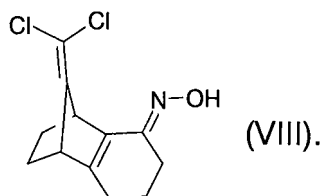
Ejemplo P4: Preparación del compuesto de la fórmula VII:



Se agregó el compuesto de la fórmula VI finamente pulverizado (26,25 g, 0,1005 mol) dentro de los 10 min, a un ácido sulfúrico al 96% intensamente agitado (80 ml) a temperatura ambiente (con enfriamiento de baño de agua). La mezcla de
 5 reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y luego se vertió lentamente en una mezcla de hielo (200 g), agua helada (200 ml) y metil-ter-butiléter (250 ml), con agitación vigorosa. Se separó la fase orgánica, y la fase de agua se extrajo con metil-ter-butiléter (70 ml). El extracto combinado se lavó con solución al 3% de bicarbonato de sodio (150 ml), y luego, con salmuera (100 ml).
 10 La fase orgánica se separó, y se eliminó el solvente mediante la evaporación rotatoria. El residuo se extrajo en hexano en ebullición (100 + 10 + 10 ml). La solución caliente se filtró a través de un filtro de fritas de vidrio (leve evacuación) y se apartó para la cristalización a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de cristalización se enfrió adicionalmente a 0°C (baño de hielo) y se
 15 mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Los cristales grandes formados se filtraron, se lavaron con hexano (30 ml) y se secaron al aire. El licor madre se concentró hasta 15 ml de volumen, y se recogió cultivo adicional; Rendimiento: 20,7 g (85%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (isómero mayor) 1,23 – 1,32 (m, 2H), 1,88 – 2,14 (m, 4H), 2,23 – 2,30 (m, 1H), 2,35 – 2,57 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,87 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23,3, 24,2, 25,0, 25,7, 37,4, 42,2, 49,6, 102,3, 140,7, 149,2, 167,1, 193,7.

Ejemplo P5-a: Preparación del compuesto de la fórmula VIII:



Una mezcla del compuesto de la fórmula VII (24,6 g, 0,101 mol), clorhidrato de hidroxilamina (8,43 g, 0,121 mol), piridina (12,0 g, 0,152 mol) y etanol absoluto se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua (500 ml) y se evaporó. El residuo cristalino remanente se secó al vacío. Rendimiento 25,6 g (99%).

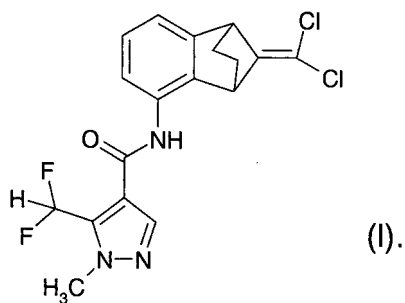
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (isómero mayor) 1,17 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,77 – 1,92 (m, 2H), 2,14 – 2,31 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo P5-b: Preparación del compuesto de la fórmula VIII (en un sistema de dos fases):

En un reactor de vidrio, una mezcla del compuesto VII (30,0 g, 0,123 mol), sulfato de hidroxilamina (12,15 g, 0,074 mol), acetato de sodio (12,15 g, 0,148 mol), tolueno (100 ml) y agua, 15 ml, se agitó a 85°C durante 3 horas. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla de reacción, seguida de la adición, por goteo, de solución acuosa de hidróxido de sodio (18,1 g, 0,136 mol, 30%), mientras se mantenía la temperatura en un intervalo de 80–85°C. La fase de agua se separó (caliente), y la fase orgánica se evaporó parcialmente (se eliminaron 65 ml de tolueno). La suspensión resultante se enfrió hasta –10°C, se agitó a esta temperatura durante

una hora y se filtró. El producto se lavó con tolueno frío (20 ml) y se secó al vacío a 60°C. Rendimiento 29,6 g (92%, 99% de producto puro).

Ejemplo P6: Preparación del compuesto de la fórmula I (etapa de reacción f):



Una mezcla del compuesto de la fórmula VIII (5,16 g, 0,02 mol), cloruro de pivaloilo (2,41 g, 0,02 mol), trietilamina (2,04 g, 0,02 mol) y dioxano (80 ml) se agitó a 40°C durante 30 min. A continuación, se agregaron una solución de HCl en dioxano (2 ml, 0,01 mol, 2,0 M) y DFPA-Cl (compuesto de la fórmula IX) (3,89 g, 10 0,02 mol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, una parte importante del solvente se eliminó mediante la evaporación rotatoria, y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con NaOH, 1 N (100 ml), y luego, dos veces con agua (100 ml), y se evaporó. El residuo 15 remanente se secó al vacío. Rendimiento 6,60 g (70%, 85% puro por ¹H RMN cuantitativa).

El material bruto (5,00 g) se disolvió en una mezcla de xileno (10 ml) y metilciclohexano (5 ml) a 80°C. La solución se enfrió lentamente con agitación hasta 5°C (baño de hielo). El precipitado se filtró, se lavó con xileno frío (1 g) y se 20 secó al vacío. Rendimiento 3,0 g (50%, 99+% puro por ¹H RMN cuantitativa).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,37 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 6,91 (t, $J_{\text{H-F}} = 54,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (m, 1H).

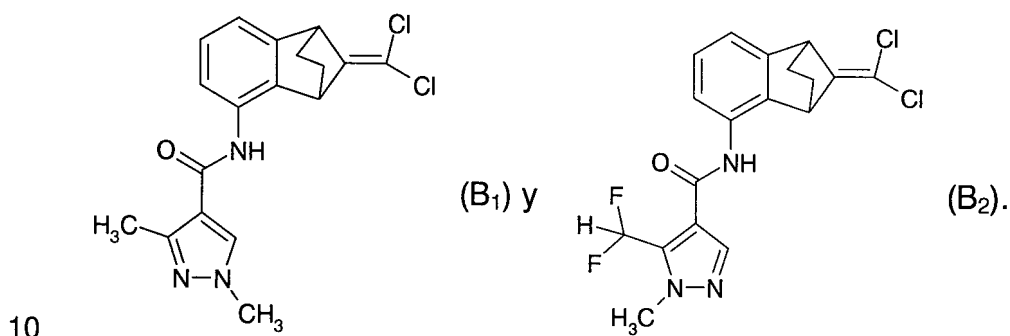
5 Ejemplo P7: Preparación del compuesto de la fórmula I (etapa de reacción ff):

A una solución agitada del compuesto de la fórmula VIII (5,00 g, 0,0193 mol) y trietilamina (1,76 g, 0,0174 mol) en dioxano (25 ml) se agregó el compuesto de la fórmula IX (7,91 g, 0,0406 mmol) durante un período de 15 min, mientras se mantenía la temperatura en un intervalo de 25–35°C. La mezcla de reacción se
10 calentó lentamente hasta una temperatura de 82° y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mayor parte del solvente se eliminó mediante la evaporación rotatoria, y el residuo se agitó con metil-ter-butílico (150 ml) y agua (35 ml) durante 25 min. Se agregó una solución de NaOH (2,4 g, 0,06 mol) en agua (10 ml), y la mezcla se agitó
15 durante 30 min adicionales. La fase de agua se separó, y la fase orgánica se extrajo con NaOH, 1 N (5 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl al 32% (5 ml, 0,05 mol), se enfriaron hasta 0°C, y la suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó para dar ácido DFPA 99% puro. Rendimiento:
20 3,60 g (96%).

La fase orgánica se lavó con HCl, 1 N (50 ml, 0,05 mol) y luego con agua (50 ml). El solvente se eliminó lentamente mediante evaporación rotatoria, y el residuo cristalino restante se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 7,66 g (96%, 95% pureza).

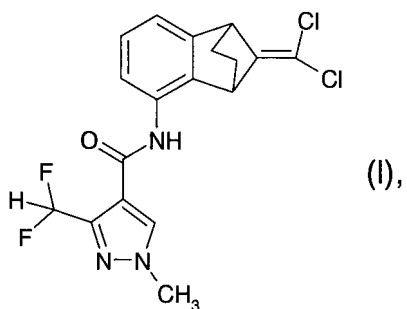
Este material se agitó con metilciclohexano (50 ml) a reflujo durante 30 min. La suspensión se enfrió lentamente hasta 45°C. El material cristalino se filtró, se lavó con metilciclohexano y se secó al aire a fin de lograr el compuesto puro de la fórmula I. Rendimiento: 7,07 g (92%, 99% puro de acuerdo con ^1H RMN cuantitativa).

Dependiendo de la pureza del compuesto de la fórmula IX, el producto final puede contener pequeñas cantidades de subproductos de las fórmulas B_1 y B_2 :



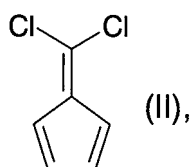
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I



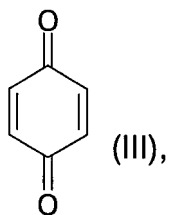
5 donde el proceso comprende

a) reaccionar el compuesto de la fórmula II

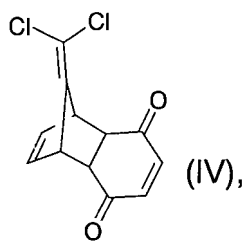


en presencia de un catalizador, en un solvente orgánico adecuado, con el

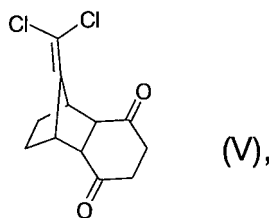
10 compuesto de la fórmula III



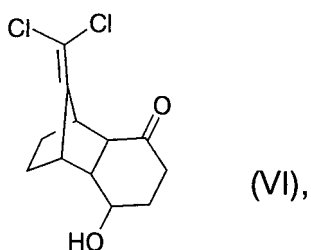
hasta obtener el compuesto de la fórmula IV



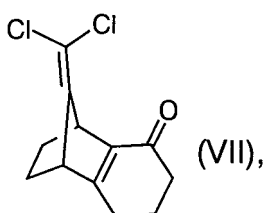
b) hidrogenar el compuesto de la fórmula IV en presencia de un catalizador metálico, hasta obtener el compuesto de la fórmula V



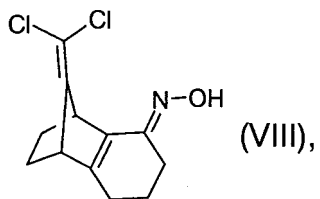
c) reducir el compuesto de la fórmula V en presencia de un agente reductor, hasta
5 lograr el compuesto de la fórmula VI



d) deshidratar el compuesto de la fórmula VI en presencia de un ácido, hasta
obtener el compuesto de la fórmula VII

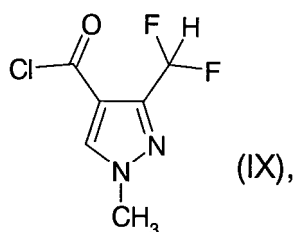


10 e) reaccionar el compuesto de la fórmula VII con hidroxilamina, hasta lograr el
compuesto de la fórmula VIII



y

f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII, en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con el compuesto de la fórmula IX



5 o

ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso del compuesto de la fórmula IX.

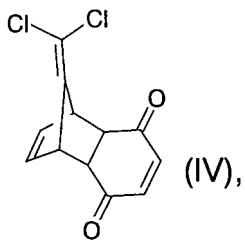
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso comprende

10 f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con un compuesto de la fórmula IX .

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho proceso comprende

15 ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de la fórmula IX

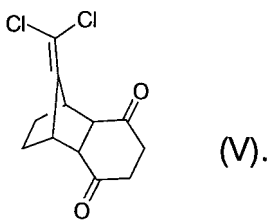
4. El compuesto de la fórmula IV



an.

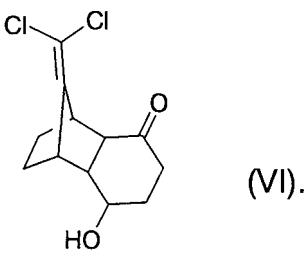
y sus isómeros.

5. El compuesto de la fórmula V:



y sus isómeros.

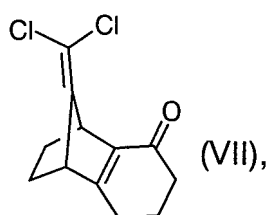
6. El compuesto de la fórmula VI



10

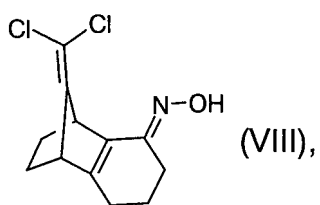
y sus isómeros..

7. El compuesto de la fórmula VII:



y sus isómeros..

8. El compuesto de la fórmula VIII



5

y sus isómeros..

RESUMEN

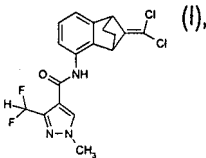
La invención se refiere a un proceso para la preparación de (9-diclorometileno-
1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-
5 metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____					
(21) N° de solicitud:			(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG					
(72) Inventor(es) DENIS GRIBKOV, ADRIAN MÜLLER, MARTIN LAGGER, FANNY GIORDANO					
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		09167363.2		06/08/2009	EP
		09169501.5		04/09/2009	EP
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 10/02/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/07/2010				N° publicación: WO 2011/015416 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/059703					
(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO PIRAZOL CARBOXILICO					

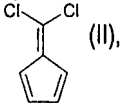
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 09167363.2 09169501.5 32) Fecha 06/08/2009 04/09/2009 (33) País EP EP (51) Int. Cl.: (71)Solicitante(s) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (72) Inventor(es) DENIS GRIBKOV ADRIAN MÜLLER MARTIN LAGGER FANNY GIORDANO (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/07/2010 N° de solicitud PCT/EP2010/059703 (87) Publicación internacional Fecha: 10/02/2011 N° publicación: WO 2011/015416 A1	
(54) Titulo: PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DEL ACIDO PIRAZOL CARBOXILICO	

Reivindicación(es):

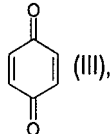
1. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I



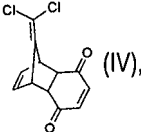
donde el proceso comprende
a) reaccionar el compuesto de la fórmula II



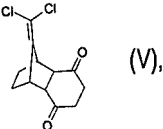
en presencia de un catalizador, en un solvente orgánico adecuado, con el compuesto de la fórmula III



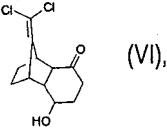
hasta obtener el compuesto de la fórmula IV



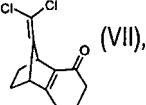
b) hidrogenar el compuesto de la fórmula IV en presencia de un catalizador metálico, hasta obtener el compuesto de la fórmula V



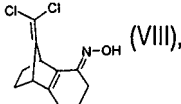
c) reducir el compuesto de la fórmula V en presencia de un agente reductor, hasta lograr el compuesto de la fórmula VI



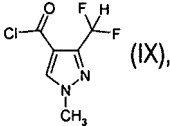
d) deshidratar el compuesto de la fórmula VI en presencia de un ácido, hasta obtener el compuesto de la fórmula VII



e) reaccionar el compuesto de la fórmula VII con hidroxilamina, hasta lograr el compuesto de la fórmula VIII



y
f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII, en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con el compuesto de la fórmula IX



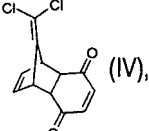
o
ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso del compuesto de la fórmula IX.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso comprende

f) acilar el oxígeno de oxima del compuesto de la fórmula VIII en presencia de un solvente y un agente acilante, y finalmente, reaccionar el producto obtenido con un compuesto de la fórmula IX .

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho proceso comprende ff) reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un exceso de 2 a 3 equivalentes del compuesto de la fórmula IX

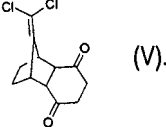
4. El compuesto de la fórmula IV



an.

y sus isómeros.

5. El compuesto de la fórmula V:



y sus isómeros. ...



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



ADMISION A

No. 12-019264- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 14:14:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐