



Industria y Comercio

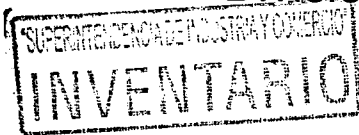
SUPERINTENDENCIA



CSA125564

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-73860

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL
ACIDO 2-AMINO-5-CIANOBENZOICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO WILMINGTON, DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA BERNIER

22. BOGOTÁ, D.C., Junio 18, 2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DUMAS, Donald, J.; CASALNUOVO, Albert, Loren

Dirección: 407 Baynard Boulevard, Wilmington, DE 19803, US; 208 Dakota Avenue, Wilmington, DE 19803, US

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/087151

Fecha 17.12.2008

Publicación Internacional No. WO/2009/085816

Fecha 09.07.2009

6

Título (54)

PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-CIANOBENZOICO

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 253/14, C07C 255/58, C07D 231/16

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19.12.2007

(31) Número de Solicitud

61/008,458

9

Comprobante de pago No.

10-46,251 - 10-21,683 - 10-32,076- 10-46,218

Fecha 18-06-2010

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

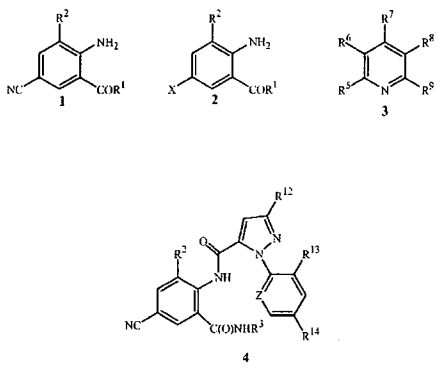
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ 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: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ
FIRMA: [Signature]
C.C. 79.143.366 de Usagden T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3
2010/011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,251

FECHA : JUNIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
-------------	-----------	-------	--------	----------	------------	----------

EAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			46215	08/06/2010	86,670,000.00
------------------	----------------	--	--	-------	------------	---------------

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN

554,000.00

TOTAL : \$

554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800



No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 21,683

FECHA : MARZO 18 DE 2010

2010/007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	326948333	18/03/2010	71,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 9,000.00

SON: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80



No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 32,076
FECHA : ABRIL 23 DE 2010

2010/009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95152901	23/04/2010	52,922,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 70,000.00

SON: SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/01/1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,218
FECHA : JUNIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAXER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			46215	08/06/2010	36,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
TOTAL :			\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07C 253/14, C07C 255/58, C07D 231/16

(71) Solicitante(s) **E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY**

(72) Inventor(es) DUMAS, Donald, J.; CASALNUOVO, Albert, Loren

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
61/008,458

(32)

Fecha
19.12.2007

(33) **País**
US

(85) Fecha inicio fase nacional: 19-07-2010

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 09.07.2009

Fecha de presentación de la solicitud: 17.12.2008

N° publicación: WO/2009/085816

No. de solicitud PCT/US2008/087151

(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-CIANOBENZOICO

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional : C07C 253/14, C07C 255/58, C07D 231/16

(71) Solicitante(s) **E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY**

(72) Inventor(es) DUMAS, Donald, J.; CASALNUOVO, Albert, Loren

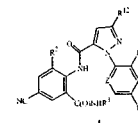
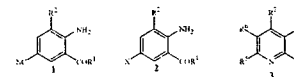
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad _____ (31) **No. Prioridad** 32) **Fecha** (33) **País**
61/008,458 19.12.2007 US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-07-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17.12.2008
No. de solicitud PCT/US2008/087151

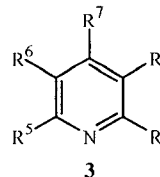
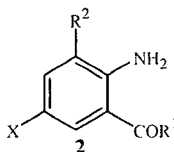
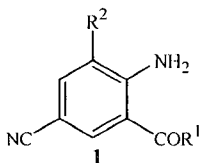
(87) Publicación internacional:
Fecha: 09.07.2009
No. Publicación: WO/2009/085816



(54) Titulo:

PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-CIANO BENZOICO

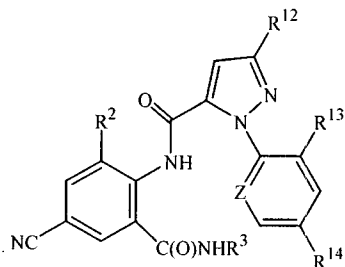
(57) La presente invención describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1; el método comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2 con un reactivo de cianuro de metal, un reactivo de sal de cobre (I), un reactivo de sal de yoduro y por lo menos un compuesto de la Fórmula 3



CONTINUA AL RESPALDO ...

en donde R¹ es NHR³ o OR⁴; R² es CH₃ o Cl; R³ es H, alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilciclopropilo; R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄; X es Br o Cl; y R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se ajustan a lo definido en la descripción.

También se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4, en donde R¹², R¹³, R¹⁴ y Z se ajustan a lo definido en la descripción, usar un compuesto de la Fórmula 1, en donde el compuesto de la Fórmula 1 se prepara de acuerdo con el método descrito anteriormente o se usa un compuesto de la Fórmula 1 preparado de acuerdo con el método descrito anteriormente.



4

Nota: Foto de Etéreo por pollan

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 July 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/085816 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 253/14 (2006.01) C07C 255/58 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/087151

(22) International Filing Date:

17 December 2008 (17.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/008,458 19 December 2007 (19.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY** [US/US]; 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUMAS, Donald, J.** [US/US]; 407 Baynard Boulevard, Wilmington, DE 19803 (US). **CASALNUOVO, Albert, Loren** [US/US]; 208 Dakota Avenue, Wilmington, DE 19803 (US).

(74) Agent: **HEISER, David, E.**; E. I. du Pont de Nemours and Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

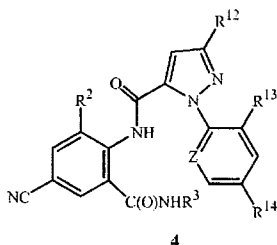
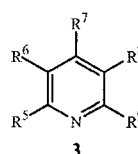
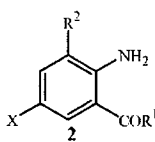
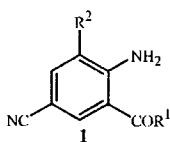
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-AMINO-5-CYANO BENZOIC ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 comprising contacting a compound of Formula 2 with a metal cyanide reagent, a copper(I) salt reagent, an iodide salt reagent and at least one compound of Formula 3 wherein R₁ is (NHR₃ or OR₄; R₂ is CH₃ or Cl; R₃ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl; R₄ is H or C₁-C₄ alkyl; X is Br or Cl; and R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ are as defined in the disclosure. Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 4 wherein R₁₂, R₁₃, R₁₄ and Z are as defined in the disclosure, using a compound of Formula 1 characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method disclosed above or using a compound of Formula 1 prepared by the method disclosed above.

WO 2009/085816 A1

TITLE

PROCESS FOR PREPARING 2-AMINO-5-CYANOBENZOIC ACID DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention pertains to a method for the preparation of 3-substituted
5 2-amino-5-cyanobenzoic acids and derivatives.

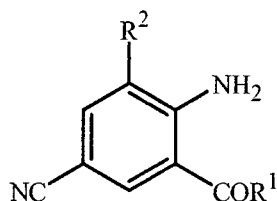
BACKGROUND OF THE INVENTION

Preparation of certain 2-amino-5-cyanobenzoic acids and their utility as intermediates
for preparing corresponding insecticidal cyanoanthranilic diamides has been disclosed (see
e.g., Scheme 9 in PCT Patent Publication WO 2004/067528; Scheme 9 and Example 2,
10 Step A in PCT Patent Publication WO 2006/068669; and Scheme 15 and Example 6, Step B
in PCT Patent Publication WO 2006/062978).

However, the need continues for new or improved methods suitable for rapidly and
economically providing 2-amino-5-cyanobenzoic acids and derivatives.

SUMMARY OF THE INVENTION

15 The present invention is directed to a method for preparing a compound of Formula 1



1

wherein

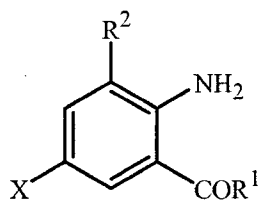
R¹ is NHR³ or OR⁴;

R² is CH₃ or Cl;

20 R³ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or
methylcyclopropyl; and

R⁴ is H or C₁-C₄ alkyl;

comprising contacting (1) a compound of Formula 2

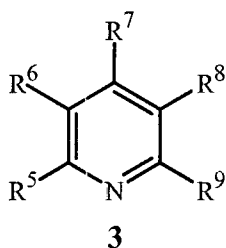


2

2

wherein X is Br or Cl;

with (2) a metal cyanide reagent, (3) a copper(I) salt reagent, (4) an iodide salt reagent and (5) at least one compound of Formula 3



5 wherein

each R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ is independently H, C₁-C₁₂ alkyl, C₁-C₆ alkoxy or NR¹⁰R¹¹;

each R¹⁰ and R¹¹ is independently H or C₁-C₆ alkyl; or

a pair of R¹⁰ and R¹¹ attached to the same nitrogen are taken together as

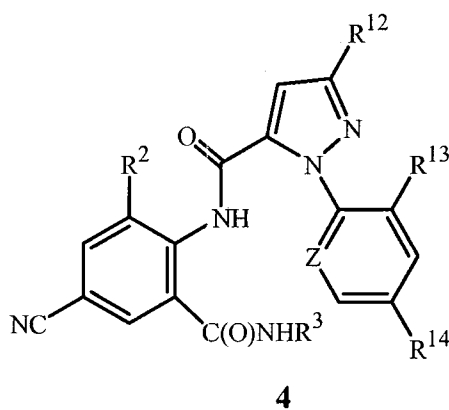
10 -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-,
-CH₂CH₂N(R¹⁶)CH₂CH₂- or -CH₂CH₂S(O)_nCH₂CH₂-, each optionally
substituted with up to 4 substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl;

each R¹⁶ is independently H or C₁-C₁₂ alkyl; and

each n is independently 0, 1 or 2;

15 provided that when X is Cl, then R² is methyl.

This invention also provides a method for preparing a compound of Formula 4



wherein

R² is CH₃ or Cl;

20 R³ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or
methylcyclopropyl;

Z is CR¹⁵ or N;

R¹² is Cl, Br, CF₃, OCF₂H or OCH₂CF₃;

R¹³ is F, Cl or Br;

25 R¹⁴ is H, F or Cl; and

R¹⁵ is H, F, Cl or Br;

using a compound of Formula 1. The method is characterized by (a) preparing the compound of Formula 1 from the compound of Formula 2 by the method disclosed above, or (b) using as said compound of Formula 1 a compound of Formula 1 prepared by the method disclosed above.

Further related aspects of the present invention pertain to combinations of the aforescribed methods, including a method for preparing a compound of Formula 4 comprising preparing a compound of Formula 1 from a compound of Formula 2 as described above, and then preparing the compound of Formula 4 using the compound of Formula 1.

DETAILS OF THE INVENTION

As used herein, the terms “comprises,” “comprising,” “includes,” “including,” “has,” “having” or any other variation thereof, are intended to cover a non-exclusive inclusion. For example, a composition, process, method, article, or apparatus that comprises a list of elements is not necessarily limited to only those elements but may include other elements not expressly listed or inherent to such composition, process, method, article, or apparatus. Further, unless expressly stated to the contrary, “or” refers to an inclusive or and not to an exclusive or. For example, a condition A or B is satisfied by any one of the following: A is true (or present) and B is false (or not present), A is false (or not present) and B is true (or present), and both A and B are true (or present).

Also, the indefinite articles “a” and “an” preceding an element or component of the invention are intended to be nonrestrictive regarding the number of instances (i.e. occurrences) of the element or component. Therefore “a” or “an” should be read to include one or at least one, and the singular word form of the element or component also includes the plural unless the number is obviously meant to be singular.

In the above recitations, the term “alkyl”, used either alone or in compound words such as “haloalkyl” includes straight-chain or branched alkyl, such as, methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, or the different butyl, pentyl or hexyl isomers.

The term “cyclopropylcyclopropyl,” denotes cyclopropyl substitution on another cyclopropyl ring. Examples of “cyclopropylcyclopropyl,” include 1,1'-bicyclopropyl-1-yl, 1,1'-bicyclopropyl-2-yl and the different *cis*- and *trans*-cyclopropylcyclopropyl isomers such as (1*R*,2*S*)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl and (1*R*,2*R*)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl.

“Alkoxy” includes, for example, methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy, pentoxy and hexyloxy isomers.

The term “halogen”, either alone or in compound words such as “haloalkyl”, includes fluorine, chlorine, bromine or iodine. Furthermore, when used in compound words such as “haloalkyl”, said alkyl may be partially or fully substituted with halogen atoms which may be the same or different. Examples of “haloalkyl” include F₃C, ClCH₂, CF₃CH₂ and CF₃CCl₂.

In the present invention, ratios are generally recited as single numbers, which are relative to the number 1; for example, a ratio of 4 means 4 : 1.

As used herein, the term "cyanide equivalent" when referring to a compound comprising one or more cyanide groups, relates to the number of cyanide ions (CN⁻) per mole of the cyanide-containing compound. For example, a hexacyanoferrate(II) reagent has
5 six cyanide ions per mole; therefore, if the cyanide equivalent ratio of a hexacyanoferrate(II) reagent relative to another reagent is 1 : 1, then the mole ratio would be 0.167 : 1.

As used herein, the term "ligand" refers to an organic molecule comprising at least one pair of electrons available for coordination with a metal atom (in this case a copper atom).
10 Ligands in general can be neutral or charged, and can be unidentate, bidentate or higher.

Carbon-based radical refers to a monovalent molecular component comprising a carbon atom that connects the radical to the remainder of the chemical structure through a single bond. Carbon-based radicals can optionally comprise saturated, unsaturated and aromatic groups, chains, rings and ring systems, and heteroatoms. Although carbon-based
15 radicals are not subject to any particular limit in size, in the context of the present invention they typically comprise 1 to 16 carbon atoms and 0 to 3 heteroatoms. Of note are carbon-based radicals selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₂ haloalkyl and phenyl optionally substituted with 1-3 substituents selected from C₁-C₃ alkyl, halogen and nitro.

The method of the present invention involves reagent (2) (i.e. a metal cyanide reagent),
20 reagent (3) (i.e. a copper(I) salt reagent), and reagent (4) (i.e. an iodide salt reagent). Reagent (2) is alternatively and equivalently described as at least one metal cyanide, because a metal cyanide reagent contains one or more metal cyanides. Reagent (3) is alternatively and equivalently described as at least one copper(I) salt, because a copper(I) salt reagent contains one or more copper(I) salts. Reagent (4) is alternatively and equivalently described
25 as at least one iodide salt, because an iodide salt reagent contains one or more iodide salts. Furthermore the number of moles of a metal cyanide reagent refers to the number of moles of cyanide contained in the reagent. The number of moles of a copper(I) salt reagent refers to the number of moles of copper(I) contained in the reagent. The number of moles of an iodide salt reagent refers to the number of moles of iodide contained in the reagent.

As referred to in the present disclosure, the term "carboxylic acid" means an organic chemical compound comprising at least one carboxylic acid functional group (i.e. -C(O)OH). The term "carboxylic acid" does not include the compound carbonic acid (i.e. HOC(O)OH). Carboxylic acids include, for example, formic acid, acetic acid, propionic acid, chloroacetic acid, benzoic acid, maleic acid, and citric acid. The term "effective pK_a" refers to the pK_a
35 of the carboxylic acid functional group, or if the compound has more than one carboxylic acid functional group, "effective pK_a" refers to the pK_a of the most acidic carboxylic acid functional group. As referred to herein, the "effective pH" of a nonaqueous substance or mixture, such as a reaction mixture, is determined by mixing an aliquot of the substance or

mixture with about 5 to 20 volumes of water and then measuring the pH of the resulting aqueous mixture (e.g., with a pH meter). As referred to herein, a "substantially anhydrous" substance means the substance contains no more than about 1% water by weight. The chemical name "isatoic anhydride" is another name corresponding to the current Chemical Abstracts name "2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione".

Embodiments of the present invention include:

Embodiment A1. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 1 comprising contacting reagent (1) (i.e. a compound of Formula 2) with reagent (2) (i.e. a metal cyanide reagent), reagent (3) (i.e. a copper(I) salt reagent), reagent (4) (i.e. an iodide salt reagent) and reagent (5) (i.e. at least one compound of Formula 3).

Embodiment A2. The method of Embodiment A1 wherein R^1 is NHR^3 .

Embodiment A3. The method of Embodiment A1 or A2 wherein R^3 is C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl.

Embodiment A4. The method of Embodiment A3 wherein R^3 is C_1 - C_4 alkyl or cyclopropylmethyl.

Embodiment A4a. The method of Embodiment A4 wherein R^3 is methyl.

Embodiment A5. The method of any one of Embodiments A1 through A4a wherein R^2 is methyl.

Embodiment A6. The method of any one of Embodiments A1 through A5 wherein X is Br.

Embodiment A7. The method of any one of Embodiments A1 through A6 wherein reagent (2) comprises one or more compounds selected from the group consisting of alkali metal cyanides and alkali metal hexacyanoferrates(II).

Embodiment A8. The method of Embodiment A7 wherein reagent (2) comprises at one or more compounds selected from the group consisting of sodium cyanide, potassium cyanide, potassium hexacyanoferrate(II) and sodium hexacyanoferrate(II).

Embodiment A9. The method of Embodiment A8 wherein reagent (2) comprises at one or more compounds selected from the group consisting of sodium cyanide, potassium cyanide and potassium hexacyanoferrate(II).

Embodiment A10. The method of Embodiment A9 wherein reagent (2) comprises sodium cyanide or potassium hexacyanoferrate(II).

Embodiment A11. The method of Embodiment A10 wherein reagent (2) comprises sodium cyanide.

Embodiment A12. The method of any one of Embodiments A1 through A11 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.

Embodiment A13. The method of Embodiment A12 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.15.

Embodiment A14. The method of any one of Embodiments A1 through A13 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 2.1.

Embodiment A15. The method of Embodiment A14 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.7.

5 Embodiment A16. The method of Embodiment A15 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.5.

Embodiment A17. The method of Embodiment A16 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.4.

10 Embodiment A17a. The method of Embodiment A17 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.25.

Embodiment A18. The method of any one of Embodiments A1 through A17 wherein each R⁵ and R⁹ is independently H or C₁-C₄ alkyl.

Embodiment A19. The method of Embodiment A18 wherein each R⁵ and R⁹ is independently H or methyl.

15 Embodiment A20. The method of any one of Embodiments A1 through A19 wherein each R⁶ and R⁸ is independently H or C₁-C₄ alkyl.

Embodiment A21. The method of Embodiment A20 wherein each R⁶ and R⁸ is independently H or methyl.

20 Embodiment A22. The method of any one of Embodiments A1 through A21 wherein R⁷ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or NR¹⁰R¹¹.

Embodiment A23. The method of Embodiment A22 wherein R⁷ is C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or NR¹⁰R¹¹.

Embodiment A24. The method of Embodiment A23 wherein R⁷ is methyl or methoxy.

25 Embodiment A24a. The method of Embodiment A24 wherein R⁷ is methyl.

Embodiment A25. The method of any one of Embodiments A1 through A24a wherein each R¹⁰ and R¹¹ is independently C₁-C₄ alkyl or a pair of R¹⁰ and R¹¹ are taken together as -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

30 Embodiment A25a. The method of Embodiment 25 wherein each R¹⁰ and R¹¹ is methyl.

Embodiment A26. The method of any one of Embodiments A1 through A22 wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 3-methylpyridine (also known as 3-picoline), 4-methylpyridine (also known as 4-picoline), 4-ethylpyridine, 4-(1,1-dimethylethyl)pyridine (also known as 4-*tert*-butylpyridine), 3,4-dimethylpyridine (also known as 3,4-lutidine), 3,5-dimethylpyridine (also known as 3,5-lutidine), 4-methoxypyridine, *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine (also known as 4-(dimethylamino)pyridine), *N,N*-diethyl-4-pyridinamine (also known as 4-

(diethylamino)pyridine), 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine (also known as 4-pyrrolidinopyridine) and 4-(4-pyridinyl)morpholine (also known as 4-morpholinopyridine).

Embodiment A26a. The method of Embodiment A26 wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 4-methylpyridine (also known as 4-picoline), 4-ethylpyridine, *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine (also known as 4-(dimethylamino)pyridine), *N,N*-diethyl-4-pyridinamine (also known as 4-(diethylamino)pyridine), 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine (also known as 4-pyrrolidinopyridine) and 4-(4-pyridinyl)morpholine (also known as 4-morpholinopyridine).

Embodiment A27. The method of Embodiment A26a wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 4-picoline, 3-picoline, 3,4-lutidine, 3,5-lutidine and *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine.

Embodiment A27a. The method of Embodiment A27 wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 4-picoline and *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine.

Embodiment A28. The method of Embodiment A27a wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting 4-picoline, 3-picoline, 3,4-lutidine and 3,5-lutidine.

Embodiment A29. The method of Embodiment A28 wherein reagent (5) comprises 4-picoline.

Embodiment A30. The method of any one of Embodiments A1 through A29 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is at least about 1.

Embodiment A30a. The method of any one of Embodiment A30 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is at least about 1.2.

Embodiment A31. The method of Embodiment A30a wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 2.

Embodiment A32. The method of Embodiment A31 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 2.4.

Embodiment A33. The method of Embodiment A32 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 3.

Embodiment A34. The method of Embodiment A33 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 4.

Embodiment A35. The method of any one of Embodiments A1 through A34 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is not larger than about 10.

Embodiment A36. The method of Embodiment A35 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 6.

Embodiment A37. The method of Embodiment A36 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 5.7.

Embodiment A38. The method of Embodiment A37 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 5.

Embodiment A39. The method of any one of Embodiments A1 through A38 wherein the mole ratio of reagent (3) (based on copper(I) content) to reagent (1) is at least about 0.01.

5 Embodiment A40. The method of Embodiment A39 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.1.

Embodiment A41. The method of Embodiment A40 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.15.

10 Embodiment A41a. The method of Embodiment A40 wherein when X is Cl then the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.3.

Embodiment A42. The method of any one of Embodiments A1 through A41a wherein the mole ratio of reagent (3) (based on copper(I) content) to reagent (1) is less than about 1.

15 Embodiment A43. The method of any one of Embodiments A1 through A42 wherein the mole ratio of reagent (3) (based on copper(I) content) to reagent (1) is not larger than about 0.99.

Embodiment A44. The method of Embodiment A43 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.5.

Embodiment A45. The method of Embodiment A44 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.4.

20 Embodiment A46. The method of Embodiment A45 wherein when X is Br then the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.3.

Embodiment A47. The method of Embodiment A46 wherein when X is Br then the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.25.

25 Embodiment A48. The method of Embodiment A47 wherein when X is Br then the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.2.

Embodiment A49. The method of any one of Embodiments A1 through A48 wherein the mole ratio of reagent (4) (based on the iodide content) to reagent (1) is at least about 0.001.

30 Embodiment A50. The method of Embodiment A49 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.01.

Embodiment A50a. The method of Embodiment A50 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.1.

Embodiment A51. The method of Embodiment A50a wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.15.

35 Embodiment A52. The method of any one of Embodiments A1 through A51 wherein the mole ratio of reagent (4) (based on the iodide content) to reagent (1) is less than about 1.

Embodiment A52a. The method of any one of Embodiments A1 through A52 wherein the mole ratio of reagent (4) (based on the iodide content) to reagent (1) is not larger than about 0.99.

Embodiment A53. The method of Embodiment A52a wherein the mole ratio of
5 reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.5.

Embodiment A54. The method of Embodiment A53 wherein mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.4.

Embodiment A55. The method of Embodiment A54 wherein mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.3.

10 Embodiment A56. The method of Embodiment A55 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.25.

Embodiment A57. The method of Embodiment A56 wherein mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.2.

Embodiment A58. The method of any one of Embodiments A1 through A57 wherein
15 reagent (3) and reagent (4) comprise copper(I) iodide.

Embodiment A59. The method of any one of Embodiments A1 through A58 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted in the presence of a suitable organic solvent.

Embodiment A59a. The method of any one of Embodiments A1 through A59 wherein
20 reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted in the presence of a suitable organic solvent wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is between about 1:1 and about 1:3.

Embodiment A60. The method of any one of Embodiments A1 through A59a wherein
25 reagent (1) is contacted with a suitable organic solvent to form a mixture, and then reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are sequentially added to the mixture.

Embodiment A61. The method of any one of Embodiments A59 through A60 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of halogenated and nonhalogenated aliphatic and aromatic hydrocarbons.

Embodiment A62. The method of Embodiment A61 wherein the suitable organic
30 solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, chlorobenzene, methoxybenzene (also known as anisole), 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene (also known as mesitylene), ethylbenzene, (1-methylethyl)benzene (also known as cumene), C₁-C₃ alkyl-substituted naphthalenes (e.g., 1-methylnaphthalene, 2-methylnaphthalene, 1,5-dimethylnaphthalene, 2,6-dimethylnaphthalene and 1,3-
35 dimethylnaphthalene), ShellSol A100 (mixture of C₉-C₁₀ aromatic hydrocarbons) and ShellSol A150 (mixture of C₁₀-C₁₁ aromatic hydrocarbons).

Embodiment A63. The method of Embodiment A62 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes,

toluene, anisole, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene, 1-methylnaphthalene, ShellSol A100 (aromatic C₉-C₁₀ hydrocarbon solvent) and ShellSol A150 (aromatic C₁₀-C₁₁ hydrocarbon solvent).

5 Embodiment A63a. The method of Embodiment A62 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, chlorobenzene, anisole, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene, ethylbenzene, cumene and 1-methylnaphthalene.

10 Embodiment A63b. The method of Embodiment A63a wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, anisole, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene and 1-methylnaphthalene.

 Embodiment A63c. The method of Embodiment A63b wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene and anisole.

15 Embodiment A64. The method of Embodiment A63 wherein and the suitable organic solvent comprises 1-methylnaphthalene or anisole.

 Embodiment A66. The method of any one of Embodiments A59 through A65 wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is at least about 1.5 mL/g.

20 Embodiment A67. The method of Embodiment A66 wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is at least about 2 mL/g.

 Embodiment A68. The method of Embodiment A67 wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is at least about 3 mL/g.

25 Embodiment A69. The method of any one of Embodiments A59 through A68 wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is not larger than about 10 mL/g.

 Embodiment A69a. The method of Embodiment A69 wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is not larger than about 5 mL/g.

 Embodiment A70. The method of Embodiment A69a wherein the ratio of the volume of the suitable solvent to the weight of reagent (1) is not larger than about 4 mL/g.

30 Embodiment A71. The method of any one of Embodiments A1 through A70 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted in the presence of a suitable organic solvent to form a mixture, the pressure above the mixture is increased above atmospheric pressure and the temperature of the mixture is increased above the normal boiling point of the solvent (i.e. boiling point at 100 kPa pressure).

35 Embodiment A71a. The method of Embodiment A71 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes, toluene or anisole.

Embodiment A72. The method of any one of Embodiments A1 through A71a wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature not greater than about 200 °C.

Embodiment A73. The method of Embodiment A72 wherein reagent (1), reagent (2),
5 reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature not greater than about 180 °C.

Embodiment A74. The method of Embodiment A73 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature not greater than about 170 °C.

10 Embodiment A75. The method of Embodiment A74 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature not greater than about 160 °C.

Embodiment A76. The method of any one of Embodiments A1 through A75 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable
15 organic solvent at a temperature greater than about 115 °C.

Embodiment A77. The method of Embodiment A76 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature greater than about 145 °C.

Embodiment A78. The method of Embodiment A77 wherein reagent (1), reagent (2),
20 reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature greater than about 155 °C.

Embodiment A79. The method of Embodiment A1 wherein X is Br and the compound of Formula 1 is prepared as a solid, comprising contacting reagent (1) with a suitable organic solvent to form a mixture, and then sequentially adding reagent (2), reagent (3), reagent (4)
25 and reagent (5) to the mixture, maintaining the temperature of the mixture between about 145 and 180 °C for about 6 to about 12 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C, adding water to the mixture, optionally adding a copper-coordinating agent to the mixture, optionally stirring for about 1 to about 2 h, and then recovering a compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

30 Embodiment A80. The method of Embodiment A1 wherein X is Cl and the compound of Formula 1 is prepared as a solid, comprising contacting reagent (1) with a suitable organic solvent to form a mixture, and then sequentially adding reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) to the mixture, maintaining the temperature of the mixture between about 160 and 200 °C for about 6 to about 24 h, cooling the mixture to about 0 to 50 °C, adding
35 water to the mixture, optionally adding a copper-coordinating agent to the mixture, optionally stirring for about 1 to about 2 h, and then recovering a compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

Embodiment B1. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 4 using a compound of Formula 1 prepared from a compound of Formula 2.

Embodiment B2. The method of Embodiment B1 wherein the compound of Formula 1
5 is prepared from a compound of Formula 2 by the method of any one of Embodiments A1 through A80.

Embodiment B3. The method of Embodiment B1 or B2 wherein Z is N.

Embodiment B4. The method of Embodiment B1 or B2 wherein Z is CH.

Embodiment B5. The method of any one of Embodiments B1 through B4 wherein R¹²
10 is Br.

Embodiment B6. The method of any one of Embodiments B1 through B5 wherein R¹³
is Cl.

Embodiment B7. The method of any one of Embodiments B1 through B6 wherein R¹⁴
is H.

Embodiment B8. The method of any one of Embodiments A1 through A80 or B1
15 through B7 wherein the compound of Formula 1 is 2-amino-5-cyano-N,3-dimethylbenzamide.

Embodiment C1. A method described in the Summary of the Invention or any one of
Embodiments A1 through A80 or B1 through B8 wherein each R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ is
20 independently H, C₁-C₁₂ alkyl or NR¹⁰R¹¹, unless a narrower definition is specified.

Embodiment C2. The method described in the Summary of the Invention or any one
of Embodiments A1 through A80, B1 through B8 or C1 wherein reagent (2) is a metal
cyanide reagent, reagent (3) is a copper(I) salt reagent and reagent (4) is an iodide salt
reagent, unless a narrower definition is specified.

Embodiment C2. The method described in the Summary of the Invention or any one
25 of Embodiments A1 through A80, B1 through B8 or C1 through C2 wherein a pair of R¹⁰
and R¹¹ are taken together as -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂- or
-CH₂CH₂OCH₂CH₂-, each optionally substituted with up to 4 substituents independently
selected from C₁-C₄ alkyl, unless a narrower definition is specified.

30 Embodiments of this invention can be combined in any manner. Of note is the method
of any one of Embodiments A1-A79 or B1-B8 wherein X is Br. Also of note is the method
of any one of Embodiments A1-A5, A7-A78, A80 or B1-B8 wherein X is Cl.

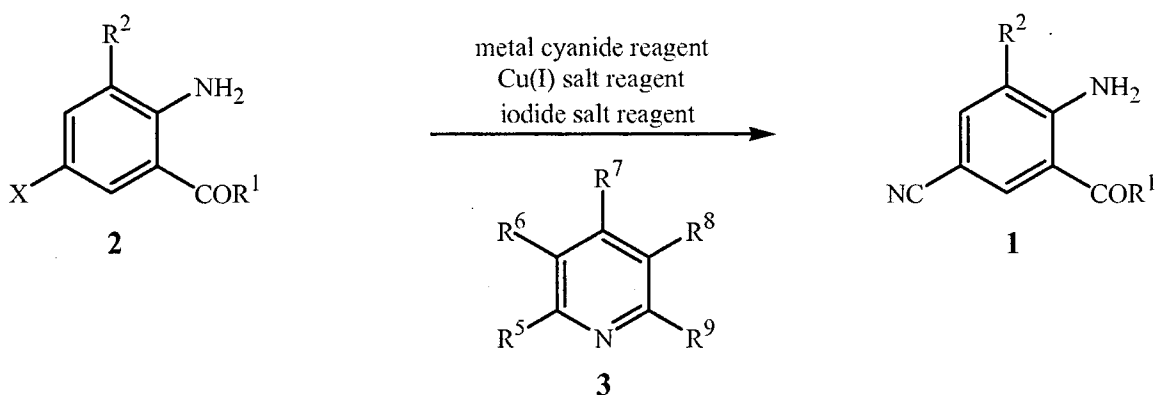
Also of interest is a method for preparing a compound of Formula 1 from a compound
of Formula 2 by the method disclosed above using a compound of Formula 3 wherein R⁵
35 and R⁶ or R⁶ and R⁷ are taken together as -CH=CH-CH=CH-.

In the following Schemes 1-8 the definitions of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹,
R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, X and Z in the compounds of Formulae 1 through 10 are as
defined above in the Summary of the Invention and description of Embodiments unless

otherwise indicated. Formulae **1a**, **1b** and **1c** are subsets of Formula **1**. Formula **2a** is a subset of Formula **2**.

As shown in Scheme 1, in a method of the present invention a compound of Formula **1** is prepared by contacting a compound of Formula **2** with at least one metal cyanide (i.e. a metal cyanide reagent), at least one copper(I) salt (i.e. a copper(I) salt reagent), at least one iodide salt (i.e. an iodide salt reagent) and at least one compound of Formula **3**.

Scheme 1



In the present method the metal cyanide reagent particularly comprises at least one compound selected from the group consisting of alkali metal cyanides and alkali metal hexacyanoferrates(II). Suitable alkali metal cyanides include compounds of the formula M^1CN wherein M^1 is an alkali metal such as sodium or potassium. Suitable alkali metal hexacyanoferrates(II) include, for example, potassium hexacyanoferrate(II) and sodium hexacyanoferrate(II), both of which are commercially available at low cost, are non-toxic, easy to handle, and have six cyanide ions available for transfer to compounds of Formula **2**. Highest yields of Formula **1** compounds are usually achieved when using a metal cyanide reagent comprising sodium cyanide. Typically the cyanide equivalent ratio of the metal cyanide reagent relative to the compound of Formula **2** is from about 1 to about 1.5, and more typically from about 1.15 to about 1.25. However, the use of larger amounts of the metal cyanide reagent can be advantageous for removing copper during isolation of compounds of Formula **1**. Alkali metal cyanides such as sodium cyanide are particularly useful as copper-coordinating agents for facilitating the removal of copper during isolation of compounds of Formula **1**. When additional amounts of a metal cyanide reagent comprising an alkali metal cyanide (e.g., sodium cyanide) are included in the reaction mixture to facilitate later removal of copper, the total equivalent ratio (i.e. an amount sufficient for both the cyanation step and removal of copper) of metal cyanide reagent relative to the compound of Formula **2** is typically from about 1.4 to about 2.1 or even higher. When using an alkali metal cyanide it may be beneficial to reduce the particle size of the alkali metal cyanide by standard means, such as grinding or milling, before adding the alkyl metal cyanide to the reaction mixture, although the benefit is influenced by the reaction

conditions. Typically an alkali metal cyanide that has been ground or milled is particularly advantageous when using only a stoichiometric amount or slightly more of the alkali metal cyanide. In contrast, when an alkali metal cyanide is used in large excess, such as an amount sufficient for not only the cyanation step but also later removal of copper from the reaction mixture (i.e. about 1.4 to 2.1 relative to Formula 2), grinding or milling the alkali metal cyanide may provide little benefit or even inferior results compared to using the alkali metal cyanide not ground or milled before addition to the reaction mixture.

In the method of Scheme 1, the copper(I) salt reagent is believed to act as a source of a chemical species which catalyzes the conversion of Formula 2 compounds to Formula 1.

Suitable copper(I) salt reagents comprise one or more compounds selected from the group consisting of copper(I) salts, such as copper(I) iodide, copper(I) bromide, copper(I) chloride, copper(I) cyanide and copper(I) triflate ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$). The mole ratio of the copper(I) salt reagent (based on Cu(I)) to the compound of Formula 2 is from about 0.01 to about 1, and typically from about 0.1 to about 0.99, and more typically from about 0.1 to about 0.4.

When X is Br, optimal results are typically obtained from mole ratios from about 0.1 to about 0.3 of the copper(I) salt reagent to the compound of Formula 2. Because compounds of Formula 2 wherein X is Cl are generally less reactive than corresponding compounds of Formula 2 in the reaction of Scheme 1, greater amounts of copper(I) are typically used to promote the reaction when X is Cl. Therefore when X is Cl, mole ratios from about 0.3 to about 0.4 of the copper(I) salt reagent to the compound of Formula 2 are typically used.

Without being bound by any particular theory, it is believed under the conditions of the present method a 5-(bromo or chloro) derivative of Formula 2 is at least partially converted to the corresponding 5-iodo derivative in the presence of an iodide salt. Suitable iodide salt reagents comprise one or more compounds selected from the group consisting of quaternary ammonium, alkali and alkaline earth metal iodide salts such as copper(I) iodide, sodium iodide, potassium iodide, zinc iodide, lithium iodide, calcium iodide, tetrabutylammonium iodide and tetramethylammonium iodide. The mole ratio of the iodide salt to the compound of Formula 2 is from about 0.001 to about 1, and typically from about 0.01 to about 0.4, and more typically from about 0.1 to about 0.4.

In the method of Scheme 1 highest yields of Formula 1 compounds with optimal reaction rates are often obtained when copper(I) iodide (CuI) is used as the source of the copper(I) salt reagent and the iodide salt reagent. When copper(I) iodide (CuI) is used in the present method typically the mole ratio is from about 0.1 to about 0.4 relative to the compound of Formula 2. In some cases it can be beneficial to use copper(I) iodide in combination with another iodide salt reagent, such as sodium iodide, potassium iodide, zinc iodide, tetrabutylammonium iodide or tetramethylammonium iodide. The usefulness of combining copper(I) iodide with another iodide salt reagent depends on the specific reaction conditions and substrate. Typically optimal yields of Formula 1 compounds can be obtained

from the present process simply by using copper(I) iodide as the only source of iodide salt reagent.

Compounds of Formula 3 act as ligands in the method of Scheme 1. Both mono- and polydentate chelating ligands comprising an amine-type binding site(s) can be used. These ligands have been found to accelerate the rate of conversion of compounds of Formula 2 to Formula 1. Not being bound by any particular theory, it is believed the ligands facilitate the reaction by increasing the solubility, reactivity and/or stability of the active copper(I) catalytic species via the formation of a copper-ligand complex. Formula 3 compounds including pyridine and a wide variety pyridine-substituted derivatives are useful as ligands in the present method. Typically ligands of Formula 3 include compounds wherein R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ are independently H or C₁-C₄ alkyl, such as of pyridine, 3-methylpyridine (also known as 3-picoline), 4-methylpyridine (also known as 4-picoline), 4-ethylpyridine, 4-(1,1-dimethylethyl)pyridine (also known as 4-*tert*-butylpyridine), 3,4-dimethylpyridine (also known as 3,4-lutidine), 3,5-dimethylpyridine (also known as 3,5-lutidine), 4-methoxypyridine, *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine (also known as 4-(dimethylamino)pyridine), *N,N*-diethyl-4-pyridinamine (also known as 4-(diethylamino)pyridine), 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine (also known as 4-pyrrolidinopyridine), 4-(4-pyridinyl)morpholine (also known as 4-morpholinopyridine), and mixtures thereof. In the method of Scheme 1 typically the highest yields of Formula 1 compounds and the most favorable reaction rates are achieved with the use of one or more of the following commercially available ligands: pyridine, 4-picoline, 3-picoline, 3,4-lutidine, 3,5-lutidine and 4-(dimethylamino)pyridine; more typical is the use of 4-picoline, 3,4-lutidine and 3,5-lutidine, and most typical is the use of 4-picoline. The mole ratio of Formula 3 compounds to the copper(I) salt reagent is typically from about 1 to about 10. As mole ratios greater than 1 can often accelerate the reaction while ratios above 6 generally offer little additional benefit while increasing cost, the ratio is preferably from about 1 to about 6. Ligand compounds of Formula 3 which are liquids having boiling points consistent with the reaction of Scheme 1 (e.g., pyridine) can often be used to form the reaction solvent as well as serving as the ligand. Typically the reaction solvent contains mostly organic solvents other than compounds of Formula 3. However, when the reaction solvent contains substantial amounts of one or more ligand compounds of Formula 3, the ligand is generally in correspondingly large stoichiometric excess relative to the copper(I) salt reagent.

The reaction of Scheme 1 is typically conducted in a suitable organic solvent. A variety of solvents can be used to form the suitable solvent for this method. Typically, the method is most satisfactorily conducted using solvents in which compounds of Formula 2 are preferably completely or at least substantially soluble and the metal cyanide reagent has a low solubility in the volume of solvents used and at reaction temperatures. Although the suitable organic solvent for the reaction of Scheme 1 can comprise or even consist

essentially of one or more ligand compounds of Formula 3, typically the reaction solvent comprises one or more organic solvents other than the compounds of Formula 3 and, at most, the compounds of Formula 3 are minor (i.e. in total less than about 20% by weight) components of the reaction solvent. Examples of suitable solvents include halogenated and nonhalogenated aliphatic and aromatic hydrocarbons such as xylenes, toluene, chlorobenzene, methoxybenzene (also known as anisole), 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene (also known as mesitylene), ethylbenzene, (1-methylethyl)benzene (also known as cumene), C₁-C₃ alkyl-substituted naphthalenes (e.g., 1-methylnaphthalene, 2-methylnaphthalene, 1,5-dimethylnaphthalene, 2,6-dimethylnaphthalene and 1,3-dimethylnaphthalene) and aromatic solvent mixtures which are sold, for example, by Shell Chemical under the trade name ShellSol, in particular ShellSol A100 (mixture of C₉-C₁₀ aromatic hydrocarbons) and ShellSol A150 (mixture of C₁₀-C₁₁ aromatic hydrocarbons), including mixtures of the foregoing solvents. The method is most satisfactorily conducted using a solvent that allows for reaction temperatures between about 155 and 180 °C. This can be accomplished by using a solvent with a normal boiling point (i.e. boiling point at 100 kPa pressure) within or above this range or by operating at elevated pressure with a lower boiling solvent such as anisole, xylenes or toluene. The solvents anisole, xylenes or toluene are useful solvents as high yields of Formula 1 compounds are typically obtained when using these solvents, particularly when the present method is run at elevated pressure. The volume of the organic solvent relative to the weight of the compound of Formula 2 is typically between about 1.5 mL/g and about 10 mL/g. Amounts of solvent greater than 1.5 mL/g can facilitate stirring the reaction mixture, but larger amounts of solvent can slow the reaction as well as increase cost; therefore typically the volume of solvent to the weight of the compound Formula 2 is between about 2 mL/g and about 5 mL/g, and more typically between about 2 mL/g and 4mL/g.

In the present method, the order in which the reactants are combined is not critical to the outcome of the reaction. One order of combination, for example, involves combining the compound of Formula 2 with the suitable organic solvent to form a mixture, and then sequentially adding the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and at least one compound of Formula 3 to the mixture. Alternatively, in some cases it is advantageous to dissolve at least one compound of Formula 3 and the copper(I) salt reagent in the suitable organic solvent and add this solution to a mixture comprising the compound of Formula 2, metal cyanide reagent, iodide salt reagent and suitable organic solvent. For this mode of addition, typically the suitable organic solvent (i.e. solvent compound or mixture of solvent compounds) used to dissolve the compound(s) of Formula 3 and copper(I) salt reagent is the same suitable organic solvent used to form the mixture comprising the compound of Formula 2, the metal cyanide reagent and the iodide salt reagent. A variety of other orders of addition are also useful for the present method.

The method of Scheme 1 is preferably conducted in an oxygen-free environment, although this is not essential for the successful outcome of the reaction. Reducing the presence of atmospheric oxygen in the reaction vessel prior to and during the addition of the reagents and maintaining an oxygen-free environment during the course of the reaction has been found to be advantageous. Standard techniques for obtaining an oxygen-free environment can be used including, for example, evacuating the reaction vessel using a vacuum pump and then repressurizing to atmospheric pressure with an inert gas (e.g., nitrogen or argon). This method can be repeated two or more times to further reduce the oxygen present in the reaction vessel. Alternatively, the reaction vessel can be purged with an inert gas and then a positive pressure of inert gas can be maintained throughout the reaction.

The reaction of Scheme 1 according to the present method is typically conducted at temperatures between about 115 and 200 °C and more typically between about 145 and 180 °C. Temperatures between about 155 and 170 °C often achieve the highest product yield and purity with the most favorable reaction rates; for example, in most cases compounds of Formula 1 are obtained in greater than 95% yields in about 6 to about 12 h.

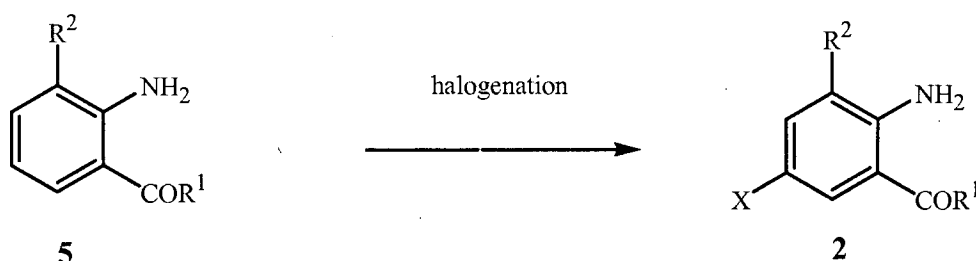
The product of Formula 1 can be isolated by standard techniques known in the art, including filtration, extraction, evaporation and crystallization. For example, the reaction medium can be diluted with about 2 to 8 parts by weight of water relative to the compound of Formula 2 to dissolve inorganic salts that are present in the reaction medium. As the compounds of Formula 1 are typically solids at ambient temperature and generally sparingly soluble in the reaction solvent, they are most easily isolated by filtration, followed by washing with water and optionally an organic solvent (e.g., xylenes or toluene). If the compounds of Formula 1 are soluble in the reaction solvent, they are most conveniently isolated by diluting the reaction medium with water to dissolve inorganic salts, then separating the organic phase, optionally followed by washing with water, to remove residual amounts of salts and/or metal cyanides, and then removing of the solvent by distillation or evaporation at reduced pressure. In some cases it may be advantageous to add a water-soluble copper-coordinating agent to optimize the removal of copper prior to isolating compounds of Formula 1. Useful copper-coordinating agents include, for example, 2,2'-thiodiethanol, ethylenediamine, *N,N*-dimethylethylenediamine and alkali metal cyanides. As discussed above, particularly useful for the removal of copper are alkali metal cyanides, such as sodium cyanide. If an alkali metal cyanide (e.g., sodium cyanide) is used in the present method as a copper-coordinating agent typically about 0.4 to about 0.6 moles relative to the compounds of Formula 2 is useful for reducing the amount of residual copper in compounds of Formula 1. This amount of sodium cyanide can be added when the metal cyanide reagent is added (i.e. during the cyanation reaction as discussed above) or at the completion of the reaction and prior to isolating compounds of Formula 1. For the first

mode of addition the alkali metal cyanide is added in anhydrous form and for the second it is added either in anhydrous form or as an aqueous solution. Compounds of Formula 1 can be further purified by recrystallization from an appropriate organic solvent. Examples of appropriate solvents include alcohols, such as methanol. The method of Scheme 1 is illustrated in Examples 1-11 below. Example 3 illustrates the method of Scheme 1 including the treatment of the reaction mixture with an aqueous sodium cyanide solution prior to isolation of the compound of Formula 1.

The features of the present method provide an efficient means using inexpensive reagents to produce 3-substituted 2-amino-5-cyanobenzoic acid derivatives of Formula 1 in high yields (typically 95% or greater based on the moles of Formula 2 compound used) in 6 to 12 h. Of particular note is that the present method can be used to provide remarkably high yields of the compounds of Formula 1 in excellent purity even though these compounds as well as the starting compounds of Formula 2 contain amino substituents and in some cases amide substituents that can potentially participate in side reactions.

Starting compounds of Formula 2 can be made by a number of methods known in the art. As shown in Scheme 2, according to one method compounds of Formula 2 can be prepared by halogenation of a compound of Formula 5 using a variety of reagents known in the literature including bromine, chlorine, sulfuryl chloride, *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS) and halogenating reagents such as mixtures comprising hydrogen peroxide and a hydrogen halide. For leading references describing these methods, see PCT Patent Publications WO 1998/16503 (Scheme 4 and Example 132), WO 2006/068669 (Scheme 11), WO 2003/015519 (Scheme 4 and Example 1, Step A) and WO 2006/062978 (Scheme 15; Example 4, Step B and Example 5, Step B).

Scheme 2

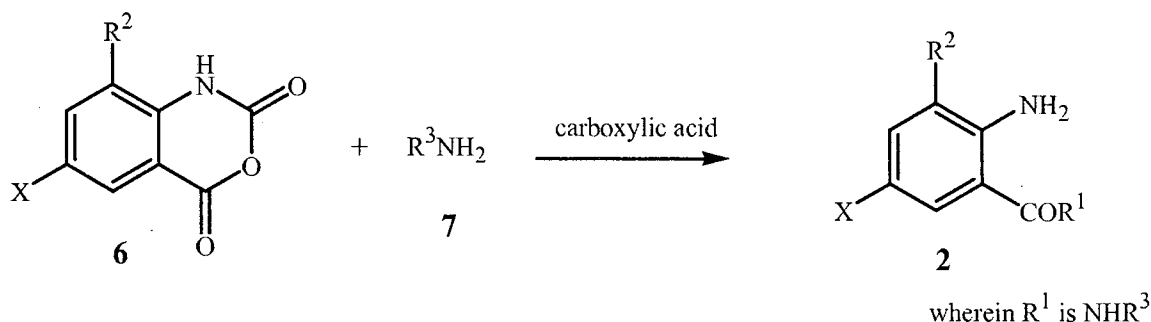


Another method for preparing compounds of Formula 2 wherein X is Br and R¹ is NHR³ involves bromination of compounds of Formula 5 by treatment with a gas containing bromine, as illustrated by the procedure of Reference Example 1 (Reference Example 1 is also found in PCT Patent Publication WO 2008/082502).

Compounds of Formula 2 wherein R¹ is NHR³ can also be prepared by contacting an isoic anhydride of Formula 6 with an alkyl amine of Formula 7 in the presence of a carboxylic acid as illustrated in Scheme 3.

19

Scheme 3



As amines such as the compound of Formula 7 are bases, in the absence of the carboxylic acid, the mixture of the compounds of Formulae 6 and 7 would be basic (i.e. effective pH > 7). The carboxylic acid acts as a buffer to reduce the effective pH of the reaction mixture. A wide variety of carboxylic acids are useful, as the only requirement is for at least one carboxylic acid group to impart acidity. Other functional groups can be present, and more than one carboxylic acid group can be present on the carboxylic acid molecule. Typically the carboxylic acid has an effective pK_a in the range of about 2 to about 5. Carboxylic acids include, for example, formic acid, acetic acid, propionic acid, chloroacetic acid, benzoic acid, phthalic acid, maleic acid, tartaric acid and citric acid. For reason of cost, inexpensive carboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid and benzoic acid are preferred. Acetic acid, which is commercially available at low cost in its anhydrous form (known as "glacial acetic acid") is particularly preferred.

The combination of the carboxylic acid with the basic amine of Formula 7 forms an amine salt of the carboxylic acid. This amine salt can be preformed before addition of the isatoic anhydride compound of Formula 6, or the amine salt can be generated *in situ* by metering the amine of Formula 7 into a mixture of the compound of Formula 6 and the carboxylic acid. For either mode of addition, maintaining the effective pH of the mixture during the reaction between about 3 and about 7 is generally optimal.

As the effective pH of the mixture results from the buffering effect of the carboxylic acid in combination with the amine of Formula 7, the effective pH can be adjusted according to the effective pK_a of the carboxylic acid by adjusting the molar ratio of carboxylic acid to the amine of Formula 7. Typically the molar amounts of the amine of Formula 7 to carboxylic acid are in the range from about 0.8 to about 3. More particularly, when the mode of combination involves metering the amine of Formula 7 into a mixture of the isatoic anhydride compound of Formula 6 and carboxylic acid, the molar ratio of Formula 7 amine to carboxylic acid is preferably from about 0.95 to about 3. When the mode of combination involves forming the amine salt before addition of the compound of Formula 6 the molar ratio of Formula 7 amine to carboxylic acid is preferably from about 0.8 to about 1.05; as long as a nearly equimolar ratio (e.g., about 0.95 to about 1.05) of Formula 7 amine to carboxylic acid is used, the amine salt thus formed is typically used in a ratio of about 1.1 to

about 5 molar equivalents relative to the compound of Formula 6. For optimal conversions, the molar ratio of amine of Formula 7 to isatoic anhydride compound of Formula 6 should be at least 1.0, although the molar ratio is preferred to be from about 1.1 to about 1.5 for reasons of efficiency and of economy, regardless of how the components are mixed. The molar amount of amine of Formula 7 relative to compound of Formula 6 can be substantially greater than 1.5, particularly when a nearly equimolar ratio (e.g., about 0.95 to about 1.05) of amine to acid is used.

Highest product yield and purity is achieved when the reaction medium is substantially anhydrous. The reaction medium is thus typically formed from substantially anhydrous compounds of Formulae 6 and 7 and carboxylic acid. Preferably the reaction medium and forming materials contain about 5% or less, more preferably about 1% or less, and most preferably about 0.1% water or less (by weight). If the carboxylic acid is acetic acid, it is preferably in the form of glacial acetic acid.

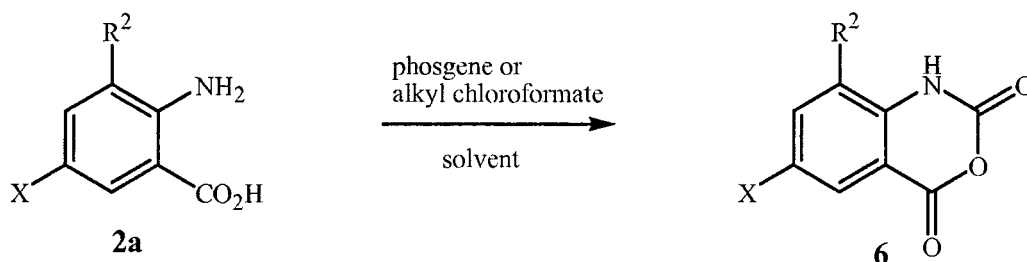
The reaction of Scheme 3 is typically conducted in a liquid phase. In many cases the reaction can be carried out without solvent other than the compounds of Formulae 2, 6 and 7 and the carboxylic acid. But a preferred procedure involves use of a solvent that can suspend and at least partially dissolve the reactants. Preferred solvents are those which are non-reactive with the reaction components and have a dielectric constant of about 5 or greater, such as alkyl nitriles, esters, ethers, or ketones. Preferably the solvent should be substantially anhydrous to facilitate achieving a substantially anhydrous reaction medium. The weight ratio of solvent to the compound of Formula 6 is typically from about 1 to about 20, and preferably about 5 for reasons of efficiency and economy.

Carbon dioxide forms as a byproduct of the reaction of Scheme 3. Most of the carbon dioxide formed evolves from the reaction medium as a gas. The addition of the compound of Formula 6 into reaction medium containing the amine of Formula 7 or the addition of the amine of Formula 7 into the reaction medium containing the compound of Formula 6 is preferably conducted at such a rate and temperature as to facilitate controlling the evolution of carbon dioxide. The temperature of the reaction medium is typically between about 5 and 75 °C, more typically between about 35 and 55 °C.

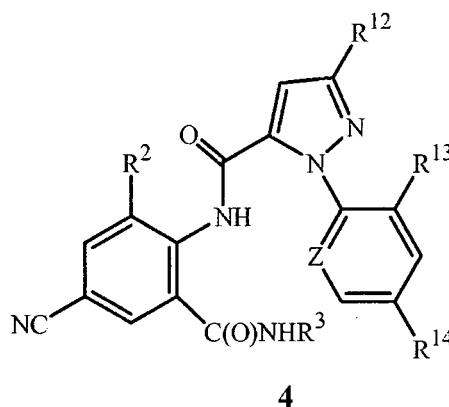
The product of Formula 2 can be isolated by standard techniques known in the art, including pH adjustment, extraction, evaporation, crystallization and chromatography. For example, the reaction medium can be diluted with about 3 to 15 parts by weight of water relative to the starting compound of Formula 6, the pH can be optionally adjusted with either acid or base to optimize the removal of either acidic or basic impurities, the water phase can be optionally separated, and most of the organic solvent can be removed by distillation or evaporation at reduced pressure. As the compounds of Formula 2 are typically crystalline solids at ambient temperature, they are generally most easily isolated by filtration, optionally followed by washing with water and then drying.

As shown in Scheme 4, isatoic anhydrides of Formula 6 can be prepared from anthranilic acids of Formula 2a (Formula 2 wherein R¹ is OR⁴ and R⁴ is H) via a cyclization reaction involving treatment of the anthranilic acids with phosgene or a phosgene equivalent such as triphosgene or an alkyl chloroformate (e.g., methyl chloroformate) in a suitable solvent such as toluene or tetrahydrofuran. The method is described in PCT Patent Publication WO 2006/068669, including a specific example relevant to Scheme 4. Also see Coppola, *Synthesis* **1980**, 505 and Fabis et al., *Tetrahedron* **1998**, 10789.

Scheme 4



In another aspect of the present invention, compounds of the Formula 1 prepared by the method of Scheme 1 are useful as intermediates for preparing compounds of Formula 4. Compounds of Formula 4 are useful as insecticides, as described, for example in PCT Patent Publications WO 2003/015518 and WO 2006/055922.



wherein

R² is CH₃ or Cl;

R³ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;

Z is CR¹⁵ or N;

R¹² is Cl, Br, CF₃, OCF₂H or OCH₂CF₃;

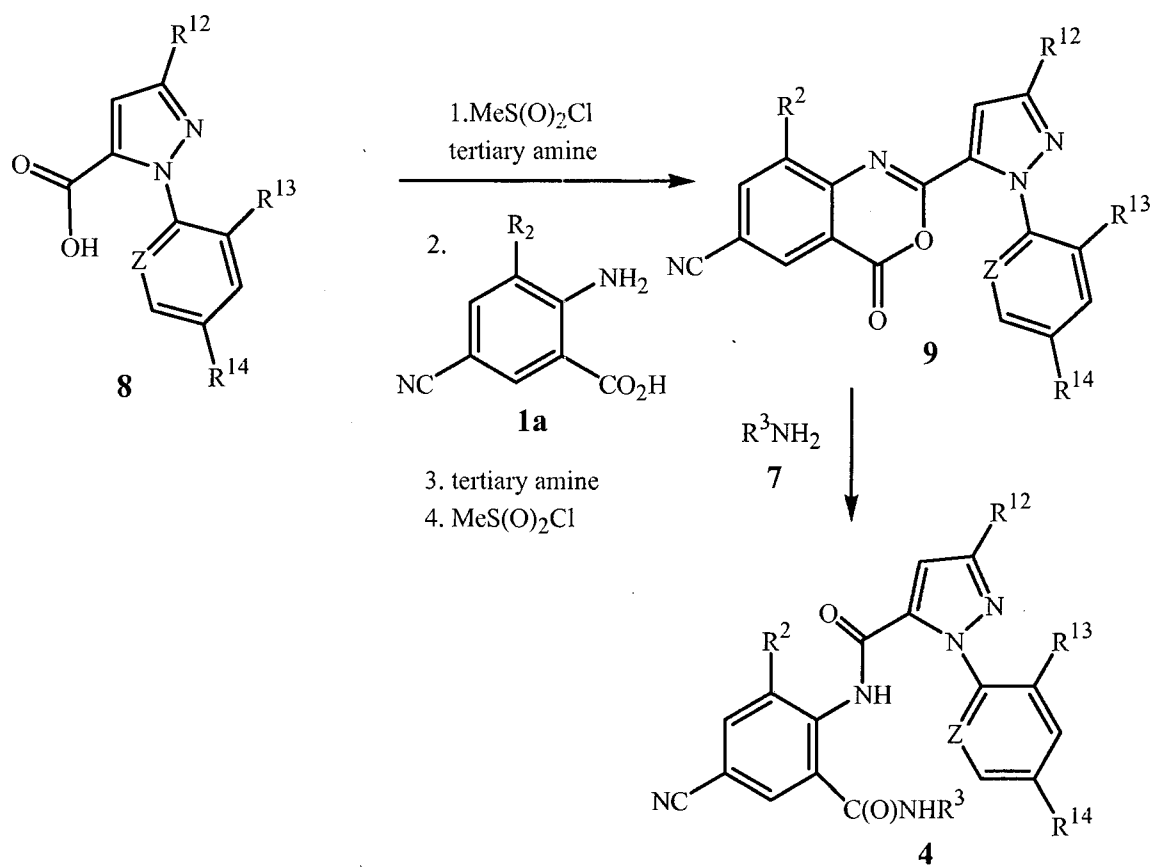
R¹³ is F, Cl or Br;

R¹⁴ is H, F or Cl; and

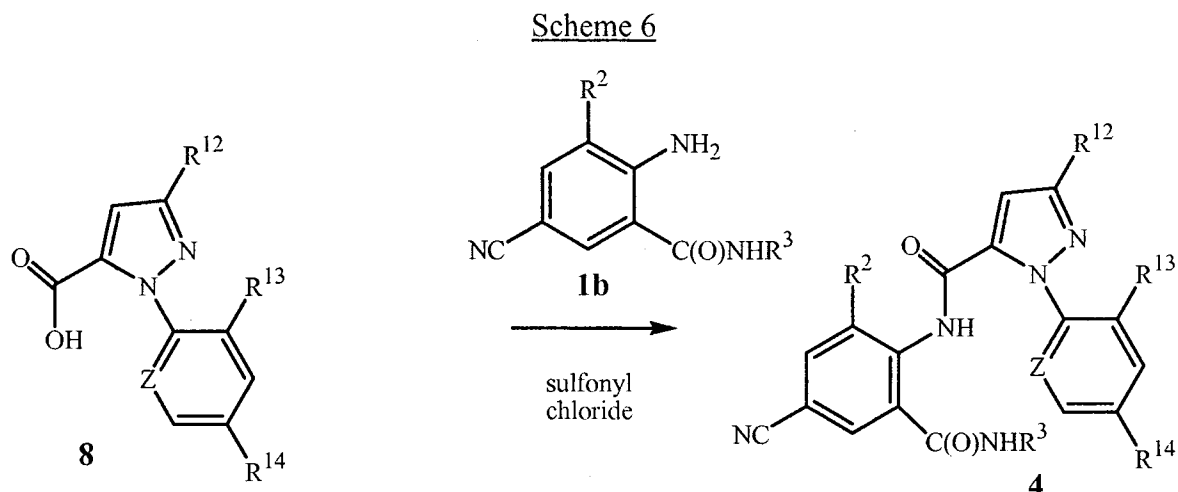
R¹⁵ is H, F, Cl or Br;

A variety of routes are possible for the preparation of a compound of Formula 4 from a compound of Formula 1. As outlined in Scheme 5, one such method involves the coupling of a compound of Formula 1a (Formula 1 wherein R¹ is OR⁴ and R⁴ is H) with a pyrazole-5-carboxylic acid of Formula 8, resulting in a cyanobenzoxazinone of Formula 9. Subsequent reaction of the cyanobenzoxazinone with an amine of Formula 7 provides a compound of Formula 4. Conditions for the first step involve sequential addition of methanesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine such as triethylamine or pyridine to a pyrazole of Formula 8, followed by the addition of a compound of Formula 1a, followed by a second addition of tertiary amine and methanesulfonyl chloride. The reaction can be run neat or in a variety of suitable solvents including tetrahydrofuran, diethyl ether, dioxane, toluene, dichloromethane or chloroform with optimum temperatures ranging from room temperature to the reflux temperature of the solvent. The second step, reaction of benzoxazinones with amines to produce anthranilamides, is well documented in the chemical literature. For a general review of benzoxazinone chemistry see Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 2095–2103 and references cited within, and G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 563–588. Also see PCT Patent Publication WO 2004/067528, which teaches the general method shown in Scheme 5, including experimental examples relevant to Scheme 5.

Scheme 5



Another method of preparing compounds of Formula 4 is shown in Scheme 6. In this method a compound of Formula 4 is prepared by combining a compound of Formula 1b (Formula 1 wherein R¹ is NHR³), a pyrazole of Formula 8 and sulfonyl chloride according to the general method taught in PCT Patent Publication WO 2006/062978, which is hereby incorporated herein in its entirety by reference.



As described in WO 2006/062978, a variety of reaction conditions are possible for this transformation. Typically a sulfonyl chloride is added to a mixture of the compounds of Formulae 1b and 8 in the presence of a solvent and a base. Sulfonyl chlorides are generally of the formula RS(O)₂Cl wherein R is a carbon-based radical. Usually for this method R is C₁–C₄ alkyl, C₁–C₂ haloalkyl, or phenyl optionally substituted with 1–3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁–C₃ alkyl and nitro. Commercially available sulfonyl chlorides include methanesulfonyl chloride (R is CH₃), propanesulfonyl chloride (R is (CH₂)₂CH₃), benzenesulfonyl chloride (R is phenyl), and *p*-toluenesulfonyl chloride (R is 4-methylphenyl). Methanesulfonyl chloride is of note for reasons of lower cost, ease of addition and/or less waste. At least one molar equivalent of the sulfonyl chloride per mole of the compound of Formula 8 is stoichiometrically needed for complete conversion. Typically the molar ratio of sulfonyl chloride to the compound of Formula 8 is no more than about 2.5, more typically no more than about 1.4.

The compound of Formula 4 is formed when the starting compounds of Formulae 1b, 8 and the sulfonyl chloride are contacted with each other in a combined liquid phase, in which each is at least partially soluble. Since the starting materials of Formulae 1b and 8 are typically solids at ordinary ambient temperatures, the method is most satisfactorily conducted using a solvent in which the starting compounds have significant solubility. Thus typically the method is conducted in a liquid phase comprising a solvent. In some cases the carboxylic acid of Formula 8 may have only slight solubility, but its salt with added base may have more solubility in the solvent. Suitable solvents for this method include nitriles such as acetonitrile and propionitrile; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, and butyl

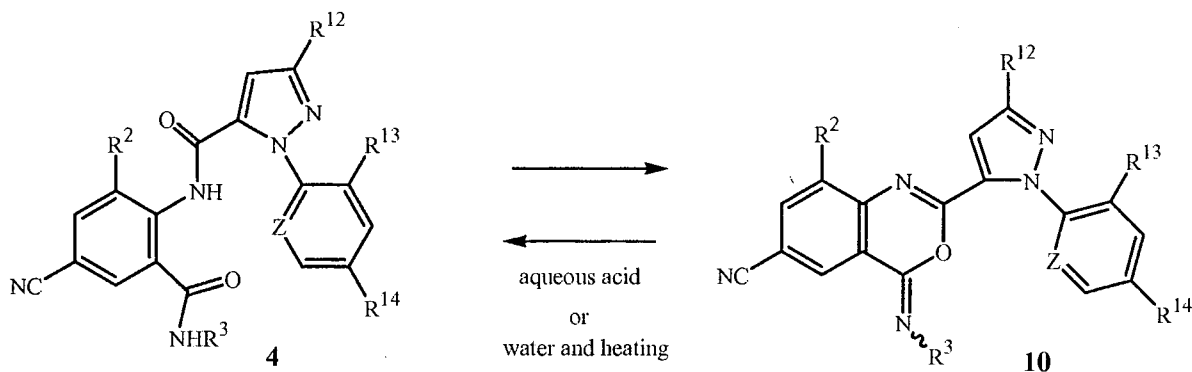
acetate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone (MEK), and methyl butyl ketone; haloalkanes such as dichloromethane and trichloromethane; ethers such as ethyl ether, methyl *tert*-butyl ether, tetrahydrofuran (THF), and *p*-dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, chlorobenzene, and dichlorobenzene; tertiary amines such as trialkylamines, dialkylanilines, and optionally substituted pyridines; and mixtures of the foregoing. Solvents of note include acetonitrile, propionitrile, ethyl acetate, acetone, MEK, dichloromethane, methyl *tert*-butyl ether, THF, *p*-dioxane, toluene, and chlorobenzene. Of particular note as the solvent is acetonitrile, as it often provides products in superior yield and/or purity.

As the reaction of the present method generates hydrogen chloride as a byproduct, which would otherwise bind to basic centers on the compounds of Formulae **1b**, **4** and **8**, the method is most satisfactorily conducted in the presence of at least one added base. The base can also facilitate constructive interaction of the carboxylic acid with the sulfonyl chloride compound and the anthranilamide. Reaction of an added base with the carboxylic acid of Formula **8** forms a salt, which may have greater solubility than the carboxylic acid in the reaction medium. Although the base may be added at the same time, in alternation, or even after the addition of the sulfonyl chloride, the base is typically added before the addition of the sulfonyl chloride. Some solvents such as tertiary amines also serve as bases, and when these are used as solvents they will be in large stoichiometric excess as bases. When the base is not used as the solvent the nominal mole ratio of the base to the sulfonyl chloride is typically from about 2.0 to about 2.2, and is preferably from about 2.1 to about 2.2. Preferred bases are tertiary amines, including substituted pyridines. More preferred bases include 2-picoline, 3-picoline, 2,6-lutidine, and pyridine. Of particular note as the base is 3-picoline, as its salts with carboxylic acids of Formula **8** are often highly soluble in solvents such as acetonitrile.

The compounds of Formula **4** can be isolated from the reaction mixtures by methods known to those skilled in the art, including crystallization, filtration and extraction. As disclosed in WO 2006/062978, in some cases under the coupling reaction conditions of Scheme 6 compounds of Formula **4** can partially cyclize to form iminobenzoxazine derivatives of Formula **10**, as shown below in Scheme 7.

25

Scheme 7



As discussed in WO 2006/062978, in these cases it is often advantageous to convert the iminobenzoxazine compounds of Formula **10** back to the amides of Formula **4** prior to isolation. This conversion can be accomplished by treatment of the reaction mixture with an aqueous acid solution (e.g., aqueous hydrochloric acid); or by isolating the mixture of Formula **10** and Formula **4** compounds, and then treating the mixture with an aqueous acid solution, optionally in the presence of a suitable organic solvent (e.g., acetonitrile). WO 2006/062978 discloses specific examples relevant to the method of Scheme 6, including examples illustrating treatment of the reaction mixture with an aqueous acid solution prior to isolating compounds of Formula **4**.

Alternatively, compounds of Formula **10** can be converted back to compounds of Formula **4** prior to isolation by contacting the reaction mixture with water and heating. Typically, the conversion of Formula **10** compounds to Formula **4** compounds can be achieved by adding between about 2 to 6 parts by weight of water relative to the weight of the starting compound of Formula **1** and then heating to between about 45 and about 65 °C. The conversion of the compound of Formula **10** to the compound of Formula **4** is usually complete in 1 h or less. Reference Example 2 below illustrates the method of Scheme 6 including the treatment of the reaction mixture with water and heating prior to isolating the compound of Formula **4**.

Pyrazole-5-carboxylic acids of Formula **8** can be prepared from 5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylates by treatment with a halogenating agent to give 3-halo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylates, which can subsequently be treated with an oxidizing agent to provide esters of Formula **8**. The esters can then be converted to the acids (i.e. Formula **8**). Halogenating agents that can be used include, for example, phosphorus oxyhalides, phosphorus trihalides, phosphorus pentahalides, thionyl chloride, dihalotrialkylphosphoranes, dihalodiphenylphosphoranes, oxalyl chloride and phosgene. The oxidizing agents can be, for example, hydrogen peroxide, organic peroxides, potassium persulfate, sodium persulfate, ammonium persulfate, potassium monopersulfate (e.g., Oxone®) or potassium permanganate. See PCT Patent Publications WO 2003/016283, WO 2004/087689 and WO 2004/011453 for a description of the halogenation and oxidation

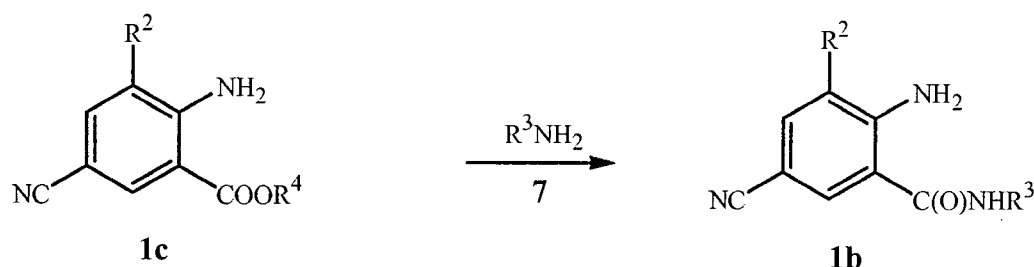
methods, and a procedure for preparing the starting 5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylates. To convert the esters to carboxylic acids a variety of methods reported in the chemical literature can be used, including nucleophilic cleavage under anhydrous conditions or hydrolysis involving the use of either acids or bases (see T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224-269 for a review of methods). Base-catalyzed hydrolytic methods are preferred to prepare the carboxylic acids of Formula 8 from the corresponding esters. Suitable bases include alkali metal hydroxides (such as lithium, sodium, or potassium hydroxides). For example, the esters can be dissolved in a mixture of water and alcohol such as methanol. Upon treatment with sodium hydroxide or potassium hydroxide, the esters saponify to provide the sodium or potassium salt of the carboxylic acid. Acidification with a strong acid, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, gives the carboxylic acids. PCT Patent Publication WO 2003/016283 provides a relevant experimental example illustrating the base-catalyzed hydrolysis method for the conversion of an ester to an acid.

Alternatively, pyrazole-5-carboxylic acids of Formula 8 can be prepared from 4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-5-carboxylates via an acid-catalyzed dehydration reaction to give esters, which can then be converted to acids of Formula 8. Typical reaction conditions involve treatment of 4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-5-carboxylates with an acid, for example, sulfuric acid, in an organic solvent, such as acetic acid, at temperatures between about 0 and 100 °C. The method is described PCT Patent Publication WO 2003/016282. Conversion of the esters to acids can be done using the methods described above. Also, WO 2003/016282 provides a relevant experimental example for the conversion of an ester to an acid.

Anthranilic amides of Formula 1b can also be prepared from the corresponding acids or esters of Formula 1c (Formula 1 wherein R¹ is OR⁴) wherein R⁴ is H or C₁-C₄ alkyl as shown below in Scheme 8. Forming amides from carboxylic acids typically involves addition of a coupling agent (e.g., silicon tetrachloride, or alternatively dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide often in the presence of 1-hydroxy-benzotriazole). Preparation of anthranilic amides from anthranilic acids is disclosed in M. J. Kornet, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1992**, 29(1), 103-5; PCT Publication WO 01/66519-A2; T. Asano et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14(9), 2299-2302; H. L. Birch et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15(23), 5335-5339; and D. Kim et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15(8), 2129-2134. Also T. Asano et al. reports preparation of an anthranilic amide from an anthranilic acid through an *N*-protected aniline intermediate or through a 4*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (isatoic anhydride) intermediate. Forming amides from esters often involves heating the ester with the appropriate amine in a polar solvent such as ethylene glycol. A procedure useful for conversion of anthranilic esters to anthranilic

amides is described in PCT Patent Publication WO 2006/062978. Also, E. B. Skibo et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45(25), 5543–5555 discloses preparation of an anthranilic amide from the corresponding anthranilic ester using sodium cyanide catalyst.

Scheme 8



The methods of Schemes 5 and 6 are illustrative of just two of many methods for converting a compound of Formula 1 to the carboxamide compound of Formula 4. A wide variety of general methods known in the art for preparing carboxamides from carboxylic acids and amines. For a general review, see M. North, *Contemporary Org. Synth.* **1995**, 2, 269–287. Particular methods include contacting a compound of Formula 1b with a compound of Formula 8 in the presence of a dehydrating coupling agent such as 1,1'-carbonyldiimidazole, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride or benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, or a polymer-bound analogous reagent such as polymer-bound dicyclohexylcarbodiimide, typically in an inert solvent such as dichloromethane or *N,N*-dimethylformamide, as is generally disclosed in PCT Patent Publication WO 2003/15518. Also disclosed in WO 2003/15518 is a method of preparing an acyl chloride counterpart of the compound of Formula 8, such as by contact with thionyl chloride or oxalyl chloride in the presence of a catalytic amount of *N,N*-dimethylformamide, and then contacting the derived acyl chloride with the compound of Formula 1b in the presence of an acid scavenger, such as an amine base (e.g., triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine, pyridine, and polymer-supported analogs) or a hydroxide or carbonate (e.g., NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), typically in an inert solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, ethyl ether or dichloromethane. The product compounds of Formula 4 can be isolated from the reaction mixtures by methods known to those skilled in the art, including crystallization, filtration, and extraction.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever. Steps in the following Examples illustrate a procedure for each step in an overall synthetic transformation, and the starting material for each step may not have necessarily been prepared by a particular preparative run whose procedure is described in other Examples or Steps. As used in the following Examples, the term “oxygen-free” refers

to a solvent or reagent in which atmospheric oxygen was removed before use by distilling in an inert atmosphere in the presence of calcium hydride. In Examples 8 and 9 the reaction mixtures were analyzed by reversed phase HPLC (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8, manufactured by Agilent Technologies, 5 μ m, 4.6 mm $\times$ 75 mm). The solvent system was solvent A: water with 0.1% by volume trifluoroacetic acid, and solvent B: acetonitrile with 0.1% by volume trifluoroacetic acid (gradient started at 0 minutes with 95% solvent A and 5% solvent B, and solvent B was increased to 95% over 8 minutes, flow was 1 mL/minute). In Example 11 the reaction mixture was analyzed by reversed phase HPLC (HP Zorbax® SB-Phenyl, manufactured by Agilent Technologies, 3.5 μ m, 4.6 mm $\times$ 15 cm). The solvent system was solvent A: water with the pH adjusted to 3.0 by the addition of phosphoric acid, and solvent B: acetonitrile (gradient started at 0 minutes with 83% solvent A and 17% solvent B, and solvent B was increased to 95% over 15 minutes, flow was 1.5 mL/minute). ^1H NMR and ^{31}P NMR spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane and phosphoric acid, respectively; s means singlet, d means doublet, m means multiplet, br s means broad singlet and br d means broad doublet.

REFERENCE EXAMPLE 1

Preparation of 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (a compound of Formula 2)

A 1000-mL flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser and Teflon® fluoropolymer tubing (1/16" (0.16) cm I.D. $\times$ 1/8" (0.32 cm) O.D.) (positioned such that the end of the tubing was submerged below the surface of the reaction mixture) was charged with acetic acid (226 mL). A solution of aqueous sodium hydroxide (50%, 25 g) in water (85 g) was added over 15 minutes, and then 2-amino-*N*,3-dimethylbenzamide (50 g, 0.305 mol) (see PCT Patent Publication WO 2006/062978 for a method of preparation) was added and the mixture was heated at 55 °C. A two-necked 200-mL flask fitted on one neck with a Teflon® tubing dip tube was charged with liquid bromine (50.1 g), and the other neck was connected to the Teflon® tubing on the 1000-mL flask. Nitrogen gas was then flowed through the dip tube below the surface of the liquid bromine at a rate of about 0.012 m³ (0.4 cu ft) per h for 2.5 h, during which time all of the bromine evaporated and the bromine vapor entrained in the nitrogen gas flowed out of the two-necked 200-mL flask and entered the reaction mixture through the Teflon® tubing. The reaction temperature was held at about 55 °C during the bromine vapor addition and for 30 minutes thereafter, and then cooled to 45 °C and stirred overnight. A solution of aqueous sodium hydroxide (50%, 52 g) in water (88 mL) was added to the reaction mixture at a rate of 0.8 mL/minute. After about 10% of the total volume of the sodium hydroxide solution had been added, the addition was stopped and the reaction mixture was stirred for 1 h at 45 °C. After 1 h the remaining sodium hydroxide solution was added at a rate of 0.8 mL/minute. After the addition was complete, the reaction was stirred for 30 minutes at 45 °C, and then cooled to 10 °C and stirred for 1 h. The mixture was filtered and the solid collected was washed with methanol (130 mL) and

water (260 mL), and then dried to a constant weight in a vacuum-oven at 45 °C to give the title compound as a solid (67 g, 99.4 area % purity by HPLC, 90% yield) melting at 133-135 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.70 (d, 3H), 2.06 (s, 3H).

EXAMPLE 1

Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide (a compound of Formula 1)

A 100-mL, three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer and condenser was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (5.0 g, 0.020 mol, 99.1% purity) and 1-methylnaphthalene (20 g) while maintaining a flow of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The reaction mixture was stirred at room temperature, and powdered sodium cyanide (powdered just prior to use) (1.25 g, 0.024 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (0.57 g, 0.0030 mol) and 4-picoline (1.60 g, 0.017 mol) were added. The mixture was heated at 158 to 162 °C for 6 h, and then transferred to a 200-mL flask and allowed to cool overnight. Water (20 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes while stirring. After stirring for an additional 2 h, the reaction mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 10 mL) and xylenes (10 mL), and then dried to a constant weight in a vacuum-oven at 50°C to give the title compound as a light brown solid (2.8 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (br d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 2

A Second Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 100-mL, three-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer and condenser was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (5.0 g, 0.020 mol, 99.1% purity) and 1-methylnaphthalene (20 g) while maintaining a flow of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The reaction mixture was stirred at room temperature, and powdered sodium cyanide (powdered just prior to use) (1.25 g, 0.024 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (0.57 g, 0.0030 mol) and 4-(dimethylamino)pyridine (2.10 g, 0.017 mol) were added. The mixture was heated at 160 to 165 °C for 4.25 h and then allowed to cool to 25 °C. Water (20 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes while stirring. After stirring for an additional 30 minutes, the reaction mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 10 mL) and xylenes (10 mL), and then dried to a constant weight in a vacuum-oven at 50 °C to give the title compound as a light brown solid (3.9 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (br d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 3

A Third Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

5 A 100-mL, four-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermocouple and condenser was charged with copper(I) iodide (1.01 g, 5.3 mmol), 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (5.00 g, 20.6 mmol), powdered sodium cyanide (1.27 g, 25.1 mmol, 97% purity), oxygen-free 4-picoline (1.92 g, 20.6 mmol) and oxygen-free anisole (10 mL) under a nitrogen atmosphere in a glovebox.

10 The reaction mixture was heated at about 153 °C for 12 h and allowed to cool to room temperature overnight. The solid reaction mixture was then heated at 125 °C and more anisole (10 mL) was added. A solution of sodium cyanide (0.505 g, 10.0 mmol) in water (20 mL) was added to the reaction mixture at about 105 °C, and then the mixture was taken out of the glovebox and allowed to cool to room temperature while stirring. The reaction

15 mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (2 x 10 mL, 1 x 5 mL) and toluene (2 x 10 mL), and then dried in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as an off-white solid (3.66 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

20

EXAMPLE 4

A Fourth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 100-mL, four-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermocouple and condenser was charged with copper(I) iodide (0.88 g, 4.6 mmol), powdered sodium cyanide (1.87 g, 37.0 mmol, 97% purity), 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by

25 the method of Reference Example 1) (7.50 g, 30.9 mmol), oxygen-free 4-methoxypyridine (0.505 g, 4.6 mmol) and oxygen-free anisole (15 mL) under a nitrogen atmosphere in a glovebox. The reaction mixture was heated at about 155 °C for 12 h and then allowed to cool to room temperature overnight. The solid reaction mixture was then heated at 155 °C, and then more copper iodide (0.588 g, 4.6 mmol) was added. After about 3 h, more anisole

30 (15 mL) and powdered sodium cyanide (0.779 g, 15.4 mmol) were added to the reaction mixture, the mixture was cooled to 110 °C, and then water (30 mL) was added. The reaction mixture was taken out of the glovebox, allowed to cool to room temperature and filtered. The solid collected was washed with water (3 x 15 mL) and toluene (2 x 15 mL), and then dried in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as an off-white solid (5.22 g).

35 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.43 (br m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.17 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

31

EXAMPLE 5

A Fifth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 100-mL, four-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermocouple and condenser was charged with copper(I) iodide (1.47 g, 7.7 mmol), powdered sodium cyanide (1.87 g, 37.0 mmol, 97 % purity), 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (7.50 g, 30.9 mmol), oxygen-free 3,5-lutidine (1.98 g, 18.5 mmol) and oxygen-free anisole (15 mL) under a nitrogen atmosphere in a glovebox. The reaction mixture was heated at about 155 °C for 12 h and allowed to cool to room temperature overnight. The solid reaction mixture was heated at 155 °C for 2 h, and then more anisole (15 mL) and powdered sodium cyanide (0.779 g, 15.4 mmol) were added to the mixture. The reaction mixture was taken out of the glovebox, heated at about 115 °C and water (45 mL) was added over 5 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered. The solid collected was washed with water (2 x 15 mL) and toluene (2 x 15 mL), and then dried in a vacuum-oven at 40 °C to give the title compound as an off-white solid (5.53 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 6

A Sixth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

The title compound was obtained as an off-white solid (5.47 g) by the procedure of Example 5 with the exception that oxygen-free 3,4-lutidine (1.98 g, 18.5 mmol) was used in place of 3,5-lutidine and the temperature in the vacuum-oven was 55 °C instead of 40 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 7

A Seventh Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

The title compound was obtained as an tan solid (5.45 g) by the procedure of Example 5 with the exception that oxygen-free 3-picoline (1.72 g, 18.5 mmol) was used in place of 3,5-lutidine and the reaction mixture was allowed to slowly cool to room temperature before adding the water. Also, the temperature in the vacuum-oven was 55 °C instead of 40 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 8

An Eighth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

The title compound was prepared by the procedure of Example 5 with the exception that oxygen-free 2,4-lutidine (1.98 g, 18.5 mmol) was used in place of 3,5-lutidine, and after

heating the reaction mixture at 155 °C for 12 h the reaction mixture was analyzed by HPLC, which showed 80% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product, and 2-amino-5-iodo-*N*,3-dimethylbenzamide and 2-amino-*N*,3-dimethylbenzamide being minor products (molar ratio 72 to 7 to 1).

EXAMPLE 9

A Ninth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 100-mL, four-necked flask equipped with a magnetic stirrer, thermocouple and condenser was charged with copper(I) iodide (0.881 g, 4.63 mmol), powdered sodium cyanide (97% purity, 1.87 g, 37.0 mmol), 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (7.50 g, 30.9 mmol), 4-*tert*-butylpyridine (1.67 g, 12.3 mmol) and oxygen-free anisole (15 mL) under a nitrogen atmosphere in a glovebox. The reaction mixture was at heated at 155 °C for 12 h and then allowed to cool to room temperature overnight. Analysis of the reaction mixture by HPLC indicated 33% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product and 2-amino-5-iodo-*N*,3-dimethylbenzamide and 2-amino-*N*,3-dimethylbenzamide the minor products (molar ratio 23 to 9 to 1).

EXAMPLE 10

A Tenth Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 250-mL, four-necked flask equipped with a mechanical stirrer and condenser was charged with copper(I) iodide (1.97 g, 10.3 mmol), sodium cyanide (95% purity, 3.30 g, 64.0 mmol), 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (10.0 g, 40.9 mmol), 4-picoline (distilled prior to use) (1.16 g, 12.5 mmol) and oxygen-free anisole (20 mL), and then purged with nitrogen, after which time the reaction mixture was maintained under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated at about 155 °C for 12 h and then allowed to cool to room temperature overnight. Toluene (20 mL) was added to the solid-containing reaction mixture, the mixture was heated at about 100 °C, and then water (60 mL) was added over 20 minutes with stirring. The reaction mixture was stirred for 1 h at 85 °C, cooled to room temperature, and then filtered. The solid collected was washed with water (3 x mL) and toluene (1 x 20 mL), and then dried in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as an off-white solid (7.34 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.43 (br d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.17 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 11

An Eleventh Preparation of 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide

A 100 mL reactor (HP autoMATE high pressure reactor system constructed of Hastelloy® C and produced by HEL, Inc.) was equipped with a mechanical stirrer (constructed of Hastelloy® C) with a twin turbine agitator (bottom turbine pumping up and top turbine pumping down). The reactor was purged with nitrogen, then maintained under a nitrogen atmosphere, and charged successively with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (99% purity, 12.3 g, 0.05 mol), powder sodium cyanide (CyPlus®, 3.9 g, 0.075 mol), copper(I) iodide (98% purity, 2.4 g, 0.0125 mol) and xylenes (20 g). The reactor was pressurized to 345 kPa (50 psia) with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. Stirring was started at 300 rpm and the reactor then leak tested by pressurization to 690 kPa (100 psia) for 20 minutes. The reactor was then vented to atmospheric pressure and a solution of 4-picoline (98% purity, 1.4 g, 0.015 mol) in of xylenes (5.0 g) was added to the reaction mixture. The reactor was pressurized to 345 kPa (50 psia) with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. The reactor vent was closed and the mixture heated at 170 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C and vented. After standing overnight, the reaction mixture was diluted with dimethylformamide to a total weight of 166.6 g. Analysis of this mixture by HPLC showed 99% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

REFERENCE EXAMPLE 2

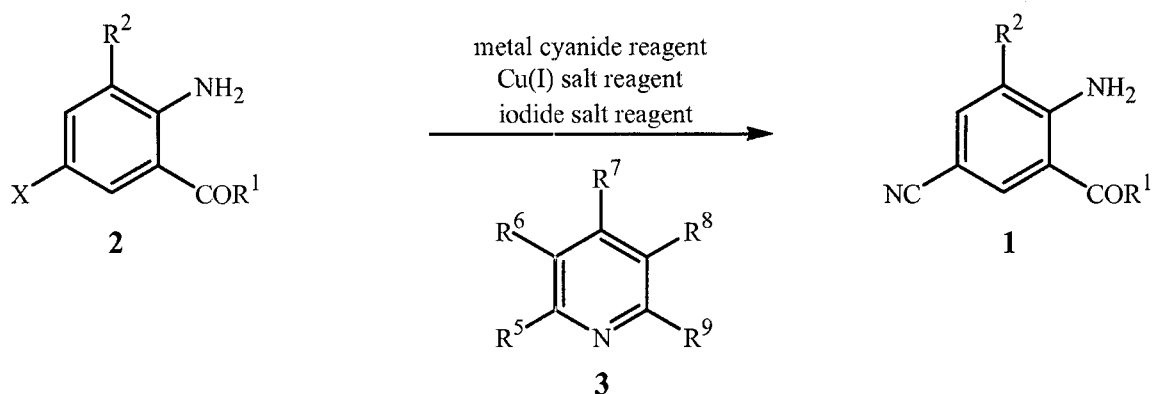
Preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (a compound of Formula 4)

To a mixture of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (see PCT Patent Publication WO 2003/015519 for a method of preparation) (97.4% purity, 15 g, 0.049 mol) and 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide (see PCT Patent Publication 2006/62978 for a method of preparation) (10.0 g, 0.0525 mol) in acetonitrile (80 mL) was added 3-picoline (13.9 g, 0.148 mol). The mixture was cooled to 15 to 20 °C, and then methanesulfonyl chloride (8.2 g, 0.071 mol) was added dropwise. After 1 h, water (37.3 g) was added dropwise to the reaction mixture while maintaining the temperature at 15 to 20 °C. The mixture was heated at 45 to 50 °C for 30 minutes, and then cooled to 15 to 25 °C for 1 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with acetonitrile-water (approximately a 5:1 mixture, 2 x 10 mL) and acetonitrile (2 x 10 mL), and then dried under nitrogen to afford the title compound as an off-white solid (24.0 g, 93.6% corrected yield based on an assay of 91.6%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (br s, 1H) 8.49 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.67 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).

Table 1 illustrates the particular transformations to prepare compounds of Formula 1 according to a method of the present invention. For these transformations, the copper(I) salt reagent and the iodide salt reagent are copper(I) iodide. In Table 1 and the following tables: *t* means tertiary, *s* means secondary, *n* means normal, *i* means iso, *c* means cyclo, Me means methyl, Et means ethyl, Pr means propyl, and Bu means butyl. Concatenations of groups are abbreviated similarly; for example, “*c*-PrCH₂” means cyclopropylmethyl.

TABLE 1



R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	H	H	Me	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	Me	H	H

R^1 is NHR^3 , X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium cyanide.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H

R^1 is NHR^3 , X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium hexacyanoferrate(II).

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	H	H	Me	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	Me	H	H

R^1 is NHR^3 , X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	H	H	NMe ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	H	H	NMe ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	H	H	NEt ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	H	H	NEt ₂	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Me	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Et	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Me	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Et	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	Me	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H	H
Me	Me	Me	H	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	Me
Me	Me	H	H	1-piperidinyl	H	H
Me	Me	H	H	4-morpholinyl	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Me	H	Et	H	H	H
Me	Me	H	H	Et	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ is NHR³, X is Cl, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Me	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	Me	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H	H
Me	Me	Me	H	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	Me
Me	Me	H	H	1-piperidinyl	H	H
Me	Me	H	H	4-morpholinyl	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Me	H	Et	H	H	H
Me	Me	H	H	Et	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Cl	Me	H	H	Me	H	H
Cl	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Cl	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Cl	Me	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Cl	Me	H	H	H	H	H
Cl	Me	H	Me	Me	H	H
Cl	Me	H	Me	H	H	H
Cl	Me	H	Me	H	Me	H

R¹ is NHR³, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Cl	Me	Me	H	H	H	H
Cl	Me	Me	Me	H	H	H
Cl	Me	Me	H	Me	H	H
Cl	Me	Me	H	H	Me	H
Cl	Me	Me	H	H	H	Me
Cl	Me	H	H	1-piperidiny1	H	H
Cl	Me	H	H	4-morpholinyl	H	H
Cl	Me	Et	H	H	H	H
Cl	Me	H	Et	H	H	H
Cl	Me	H	H	Et	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ is OR⁴, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H

R¹ is OR⁴, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Cl	H	H	H	Me	H	H
Cl	Me	H	H	Me	H	H
Cl	Et	H	H	Me	H	H

R¹ is OR⁴, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	Me	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H

R¹ is OR⁴, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	Et	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-pyrrolidinyl	H	H
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H

R¹ is OR⁴, X is Br, and the metal cyanide reagent is sodium cyanide.

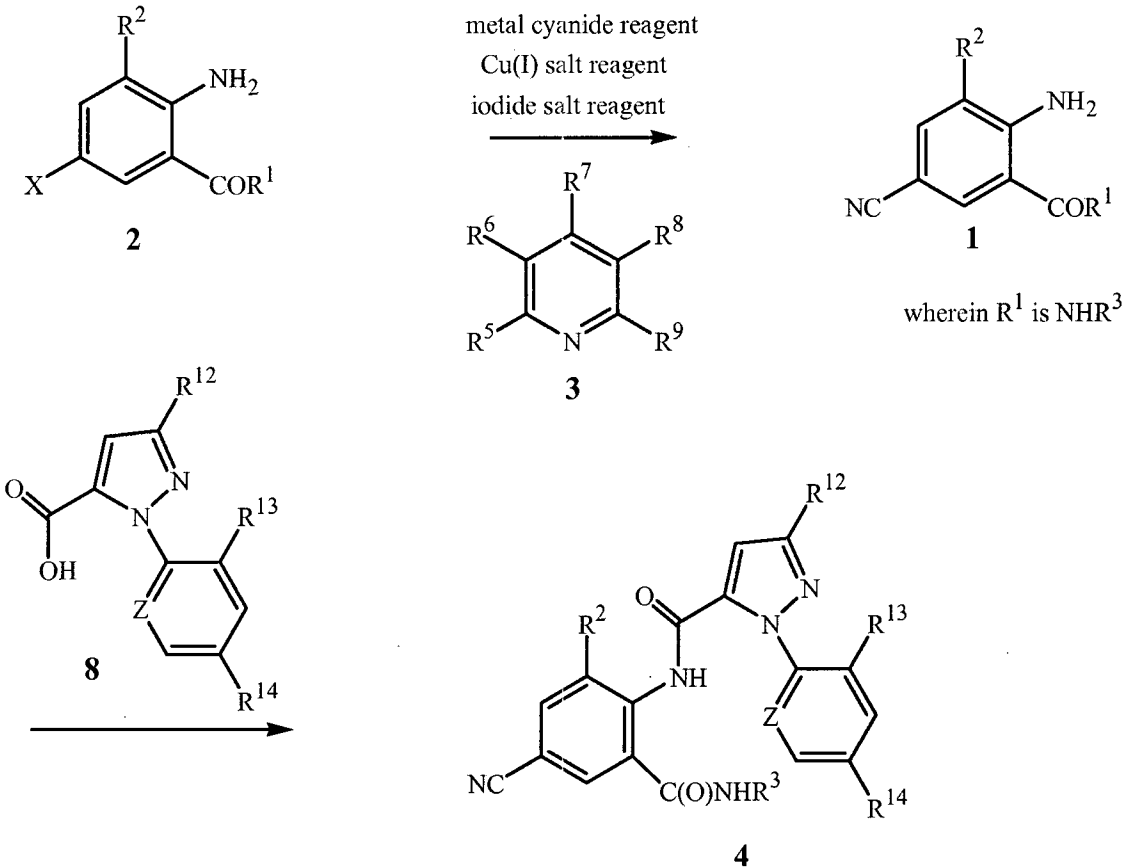
<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Et	H	Me	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	Me	H
Me	H	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	Me	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	Me
Me	H	H	H	1-piperidinyl	H	H
Me	H	H	H	4-morpholinyl	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Et	H	Et	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Et	H	H

Table 2 illustrates particular transformations to prepare compounds of Formula 4 from compounds of Formula 2 according to a method of the present invention. Conversion of the compound of Formula 1 to the compound of Formula 4 can, for example, be accomplished according to the method of Scheme 6 using a sulfonyl chloride such as

methanesulfonyl chloride in the presence of a solvent such as acetonitrile and a base such as 3-picoline. For these transformations, the metal cyanide reagent is sodium cyanide, the copper(I) salt reagent and the iodide salt reagent are copper(I) iodide, and the compound of Formula 5 is 4-picoline (i.e. R⁵, R⁶, R⁸ and R⁹ are H, and R⁷ is methyl).

5

TABLE 2



R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
H	Cl	F

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
H	Cl	F

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Br	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Br	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br

R² is Me, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Cl, X is Br, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	F
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl

R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br

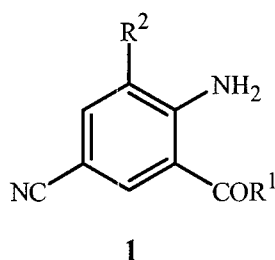
R² is Me, X is Cl, R¹⁴ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula 1



5 wherein

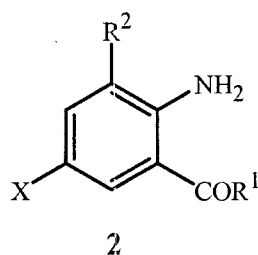
R^1 is NHR^3 or OR^4 ;

R^2 is CH_3 or Cl ;

R^3 is H, C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl; and

10 R^4 is H or C_1 - C_4 alkyl;

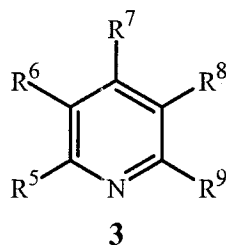
comprising contacting (1) a compound of Formula 2



wherein X is Br or Cl;

with (2) a metal cyanide reagent, (3) a copper(I) salt reagent, (4) an iodide salt reagent and

15 (5) at least one compound of Formula 3



wherein

each R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is independently H, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_6 alkoxy or $NR^{10}R^{11}$; and

20 each R^{10} and R^{11} is independently H or C_1 - C_6 alkyl; or

a pair of R¹⁰ and R¹¹ attached to the same nitrogen are taken together as
-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-,
-CH₂CH₂N(R¹⁶)CH₂CH₂- or -CH₂CH₂S(O)_nCH₂CH₂-, each optionally
substituted with up to 4 substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl;

5 each R¹⁶ is independently H or C₁-C₁₂ alkyl; and

each n is independently 0, 1 or 2;

provided that when X is Cl, then R² is methyl.

2. The method of Claim 1 wherein the copper(I) salt reagent and the iodide salt reagent comprise copper(I) iodide.

10 3. The method of Claim 1 wherein the at least one compound of Formula 3 comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 3-picoline, 4-picoline, 4-ethylpyridine, 4-*tert*-butylpyridine, 3,4-lutidine, 3,5-lutidine, 4-methoxypyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, 4-(diethylamino)pyridine, 4-pyrrolidinopyridine and 4-morpholinopyridine.

15 4. The method of Claim 3 wherein the at least one compound of Formula 3 comprises one or more compounds selected from the group consisting of pyridine, 4-picoline, 3-picoline, 3,4-lutidine, 3,5-lutidine and *N,N*-dimethyl-4-pyridinamine.

5. The method of Claim 4 wherein the at least one compound of Formula 3 comprises 4-picoline.

20 6. The method of Claim 1 wherein the compound of Formula 2, the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and the at least one compound of Formula 3 are contacted in the presence of a suitable organic solvent; and wherein the mole ratio of the Formula 3 component to the copper(I) salt reagent component is between about 1:1 and about 1:3.

25 7. The method of Claim 1 wherein the compound of Formula 2 is contacted with a suitable organic solvent to form a mixture, and then the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and the at least one compound of Formula 3 are sequentially added to the mixture.

30 8. The method of Claim 1 wherein a compound of Formula 2, the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and the at least one compound of Formula 3 are contacted in the presence of a suitable organic solvent to form a mixture, and the pressure above the mixture is increased above atmospheric pressure and the temperature of the mixture is increased above the normal boiling point of the solvent.

35 9. The method of any one of Claims 6 through 8 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes,

toluene, chlorobenzene, anisole, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene, ethylbenzene, (1-methylethyl)benzene and 1-methylnaphthalene.

10. The method of Claim 9 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, anisole,
5 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene and 1-methylnaphthalene.

11. The method of Claim 10 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes, toluene or anisole.

12. The method of Claim 1 wherein the metal cyanide reagent comprises one or more compounds selected from the group consisting of alkali metal cyanides and alkali
10 metal hexacyanoferrates(II).

13. The method of Claim 12 wherein the metal cyanide reagent comprises one or more compounds selected from the group consisting of sodium cyanide, potassium cyanide, sodium hexacyanoferrate(II) and potassium hexacyanoferrate(II).

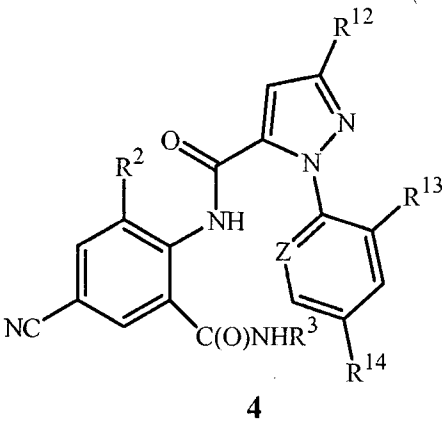
14. The method of Claim 13 wherein the metal cyanide comprises sodium
15 cyanide.

15. The method of Claim 1 wherein X is Br and the compound of Formula 1 is prepared as a solid comprising: contacting a compound of Formula 2 with a suitable organic solvent to form a mixture, and then sequentially adding the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and the compound or compounds of Formula 3,
20 maintaining the temperature of the mixture between about 145 and 180 °C for about 6 to about 12 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C, adding water to the mixture, optionally stirring for about 1 to about 2 h, and then recovering a compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

16. The method of Claim 1 or 15 wherein the compound of Formula 1 is 2-amino-
25 5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide.

17. A method for preparing a compound of Formula 4

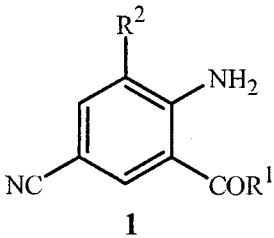
61



wherein

- R^2 is CH_3 or Cl ;
- R^3 is H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl, or methylcyclopropyl;
- Z is CR^{15} or N ;
- R^{12} is Cl , Br , CF_3 , OCF_2H or OCH_2CF_3 ;
- R^{13} is F , Cl or Br ;
- R^{14} is H , F or Cl ; and
- R^{15} is H , F , Cl or Br ;

using a compound of Formula 1



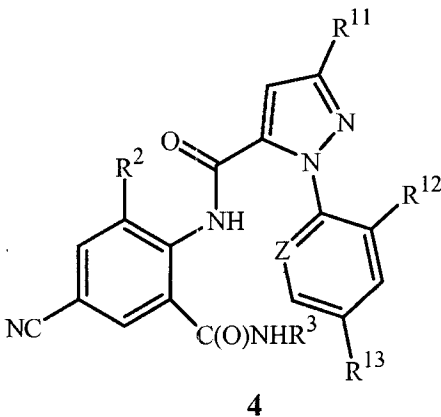
wherein

- R^1 is NHR^3 or OR^4 ; and
- R^4 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

characterized by:

preparing said compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

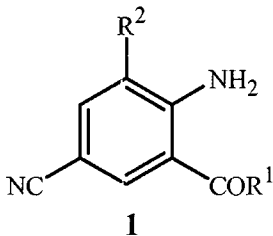
18. A method for preparing a compound of Formula 4



wherein

- R² is CH₃ or Cl;
- 5 R³ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl, or methylcyclopropyl;
- Z is CR¹⁴ or N;
- R¹¹ is Cl, Br, CF₃, OCF₂H or OCH₂CF₃;
- R¹² is F, Cl or Br;
- 10 R¹³ is H, F or Cl; and
- R¹⁴ is H, F, Cl or Br;

using a compound of Formula 1



wherein

- 15 R¹ is NHR³ or OR⁴; and
- R⁴ is H or C₁-C₄ alkyl;
- characterized by:
- using as said compound of Formula 1 a compound of Formula 1 prepared by the method of Claim 1.
- 20 19. The method of Claim 17 or Claim 18 wherein R² is CH₃, R³ is CH₃, R¹¹ is Br, R¹² is Cl, R¹³ is H, and Z is N.

**PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-
CIANO BENZOICO**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con un método para la preparación del ácido 2-amino-5-cianobenzoico 3-sustituido y sus derivados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

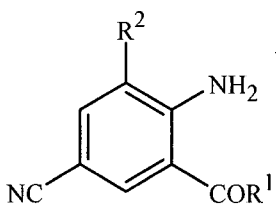
10 Se describe la preparación de ciertos ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos y su utilidad como intermediarios para preparar las diamidas cianoantranílicas insecticidas correspondientes (véase, por ejemplo, el Esquema 9 en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2004/067528; el Esquema 9 y el Ejemplo
15 2, Etapa A, en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/068669; y el Esquema 15 y el Ejemplo 6, Etapa B, en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/062978).

 Sin embargo, aún es necesario encontrar nuevos y mejores métodos adecuados para proporcionar ácidos 2-amino-5-
20 cianobenzoicos y sus derivados de manera rápida y económica.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

 La presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1

2



1

5

en donde

R^1 es NHR^3 u OR^4 ;

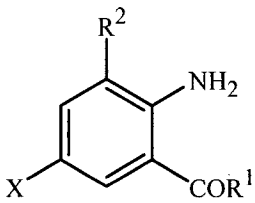
R^2 es CH_3 o Cl ;

10 R^3 es H, alquilo de C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; y

R^4 es H o alquilo de C_1-C_4 ;

que comprende poner en contacto (1) un compuesto de la

15 Fórmula 2



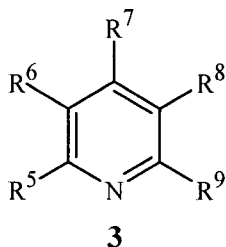
2

20

en donde X es Br o Cl;

con (2) un reactivo de cianuro de metal, (3) un reactivo de sal de cobre(I), (4) un reactivo de sal de yoduro y (5) al menos un compuesto de la Fórmula 3

5



10 en donde

cada R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es, independientemente, H, alquilo de C₁-C₁₂, alcoxi de C₁-C₆ o NR¹⁰R¹¹;

cada R¹⁰ y R¹¹ es, independientemente, H o alquilo de C₁-C₆; o

15 un par de R¹⁰ y R¹¹ unidos al mismo nitrógeno se toman juntos como -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R¹⁶)CH₂CH₂- o -CH₂CH₂S(O)_nCH₂CH₂-;

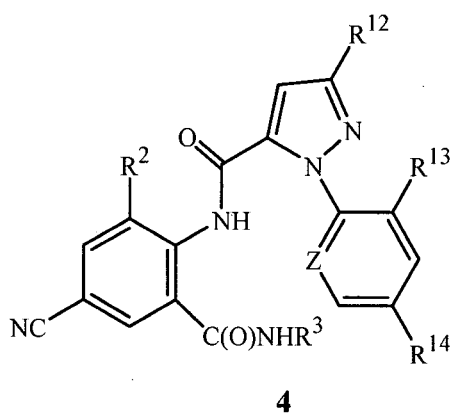
20 cada uno se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes que se seleccionan, independientemente, de alquilo de C₁-C₄;

cada R¹⁶ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₂; y

cada n es, independientemente, 0, 1 o 2;

siempre que cuando X sea Cl, entonces R² sea metilo.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4



en donde

R^2 es CH_3 o Cl ;

15 R^3 es H, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

Z es CR^{15} o N ;

R^{12} es Cl , Br , CF_3 , OCF_2H u OCH_2CF_3 ;

R^{13} es F , Cl o Br ;

20 R^{14} es H , F o Cl ; y

R^{15} es H , F , Cl o Br ;

mediante el uso de un compuesto de la Fórmula 1. El método se caracteriza por (a) preparar el compuesto de la Fórmula 1 del compuesto de la Fórmula 2 con el método descrito anteriormente

o (b) usar, como ese compuesto de la Fórmula **1**, un compuesto de la Fórmula **1** preparado con el método descrito anteriormente.

Otros aspectos relacionados de la presente invención se relacionan con combinaciones de los métodos antes descritos, que incluyen un método para preparar un compuesto de la Fórmula **4** que comprende preparar un compuesto de la Fórmula **1** de un compuesto de la Fórmula **2** como se describió anteriormente y luego preparar el compuesto de la Fórmula **4** con el compuesto de la Fórmula **1**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en la presente, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, o cualquier otra variante de éstos, pretenden abarcar una
5 inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, un proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente sólo a esos elementos, sino que puede incluir otros que no estén expresamente listados o sean inherentes a tal composición, proceso, método,
10 artículo o aparato. Además, a menos que se especifique expresamente lo contrario, la disyunción se relaciona con un “o” incluyente y no con un “o” excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de los siguientes criterios: A es verdadero (o actual) y B es falso
15 (o no actual), A es falso (o no actual) y B es verdadero (o actual) y tanto A como B son verdaderos (o actuales).

Asimismo, los artículos indefinidos “un(a)” y “unos(as)” que preceden un elemento o componente de la invención están previstos para ser no restrictivos con respecto a la
20 cantidad de instancias (es decir, incidencias) del elemento o componente. Por consiguiente, “un(a)” o “unos(as)” deben interpretarse para incluir uno o por lo menos uno y la forma singular de la palabra del elemento o componente también

incluye el plural, a menos que el número obviamente indique que es singular.

En las definiciones anteriores, el término "alquilo", cuando se usa solo o en palabras compuestas, tales como
5 "haloalquilo", incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

El término "ciclopropilciclopropilo" indica la sustitución de ciclopropilo en otro anillo de ciclopropilo. Los ejemplos de
10 "ciclopropilciclopropilo" incluyen 1,1'-biciclopropil-1-ilo, 1,1'-biciclopropil-2-ilo y los diferentes isómeros *cis* y *trans* de ciclopropilciclopropilo, tales como (1*R*,2*S*)-1,1'-biciclopropil-2-ilo y (1*R*,2*R*)-1,1'-biciclopropil-2-ilo.

"Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-
15 propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas, tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas,
20 tales como "haloalquilo", el alquilo se puede sustituir parcial o totalmente con átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 .

En la presente invención, las relaciones se indican, en general, con un solo número, con respecto al número 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4: 1.

Como se usa en la presente, el término "equivalente de cianuro", cuando se refiere a un compuesto que comprende uno o más grupos de cianuro, se relaciona con la cantidad de iones de cianuro (CN^-) por mol del compuesto que contiene cianuro. Por ejemplo, un reactivo de hexacianoferrato(II) tiene seis iones de cianuro por mol; por lo tanto, si la relación de equivalente de cianuro entre un reactivo de hexacianoferrato(II) y otro reactivo es 1: 1, entonces la relación molar sería 0,167: 1.

Como se usa en la presente, el término "ligando" se refiere a una molécula orgánica que comprende al menos un par de electrones disponibles para la coordinación con un átomo de metal (en este caso, un átomo de cobre). En general, los ligandos pueden ser neutros o tener carga y pueden ser no dentados, bidentados o superiores.

Un radical de base carbono se refiere a un componente molecular monovalente que comprende un átomo de carbono que conecta el radical al resto de la estructura química mediante un enlace simple. Opcionalmente, los radicales de base carbono pueden comprender grupos, cadenas, anillos y sistemas de anillos saturados, insaturados y aromáticos y heteroátomos. Aunque los radicales de base carbono no tienen ningún límite

particular de tamaño, en el contexto de la presente invención, éstos comprenden típicamente de 1 a 16 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos. Cabe destacar los radicales de base carbono que se seleccionan de alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₃, halógeno y nitro.

El método de la presente invención incluye el reactivo (2) (es decir, un reactivo de cianuro de metal), el reactivo (3) (es decir, un reactivo de sal de cobre(I)) y el reactivo (4) (es decir, un reactivo de sal de yoduro). El reactivo (2) se describe de manera alternativa y equivalente como al menos un cianuro de metal, porque un reactivo de cianuro de metal contiene uno o más cianuros de metal. El reactivo (3) se describe de manera alternativa y equivalente como al menos una sal de cobre(I), porque un reactivo de sal de cobre(I) contiene una o más sales de cobre(I). El reactivo (4) se describe de manera alternativa y equivalente como al menos una sal de yoduro, porque un reactivo de sal de yoduro contiene una o más sales de yoduro. Además, la cantidad de moles de un reactivo de cianuro de metal se refiere a la cantidad de moles de cianuro que contiene el reactivo. La cantidad de moles de un reactivo de sal de cobre(I) se refiere a la cantidad de moles de cobre(I) que contiene el reactivo. La cantidad de moles de un reactivo de sal de yoduro se refiere a la cantidad de moles de yoduro que contiene el reactivo.

Como se menciona en la presente descripción, el término "ácido carboxílico" significa un compuesto químico orgánico que comprende al menos un grupo funcional ácido carboxílico (es decir, $-C(O)OH$). El término "ácido carboxílico" no incluye el compuesto ácido carbónico (es decir, $HOC(O)OH$). Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico y ácido cítrico. El término " pK_a eficaz" se refiere al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico o, si el compuesto tiene más de un grupo funcional ácido carboxílico, " pK_a eficaz" se refiere al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico más ácido. Como se menciona en la presente, el "pH eficaz" de una sustancia o mezcla no acuosa, tal como una mezcla de reacción, se determina al mezclar una alícuota de la sustancia o mezcla con aproximadamente 5 a 20 volúmenes de agua y luego medir el pH de la mezcla acuosa resultante (por ejemplo, con un medidor de pH). Tal como se menciona en la presente, una sustancia "prácticamente anhidra" significa que la sustancia no contiene más de aproximadamente 1 % de agua en peso. El nombre químico "anhídrido isatoico" es otro nombre que corresponde al nombre actual "2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona", incluido en Chemical Abstracts.

Las modalidades de la presente invención incluyen:

- Modalidad A1. El método descrito en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula 1, el método comprende poner en contacto el reactivo (1) (es decir, un compuesto de la Fórmula 2) con el reactivo (2) (es decir, un reactivo de cianuro de metal), el reactivo (3) (es decir, un reactivo de sal de cobre(I)), el reactivo (4) (es decir, un reactivo de sal de yoduro) y el reactivo (5) (es decir, al menos un compuesto de la Fórmula 3).
- 5
- 10 Modalidad A2. El método de la Modalidad A1, en donde R^1 es NHR^3 .
- Modalidad A3. El método de la Modalidad A1 o A2, en donde R^3 es alquilo de C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.
- 15
- Modalidad A4. El método de la Modalidad A3, en donde R^3 es alquilo de C_1-C_4 o ciclopropilmetilo.
- Modalidad 4a. El método de la Modalidad A4, en donde R^3 es metilo.
- 20
- Modalidad A5. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A4a, en donde R^2 es metilo.
- Modalidad A6. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A5, en donde X es Br.
- Modalidad A7. El método de cualquiera de las
- 25 Modalidades A1 a A6, en donde el reactivo (2) comprende

uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de cianuros de metal alcalino y hexacianoferratos(II) de metal alcalino.

5 Modalidad A8. El método de la Modalidad A7, en donde el reactivo (2) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de cianuro de sodio, cianuro de potasio, hexacianoferrato(II) de potasio y hexacianoferrato(II) de sodio.

10 Modalidad A9. El método de la Modalidad A8, en donde el reactivo (2) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de cianuro de sodio, cianuro de potasio y hexacianoferrato(II) de potasio.

15 Modalidad A10. El método de la Modalidad A9, en donde el reactivo (2) comprende cianuro de sodio o hexacianoferrato(II) de potasio.

Modalidad A11. El método de la Modalidad A10, en donde el reactivo (2) comprende cianuro de sodio.

20 Modalidad A12. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A11, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 1.

Modalidad A13. El método de la Modalidad A12, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 1,15.

Modalidad A14. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A13, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 2,1.

5 Modalidad A15. El método de la Modalidad A14, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,7.

10 Modalidad A16. El método de la Modalidad A15, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,5.

Modalidad A17. El método de la Modalidad A16, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,4.

15 Modalidad A17a. El método de la Modalidad A17, en donde la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo (2) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,25.

Modalidad A18. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A17, en donde cada R^5 y R^9 es, independientemente, H o alquilo de C_1-C_4 .

20 Modalidad A19. El método de la Modalidad A18, en donde cada R^5 y R^9 es, independientemente, H o metilo.

Modalidad A20. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A19, en donde cada R^6 y R^8 es, independientemente, H o alquilo de C_1-C_4 .

Modalidad A21. El método de la Modalidad A20, en donde cada R^6 y R^8 es, independientemente, H o metilo.

Modalidad A22. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A21, en donde R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 o $NR^{10}R^{11}$.

Modalidad A23. El método de la Modalidad A22, en donde R^7 es alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 o $NR^{10}R^{11}$.

Modalidad A24. El método de la Modalidad A23, en donde R^7 es metilo o metoxi.

Modalidad A24a. El método de la Modalidad A24, en donde R^7 es metilo.

Modalidad A25. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A24a, en donde cada R^{10} y R^{11} es, independientemente, alquilo de C_1-C_4 , o un par de R^{10} y R^{11} se toman juntos como $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Modalidad A25a. El método de la Modalidad 25, en donde cada R^{10} y R^{11} es metilo.

Modalidad A26. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A22, en donde el reactivo (5)

comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de piridina, 3-metilpiridina (también conocida como 3-picolina), 4-metilpiridina (también conocida como 4-picolina), 4-etilpiridina, 4-(1,1-dimetiletil)piridina (también conocida como 4-terbutilpiridina), 3,4-dimetilpiridina (también conocida

como 3,4-lutidina), 3,5-dimetilpiridina (también conocida como 3,5-lutidina), 4-metoxipiridina, *N,N*-dimetil-4-piridinamina (también conocida como 4-(dimetilamino)piridina), *N,N*-dietil-4-piridinamina (también conocida como 4-(dietilamino)piridina), 4-(1-pirrolidinil)piridina (también conocida como 4-pirrolidinopiridina) y 4-(4-piridinil)morfolina (también conocida como 4-morfolinopiridina).

Modalidad A26a. El método de la Modalidad A26, en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de piridina, 4-metilpiridina (también conocida como 4-picolina), 4-etilpiridina, *N,N*-dimetil-4-piridinamina (también conocida como 4-(dimetilamino)piridina), *N,N*-dietil-4-piridinamina (también conocida como 4-(dietilamino)piridina), 4-(1-pirrolidinil)piridina (también conocida como 4-pirrolidinopiridina) y 4-(4-piridinil)morfolina (también conocida como 4-morfolinopiridina).

Modalidad A27. El método de la Modalidad A26a, en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de piridina, 4-picolina, 3-picolina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina y *N,N*-dimetil-4-piridinamina.

Modalidad A27a. El método de la Modalidad A27, en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos

seleccionados del grupo que consiste de piridina, 4-picolina y *N,N*-dimetil-4-piridinamina.

5 Modalidad A28. El método de la Modalidad A27a, en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 4-picolina, 3-picolina, 3,4-lutidina y 3,5-lutidina.

Modalidad A29. El método de la Modalidad A28, en donde el reactivo (5) comprende 4-picolina.

10 Modalidad A30. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A29, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) es al menos aproximadamente 1.

15 Modalidad A30a. El método de cualquiera de las Modalidades A30, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) es al menos aproximadamente 1,2.

Modalidad A31. El método de la Modalidad A30a, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es al menos aproximadamente 2.

20 Modalidad A32. El método de la Modalidad A31, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es al menos aproximadamente 2,4.

25 Modalidad A33. El método de la Modalidad A32, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es al menos aproximadamente 3.

Modalidad A34. El método de la Modalidad A33, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es al menos aproximadamente 4.

5 Modalidad A35. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A34, en donde la relación molar del reactivo (5) y el reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) no es mayor que aproximadamente 10.

10 Modalidad A36. El método de la Modalidad A35, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 6.

Modalidad A37. El método de la Modalidad A36, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 5,7.

15 Modalidad A38. El método de la Modalidad A37, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 5.

20 Modalidad A39. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A38, en donde la relación molar del reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) y el reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,01.

Modalidad A40. El método de la Modalidad A39, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,1.

Modalidad A41. El método de la Modalidad A40, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,15.

5 Modalidad A41a. El método de la Modalidad A40, en donde, cuando X es Cl, entonces la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,3.

10 Modalidad A42. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A41a, en donde la relación molar del reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) al reactivo (1) es menor de aproximadamente 1.

Modalidad A43. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A42, en donde la relación molar del reactivo (3) y (sobre la base del contenido de cobre(I)) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,99.

15 Modalidad A44. El método de la Modalidad A43, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,5.

20 Modalidad A45. El método de la Modalidad A44, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,4.

Modalidad A46. El método de la Modalidad A45, en donde, cuando X es Br, entonces la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,3.

Modalidad A47. El método de la Modalidad A46, en donde, cuando X es Br, entonces la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,25.

5 Modalidad A48. El método de la Modalidad A47, en donde, cuando X es Br, entonces la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,2.

10 Modalidad A49. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A48, en donde la relación molar del reactivo (4) (sobre la base del contenido de yoduro) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,001.

Modalidad A50. El método de la Modalidad A49, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,01.

15 Modalidad A50a. El método de la Modalidad A50, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,1.

Modalidad A51. El método de la Modalidad A50a, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,15.

20 Modalidad A52. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A51, en donde la relación molar del reactivo (4) (sobre la base del contenido de yoduro) al reactivo (1) es menor que aproximadamente 1.

25 Modalidad A52a. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A52, en donde la relación molar del

reactivo (4) (sobre la base del contenido de yoduro) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,99.

5 Modalidad A53. El método de la Modalidad A52a, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,5.

Modalidad A54. El método de la Modalidad A53, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,4.

10 Modalidad A55. El método de la Modalidad A54, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,3.

Modalidad A56. El método de la Modalidad A55, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,25.

15 Modalidad A57. El método de la Modalidad A56, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,2.

20 Modalidad A58. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A57, en donde el reactivo (3) y el reactivo (4) comprenden yoduro de cobre(I).

Modalidad A59. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A58, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto en presencia de un solvente orgánico adecuado.

Modalidad A59a. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A59, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto en presencia de un solvente orgánico adecuado, en donde la relación molar del reactivo (5) y el reactivo (3) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

Modalidad A60. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A59a, en donde el reactivo (1) entra en contacto con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y luego se agregan secuencialmente el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) a la mezcla.

Modalidad A61. El método de cualquiera de las Modalidades A59 a A60, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de hidrocarburos halogenados y no halogenados, alifáticos y aromáticos.

Modalidad A62. El método de la Modalidad A61, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de xileno, tolueno, clorobenceno, metoxibenceno (también conocido como anisol), 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno (también conocido como mesitileno), etilbenceno, (1-metiletil)benceno (también conocido como cumeno), naftalenos sustituidos con alquilo de C₁-C₃ (por ejemplo,

1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno y 1,3-dimetilnaftaleno), ShellSol A100 (mezcla de hidrocarburos aromáticos C₉-C₁₀) y ShellSol A150 (mezcla de hidrocarburos aromáticos C₁₀-C₁₁).

5 Modalidad A63. El método de la Modalidad A62, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de xileno, tolueno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, 1-metilnaftaleno, ShellSol A100
10 (solvente de hidrocarburo aromático C₉-C₁₀) y ShellSol A150 (solvente de hidrocarburo aromático C₁₀-C₁₁).

Modalidad A63a. El método de la Modalidad A62, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de xileno, tolueno,
15 clorobenceno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, etilbenceno, cumeno y 1-metilnaftaleno.

Modalidad A63b. El método de la Modalidad A63a, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de
20 xileno, tolueno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno y 1-metilnaftaleno.

Modalidad A63c. El método de la Modalidad A63b, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de
25 xileno, tolueno y anisol.

Modalidad A64. El método de la Modalidad A63, en donde el solvente orgánico adecuado comprende 1-metilnaftaleno o anisol.

5 Modalidad A66. El método de cualquiera de las Modalidades A59 a A65, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 1,5 ml/g.

10 Modalidad A67. El método de la Modalidad A66, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 2 ml/g.

Modalidad A68. El método de la Modalidad A67, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 3 ml/g.

15 Modalidad A69. El método de cualquiera de las Modalidades A59 a A68, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 10 ml/g.

20 Modalidad A69a. El método de la Modalidad A69, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 5 ml/g.

Modalidad A70. El método de la Modalidad A69a, en donde la relación entre el volumen del solvente adecuado y el peso del reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 4 ml/g.

25 Modalidad A71. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A70, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el

reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto en presencia de un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla; la presión por encima de la mezcla se aumenta por encima de la presión atmosférica y la temperatura de la mezcla se aumenta por encima del punto de ebullición normal del solvente (es decir, el punto de ebullición a 100 kPa de presión).

Modalidad A71a. El método de la Modalidad A71, en donde el solvente orgánico adecuado comprende xileno, tolueno o anisol.

Modalidad A72. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A71a, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura no mayor que aproximadamente 200 °C.

Modalidad A73. El método de la Modalidad A72, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura no mayor que aproximadamente 180 °C.

Modalidad A74. El método de la Modalidad A73, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura no mayor que aproximadamente 170 °C.

Modalidad A75. El método de la Modalidad A74, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura no mayor que aproximadamente 160 °C.

Modalidad A76. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A75, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura mayor que aproximadamente 115 °C.

Modalidad A77. El método de la Modalidad A76, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura mayor que aproximadamente 145 °C.

Modalidad A78. El método de la Modalidad A77, en donde el reactivo (1), el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) entran en contacto con un solvente orgánico adecuado a una temperatura mayor que aproximadamente 155 °C.

Modalidad A79. El método de la Modalidad A1, en donde X es Br y el compuesto de la Fórmula 1 se prepara como un sólido; el método comprende poner en contacto el reactivo (1) con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y luego añadir secuencialmente el reactivo (2), el

- reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) a la mezcla, mantener la temperatura de la mezcla de aproximadamente 145 a 180 °C durante aproximadamente 6 a aproximadamente 12 h, enfriar la mezcla de aproximadamente 0 a 50 °C, añadir agua a la mezcla, opcionalmente añadir un agente coordinador de cobre a la mezcla, opcionalmente, agitar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 h y luego recuperar de la mezcla un compuesto de la Fórmula **1** como un sólido.
- 5
- 10 Modalidad A80. El método de la Modalidad A1, en donde X es CI y el compuesto de la Fórmula **1** se prepara como un sólido; el método comprende poner en contacto el reactivo (1) con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y luego añadir secuencialmente el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) a la mezcla, mantener la temperatura de la mezcla de aproximadamente 160 a 200 °C durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 h, enfriar la mezcla de aproximadamente 0 a 50 °C, añadir agua a la mezcla, opcionalmente, añadir un agente coordinador de cobre a la mezcla, opcionalmente, agitar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 h y luego recuperar de la mezcla un compuesto de la Fórmula **1** como un sólido.
- 15
- 20
- 25 Modalidad B1. El método descrito en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula

4 con un compuesto de la Fórmula 1 preparado de un compuesto de la Fórmula 2.

5 Modalidad B2. El método de la Modalidad B1, en donde el compuesto de la Fórmula 1 se prepara de un compuesto de la Fórmula 2 mediante el método de cualquiera de las Modalidades A1 a A80.

Modalidad B3. El método de la Modalidad B1 o B2, en donde Z es N.

10 Modalidad B4. El método de la Modalidad B1 o B2, en donde Z es CH.

Modalidad B5. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B4, en donde R^{12} es Br.

Modalidad B6. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B5, en donde R^{13} es Cl.

15 Modalidad B7. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B6, en donde R^{14} es H.

Modalidad B8. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A80 o B1 a B7, en donde el compuesto de la Fórmula 1 es 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

20 Modalidad C1. Un método descrito en la Breve descripción de la invención o en cualquiera de las Modalidades A1 a A80 o B1 a B8, en donde cada R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es, independientemente H, alquilo de C^1-C^{12} o $NR^{10}R^{11}$, a menos que se especifique una definición más limitada.

Modalidad C2. El método descrito en la Breve descripción de la invención o en cualquiera de las Modalidades A1 a A80, B1 a B8 o C1, en donde el reactivo (2) es un reactivo de cianuro de metal, el
5 reactivo (3) es un reactivo de sal de cobre(I) y el reactivo (4) es un reactivo de sal de yoduro, a menos que se especifique una definición más limitada.

Modalidad C2. El método descrito en la Breve descripción de la invención o en cualquiera de las
10 Modalidades A1 a A80, B1 a B8 o C1 a C2, en donde un par de R^{10} y R^{11} se toman juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; cada uno se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de alquilo de C_1 - C_4 ,
15 a menos que se especifique una definición más limitada.

Las modalidades de la presente invención se pueden combinar de cualquier forma. Cabe destacar el método de cualquiera de las Modalidades A1-A79 o B1-B8, en donde X es Br. También se destaca el método de cualquiera de las
20 Modalidades A1-A5, A7-A78, A80 o B1-B8, en donde X es Cl.

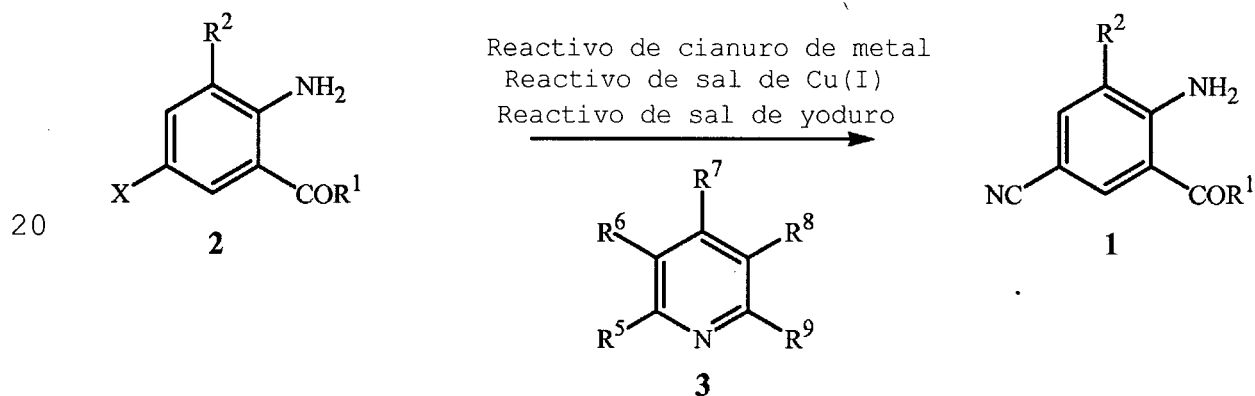
También es de interés un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1 de un compuesto de la Fórmula 2 con el método descrito anteriormente mediante el uso de un compuesto de la Fórmula 3, en donde R^5 y R^6 o R^6 y R^7 se
25 toman juntos como $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

En los siguientes Esquemas 1-8, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , X y Z en los compuestos de las Fórmulas **1** a **10** son como se definieron anteriormente en la Breve descripción de la invención y en la descripción de las modalidades, a menos que se indique de otra forma. Las Fórmulas **1a**, **1b** y **1c** son subconjuntos de la Fórmula **1**. La Fórmula **2a** es un subconjunto de la Fórmula **2**.

Como se muestra en el Esquema 1, en un método de la presente invención, un compuesto de la Fórmula **1** se prepara al poner en contacto un compuesto de la Fórmula **2** con al menos un cianuro de metal (es decir, un reactivo de cianuro de metal), al menos una sal de cobre(I) (es decir, un reactivo de sal de cobre(I)), al menos una sal de yoduro (es decir, un reactivo de sal de yoduro) y al menos un compuesto de la Fórmula **3**.

15

Esquema 1



En el presente método, el reactivo de cianuro de metal comprende, en particular, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de cianuros de metal alcalino y hexacianoferratos(II) de metal alcalino. Los cianuros de metal alcalino adecuados incluyen compuestos de la Fórmula M^1CN , en donde M^1 es un metal alcalino, tal como sodio o potasio. Los hexacianoferratos(II) de metal alcalino adecuados incluyen, por ejemplo, hexacianoferrato(II) de potasio y hexacianoferrato(II) de sodio; ambos están disponibles comercialmente a bajo costo, no son tóxicos, son fáciles de manejar y tienen seis iones de cianuro disponibles para transferirlos a los compuestos de la Fórmula 2. A menudo, se puede obtener un mayor rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 cuando se usa un reactivo de cianuro de metal que comprende cianuro de sodio. Típicamente, la relación de equivalente de cianuro entre el reactivo de cianuro de metal y el compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 y, más típicamente, de aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,25. Sin embargo, el uso de una mayor cantidad de reactivo de cianuro de metal puede ser ventajoso para remover el cobre durante el aislamiento de los compuestos de la Fórmula 1. Los cianuros de metal alcalino, tales como el cianuro de sodio, son particularmente útiles como agentes coordinadores de cobre para facilitar la remoción de cobre durante el aislamiento de los compuestos de la Fórmula 1.

Cuando se incluye una cantidad adicional de un reactivo de cianuro de metal que comprende un cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro de sodio) en la mezcla de reacción para facilitar la posterior remoción de cobre, típicamente, la
5 relación de equivalente total (es decir, una cantidad suficiente para la etapa de cianación y para la remoción de cobre) del reactivo de cianuro de metal al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,1 o aun mayor. Cuando se usa un cianuro de metal alcalino, puede
10 ser ventajoso reducir el tamaño de partícula del cianuro de metal alcalino mediante medios estándar, tales como triturado o molienda, antes de añadir el cianuro de metal alquilo a la mezcla de reacción, aunque las condiciones de la reacción influyen el beneficio. Típicamente, un cianuro de metal
15 alcalino que se trituró o molió es particularmente ventajoso cuando se usa sólo una cantidad estequiométrica o un poco más del cianuro de metal alcalino. Por el contrario, cuando se usa un cianuro de metal alcalino en gran exceso, tal como una cantidad suficiente no sólo para la etapa de cianación, sino
20 también para la posterior remoción de cobre de la mezcla de reacción (es decir, de aproximadamente 1,4 a 2,1, con respecto a la Fórmula 2), el triturado o la molienda del cianuro de metal alcalino puede proporcionar un escaso beneficio o incluso resultados inferiores, en comparación con el uso del

cianuro de metal alcalino sin triturar ni moler antes de añadirlo a la mezcla de reacción.

En el método del Esquema 1, se cree que el reactivo de sal de cobre(I) actúa como fuente de una especie química que cataliza la conversión de los compuestos de la Fórmula 2 en la Fórmula 1. Los reactivos de sal de cobre(I) adecuados comprenden uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de sales de cobre(I), tales como yoduro de cobre(I), bromuro de cobre(I), cloruro de cobre(I), cianuro de cobre(I) y triflato de cobre(I) ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$). La relación molar del reactivo de sal de cobre(I) (que se basa en Cu(I)) y el compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 y, típicamente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,99 y, más típicamente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4. Cuando X es Br, a menudo se obtienen resultados óptimos de relaciones molares de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 entre el reactivo de sal de cobre(I) y el compuesto de la Fórmula 2. Debido a que los compuestos de la Fórmula 2, en donde X es Cl, son a menudo menos reactivos que los compuestos de la Fórmula 2 correspondientes en la reacción del Esquema 1, típicamente se usa una mayor cantidad de cobre(I) para promover la reacción, cuando X es Cl. Por lo tanto, cuando X es Cl, típicamente se usan relaciones molares de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4 entre el reactivo de sal de cobre(I) y el compuesto de la Fórmula 2.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que, en las condiciones del presente método, un derivado de 5-(bromo o cloro) de la Fórmula 2 se convierte, al menos parcialmente, en el derivado de 5-yodo correspondiente, en presencia de una sal de yoduro. Los reactivos de sal de yoduro adecuados comprenden uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de amonio cuaternario, sales de yoduro de metal alcalino y alcalinotérreo, tales como yoduro de cobre(I), yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de zinc, yoduro de litio, yoduro de calcio, yoduro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrametilamonio. La relación molar de la sal de yoduro al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 y, típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,4 y, más típicamente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4.

En el método del Esquema 1, a menudo se obtiene el máximo rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 con velocidades de reacción óptimas, cuando se usa yoduro de cobre(I) (CuI) como fuente del reactivo de sal de cobre(I) y del reactivo de sal de yoduro. En general, cuando se usa yoduro de cobre(I) (CuI) en el presente método, la relación molar es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4, con respecto al compuesto de la Fórmula 2. En algunos casos, puede ser ventajoso usar yoduro de cobre(I) en conjunto con otro reactivo de sal de yoduro, tal como yoduro de sodio, yoduro de potasio,

yoduro de zinc, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de tetrametilamonio. La utilidad de combinar yoduro de cobre(I) con otro reactivo de sal de yoduro depende de las condiciones de reacción y del sustrato específicos. Típicamente, con el
5 presente proceso se puede obtener un rendimiento óptimo de los compuestos de la Fórmula 1 al usar sólo yoduro de cobre(I) como única fuente de reactivo de sal de yoduro.

Los compuestos de la Fórmula 3 actúan como ligandos en el método del Esquema 1. Se pueden usar ligandos quelantes mono y
10 polidentados que comprenden un sitio de unión tipo amina. Se descubrió que estos ligandos aceleran la velocidad de conversión de los compuestos de la Fórmula 2 en la Fórmula 1. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los ligandos facilitan la reacción al aumentar la solubilidad, la
15 reactividad y/o la estabilidad de las especies catalíticas de cobre(I) activo mediante la formación de un complejo de cobre-ligando. Los compuestos de la Fórmula 3 que incluyen piridina y una amplia variedad de derivados sustituidos con piridina son útiles como ligandos en el presente método. Típicamente, los
20 ligandos de la Fórmula 3 incluyen compuestos, en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son, independientemente, H o alquilo de C_1 - C_4 , tal como piridina, 3-metilpiridina (también conocida como 3-picolina), 4-metilpiridina (también conocida como 4-picolina), 4-etilpiridina, 4-(1,1-dimetiletil)piridina (también conocida
25 como 4-ter-butilpiridina), 3,4-dimetilpiridina (también

conocida como 3,4-lutidina), 3,5-dimetilpiridina (también conocida como 3,5-lutidina), 4-metoxipiridina, *N,N*-dimetil-4-piridinamina (también conocida como 4-(dimetilamino)piridina), *N,N*-dietil-4-piridinamina (también conocida como 4-
5 (dietilamino)piridina), 4-(1-pirrolidinil)piridina (también conocida como 4-pirrolidinopiridina), 4-(4-piridinil)morfolina (también conocida como 4-morfolinopiridina) y mezclas de éstos. Típicamente, en el método del Esquema 1, el máximo rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 y las velocidades de reacción
10 más favorables se obtienen con el uso de uno o más de los siguientes ligandos disponibles comercialmente: piridina, 4-picolina, 3-picolina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina y 4-(dimetilamino)piridina; es más frecuente el uso de 4-picolina, 3,4-lutidina y 3,5-lutidina y es aún más frecuente el uso de 4-
15 picolina. Típicamente, la relación molar de los compuestos de la Fórmula 3 al reactivo de sal de cobre(I) es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. Debido a que a menudo las relaciones molares mayores que 1 pueden acelerar la reacción, mientras que las relaciones mayores que 6
20 generalmente ofrecen poco beneficio adicional a la vez que aumentan los costos, la relación es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6. A menudo, se pueden usar compuestos ligandos de la Fórmula 3, que son líquidos cuyos puntos de ebullición concuerdan con la reacción del Esquema 1
25 (por ejemplo, piridina) para formar el solvente de la reacción

y que funcionan como ligando. En general, el solvente de la reacción contiene mayormente solventes orgánicos diferentes de los compuestos de la Fórmula 3. Sin embargo, cuando el solvente de la reacción contiene una cantidad sustancial de uno o más compuestos ligandos de la Fórmula 3, generalmente, el ligando tiene un gran exceso estequiométrico correspondiente, con respecto al reactivo de sal de cobre(I).

Típicamente, la reacción del Esquema 1 se realiza en un solvente orgánico adecuado. Se pueden usar varios solventes para formar el solvente adecuado para este método. Típicamente, el método se realiza de manera más satisfactoria con solventes en los que los compuestos de la Fórmula 2 son, de preferencia, totalmente o al menos sustancialmente solubles y el reactivo de cianuro de metal tiene baja solubilidad en el volumen de solventes usados y a las temperaturas de reacción. Si bien el solvente orgánico adecuado para la reacción del Esquema 1 puede comprender o incluso consistir prácticamente de uno o más compuestos ligandos de la Fórmula 3, típicamente, el solvente de reacción comprende uno o más solventes orgánicos diferentes de los compuestos de la Fórmula 3 y, como máximo, los compuestos de la Fórmula 3 son componentes menores (es decir, en total menos de aproximadamente 20 % en peso) del solvente de la reacción. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados y no halogenados, alifáticos y aromáticos, tales como xileno, tolueno, clorobenceno,

metoxibenceno (también conocido como anisol), 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno (también conocido como mesitileno), etilbenceno, (1-metiletil)benceno (también conocido como cumeno), naftalenos sustituidos con alquilo de C₁-C₃ (por ejemplo, 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno y 1,3-dimetilnaftaleno) y mezclas de solventes aromáticos que vende, por ejemplo, Shell Chemical con el nombre comercial ShellSol, en particular, ShellSol A100 (una mezcla de hidrocarburos aromáticos C₉-C₁₀) y ShellSol A150 (una mezcla de hidrocarburos aromáticos C₁₀-C₁₁), que incluyen mezclas de los solventes anteriores. El método se realiza de manera más satisfactoria con un solvente que permite temperaturas de reacción de aproximadamente 155 a 180 °C. Esto se puede lograr con un solvente que tiene un punto de ebullición normal (es decir, un punto de ebullición a 100 kPa de presión) en este intervalo o por encima de él, o mediante el funcionamiento a presión elevada con un solvente cuyo punto de ebullición es más bajo, tal como anisol, xileno o tolueno. Los solventes anisol, xileno o tolueno son solventes útiles, ya que típicamente se obtiene un alto rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 cuando se usan estos solventes, en particular, cuando el presente método se realiza a presión elevada. Típicamente, el volumen del solvente orgánico con respecto al peso del compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,5 ml/g a aproximadamente 10 ml/g. Una cantidad de solvente

mayor que 1,5 ml/g puede facilitar la agitación de la mezcla de reacción, pero una mayor cantidad de solvente puede lentificar la reacción y aumentar los costos; por lo tanto, a menudo, la relación entre el volumen del solvente y el peso del compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 2 ml/g a aproximadamente 5 ml/g y, más a menudo, de aproximadamente 2 ml/g a 4 ml/g.

En el presente método, el orden en el que se combinan los reactivos no es determinante para el resultado de la reacción. Por ejemplo, un orden de combinación implica combinar el compuesto de la Fórmula 2 con el solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y luego añadir secuencialmente el reactivo de cianuro de metal, el reactivo de sal de cobre(I), el reactivo de sal de yoduro y al menos un compuesto de la Fórmula 3 a la mezcla. Alternativamente, en algunos casos, es ventajoso disolver al menos un compuesto de la Fórmula 3 y el reactivo de sal de cobre(I) en el solvente orgánico adecuado y añadir esta solución a una mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2, el reactivo de cianuro de metal, el reactivo de sal de yoduro y el solvente orgánico adecuado. Típicamente, para este modo de adición, el solvente orgánico adecuado (es decir, un compuesto solvente o mezcla de compuestos solventes) que se usa para disolver el/los compuesto(s) de la Fórmula 3 y el reactivo de sal de cobre(I) es el mismo solvente orgánico adecuado que se usa para formar la mezcla que comprende el

compuesto de la Fórmula 2, el reactivo de cianuro de metal y el reactivo de sal de yoduro. Otros órdenes de adición también son útiles para el presente método.

De preferencia, el método del Esquema 1 se realiza en un ambiente libre de oxígeno, aunque no es esencial para que la reacción tenga un resultado exitoso. Se descubrió que es ventajoso reducir la presencia de oxígeno atmosférico en el recipiente de reacción antes y durante la adición de los reactivos y mantener un ambiente libre de oxígeno durante el transcurso de la reacción. Se pueden usar técnicas estándar para obtener un ambiente libre de oxígeno; estas técnicas incluyen, por ejemplo, evacuar el recipiente de reacción con una bomba de vacío y luego represurizar a presión atmosférica con un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón). Este método se puede repetir dos o más veces para reducir más aún el oxígeno presente en el recipiente de reacción. Alternativamente, el recipiente de reacción se puede purgar con un gas inerte y luego se puede mantener una presión positiva de gas inerte durante la reacción.

A menudo, la reacción del Esquema 1 de acuerdo con el presente método se realiza a temperaturas de aproximadamente 115 a 200 °C y, más a menudo, de aproximadamente 145 a 180 °C. En general, las temperaturas de aproximadamente 155 a 170 °C logran un máximo rendimiento y una máxima pureza del producto con las velocidades de reacción más favorables;

por ejemplo, en la mayoría de los casos, el rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 es mayor que 95 % en aproximadamente 6 a aproximadamente 12 h.

El producto de la Fórmula 1 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica; éstas técnicas incluyen filtración, extracción, evaporación y cristalización. Por ejemplo, el medio de reacción se puede diluir con aproximadamente 2 a 8 partes en peso de agua, con respecto al compuesto de la Fórmula 2, para disolver sales inorgánicas presentes en el medio de reacción. Debido a que los compuestos de la Fórmula 1 son típicamente sólidos a temperatura ambiente y, en general, poco solubles en el solvente de la reacción, la manera más fácil de aislarlos es mediante filtración, seguida del lavado con agua y, opcionalmente, un solvente orgánico (por ejemplo, xileno o tolueno). Si los compuestos de la Fórmula 1 son solubles en el solvente de la reacción, la manera más conveniente de aislarlos es mediante la dilución del medio de reacción con agua para disolver sales inorgánicas, luego la separación de la fase orgánica, opcionalmente seguida del lavado con agua, para remover la cantidad residual de sales y/o cianuros de metal y luego la remoción del solvente mediante destilación o evaporación a presión reducida. En algunos casos, puede ser ventajoso añadir un agente coordinador de cobre soluble en agua para optimizar la remoción de cobre antes de aislar los compuestos de la Fórmula 1. Los agentes

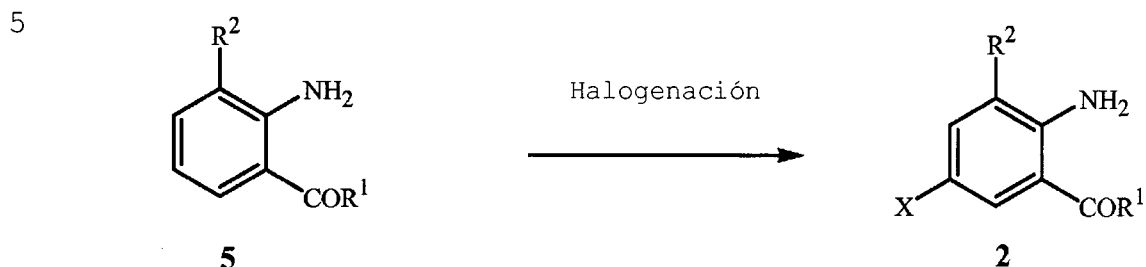
coordinadores de cobre útiles incluyen, por ejemplo, 2,2'-tiodietanol, etilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina y cianuros de metal alcalino. Como se analizó anteriormente, el cianuro de metal alcalino, tal como el cianuro de sodio, es particularmente útil para la remoción de cobre. Si en el presente método se usa un cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro de sodio) como agente coordinador de cobre, en general, es útil emplear de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 moles, con respecto a los compuestos de la Fórmula 2, para reducir la cantidad de cobre residual en los compuestos de la Fórmula 1. Esta cantidad de cianuro de sodio se puede añadir cuando se añade el reactivo de cianuro de metal (es decir, durante la reacción de cianación, como se analizó anteriormente) o cuando se completa la reacción y antes de aislar los compuestos de la Fórmula 1. Para el primer modo de adición, se añade el cianuro de metal alcalino en forma anhidra y, para el segundo, se añade en forma anhidra o como una solución acuosa. Los compuestos de la Fórmula 1 se pueden purificar más aun mediante la recristalización de un solvente orgánico adecuado. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol. El método del Esquema 1 se ilustra mediante los siguientes Ejemplos 1-11. El Ejemplo 3 ilustra el método del Esquema 1 que incluye el tratamiento de la mezcla de reacción con una solución de cianuro de sodio acuoso antes del aislamiento del compuesto de la Fórmula 1.

Las características del presente método proporcionan un medio eficaz que usa reactivos económicos para producir derivados del ácido 2-amino-5-cianobenzoico 3-sustituido de la Fórmula 1 con un alto rendimiento (típicamente, 95 % o más, sobre la base de los moles de los compuestos de la Fórmula 2 usados) en 6 a 12 h. Cabe destacar que el presente método se puede usar para proporcionar un rendimiento sorprendentemente alto de los compuestos de la Fórmula 1 con una pureza excelente, aunque estos compuestos y los compuestos iniciales de la Fórmula 2 contienen sustituyentes de amino y, en algunos casos, sustituyentes de amida que pueden potencialmente participar en las reacciones secundarias.

Los compuestos iniciales de la Fórmula 2 se pueden obtener mediante varios métodos conocidos en la técnica. De acuerdo con un método, como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la Fórmula 2 se pueden preparar mediante la halogenación de un compuesto de la Fórmula 5 mediante el uso de diversos reactivos conocidos en la literatura, que incluyen bromo, cloro, cloruro de sulfurilo, *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-bromosuccinimida (NBS) y reactivos de halogenación, tales como mezclas que comprenden peróxido de hidrógeno y un haluro de hidrógeno. Para referencias importantes que describen estos métodos, véanse las publicaciones de las patentes del PCT núm. WO 1998/16503 (el Esquema 4 y el Ejemplo 132), núm. WO 2006/068669 (el Esquema 11), núm. WO 2003/015519 (el Esquema 4

y el Ejemplo 1, Etapa A) y núm. WO 2006/062978 (el Esquema 15; el Ejemplo 4, Etapa B y el Ejemplo 5, Etapa B).

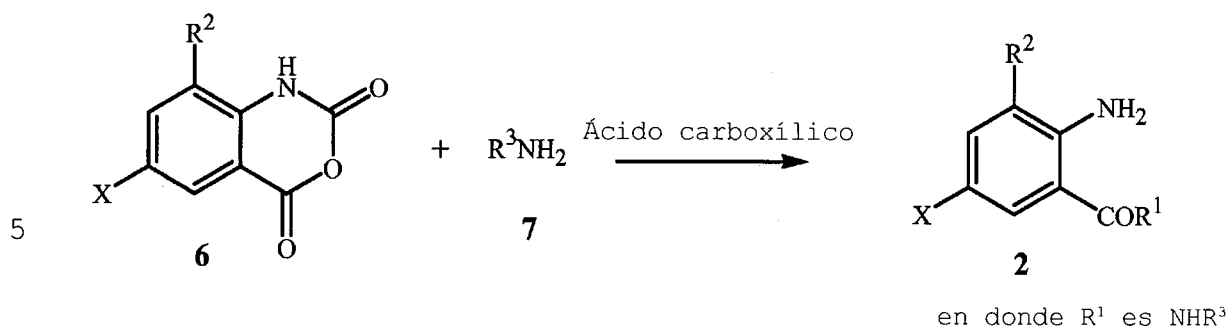
Esquema 2



10 Otro método para preparar los compuestos de la Fórmula 2, en donde X es Br y R¹ es NHR³, implica la brominación de los compuestos de la Fórmula 5 mediante el tratamiento con un gas que contiene bromo, como se ilustra mediante el procedimiento del Ejemplo de referencia 1 (el Ejemplo de
15 referencia 1 también se encuentra en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2008/082502).

Los compuestos de la Fórmula 2, en donde R¹ es NHR³, también se pueden preparar al poner en contacto un anhídrido isatoico de la Fórmula 6 con una amina de alquilo de la
20 Fórmula 7 en presencia de un ácido carboxílico, como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3



Debido a que las aminas, tales como el compuesto de la Fórmula 7, son bases, en ausencia del ácido carboxílico, la mezcla de los compuestos de las Fórmulas 6 y 7 sería básica (es decir, pH eficaz > 7). El ácido carboxílico actúa como amortiguador para reducir el pH eficaz de la mezcla de reacción. Se puede usar una amplia variedad de ácidos carboxílicos, ya que el único requisito es que al menos un grupo ácido carboxílico imparta acidez. Se pueden incluir otros grupos funcionales y más de un grupo ácido carboxílico puede estar presente en la molécula de ácido carboxílico. Típicamente, el ácido carboxílico tiene un pK_a eficaz que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5. Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido cítrico. Por razones de costo, se prefieren los ácidos carboxílicos económicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y

ácido benzoico. En especial, se prefiere el ácido acético, disponible comercialmente a bajo costo en su forma anhidra (conocida como "ácido acético glacial").

La combinación del ácido carboxílico con la amina básica de la Fórmula 7 forma una sal de amina del ácido carboxílico. Esta sal de amina se puede preformar antes de la adición del compuesto anhídrido isatoico de la Fórmula 6, o la sal de amina se puede generar *in situ* mediante la medición de la amina de la Fórmula 7 en una mezcla del compuesto de la Fórmula 6 y del ácido carboxílico. Independientemente del modo de adición, generalmente, es óptimo mantener el pH eficaz de la mezcla durante la reacción de aproximadamente 3 a aproximadamente 7.

Debido a que el pH eficaz de la mezcla es el resultado del efecto amortiguador del ácido carboxílico en conjunto con la amina de la Fórmula 7, el pH eficaz se puede ajustar de acuerdo con el pK_a eficaz del ácido carboxílico mediante el ajuste de la relación molar del ácido carboxílico y la amina de la Fórmula 7. Típicamente, la cantidad molar entre la amina de la Fórmula 7 y el ácido carboxílico se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3. Más particularmente, cuando el modo de combinación implica medir la amina de la Fórmula 7 en una mezcla del compuesto de anhídrido isatoico de la Fórmula 6 y del ácido carboxílico, la relación molar de la amina de la Fórmula 7 al ácido carboxílico es, de preferencia, de aproximadamente

0,95 a aproximadamente 3. Cuando el modo de combinación implica formar la sal de amina antes de la adición del compuesto de la Fórmula 6, la relación molar de la amina de la Fórmula 7 y el ácido carboxílico es, de preferencia, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,05; siempre que se use una relación casi equimolar (por ejemplo, de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05) de la amina de la Fórmula 7 al ácido carboxílico, la sal de amina formada de esta manera se usa, en general, en una relación de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto de la Fórmula 6. Para que la conversión sea óptima, la relación molar de la amina de la Fórmula 7 y el compuesto anhídrido isatoico de la Fórmula 6 debe ser al menos 1,0, aunque se prefiere que la relación molar sea de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 por razones de eficacia y economía, independientemente de cómo se mezclan los componentes. La cantidad molar entre la amina de la Fórmula 7 y el compuesto de la Fórmula 6 puede ser sustancialmente mayor que 1,5, particularmente cuando se usa una relación casi equimolar (por ejemplo, de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05) de la amina al ácido.

El máximo rendimiento y la máxima pureza del producto se logran cuando el medio de reacción es sustancialmente anhidro. Por lo tanto, el medio de reacción se forma, típicamente, de compuestos sustancialmente anhidros de las Fórmulas 6 y 7 y

del ácido carboxílico. De preferencia, el medio de reacción y los materiales de formación contienen aproximadamente 5 % o menos, con más preferencia, aproximadamente 1 % o menos y, con la más preferencia, aproximadamente 0,1 % o menos de agua (en
5 peso). Si el ácido carboxílico es ácido acético, éste se encuentra de preferencia en forma de ácido acético glacial.

Típicamente, la reacción del Esquema 3 se realiza en una fase líquida. En muchos casos, la reacción se puede realizar sin solvente, aparte de los compuestos de las Fórmulas 2, 6 y
10 7 y del ácido carboxílico. Pero un procedimiento preferido es aquel en el que se usa un solvente que puede suspender y disolver, al menos parcialmente, los reactivos. Se prefieren los solventes que no son reactivos con los componentes de la reacción y que tienen una constante dieléctrica de
15 aproximadamente 5 o mayor, tales como alquil nitrilos, ésteres, éteres o cetonas. De preferencia, el solvente debe ser sustancialmente anhidro para lograr un medio de reacción sustancialmente anhidro. Típicamente, la relación en peso entre el solvente y el compuesto de la Fórmula 6 es de
20 aproximadamente 1 a aproximadamente 20 y, de preferencia, aproximadamente 5, por razones de eficacia y economía.

El bióxido de carbono se forma como un subproducto de la reacción del Esquema 3. La mayor parte del bióxido de carbono que se forma evoluciona del medio de reacción como un gas. De
25 preferencia, la adición del compuesto de la Fórmula 6 en el

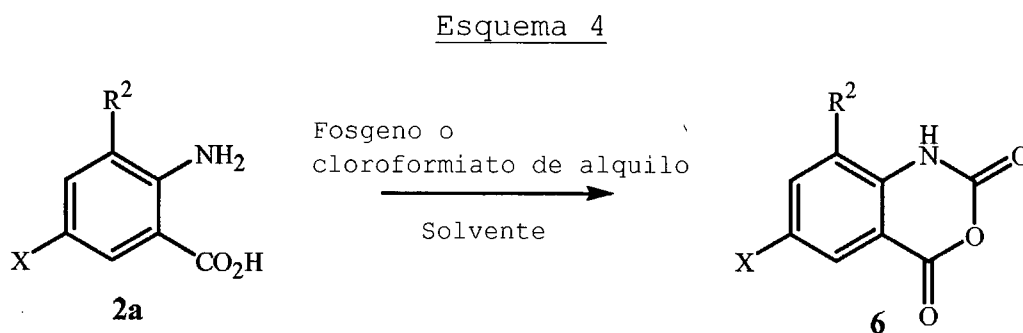
medio de reacción que contiene la amina de la Fórmula 7 o la adición de la amina de la Fórmula 7 en el medio de reacción que contiene el compuesto de la Fórmula 6 se realiza a velocidades y temperaturas adecuadas para facilitar el control de la evolución del bióxido de carbono. A menudo, la temperatura del medio de reacción es de aproximadamente 5 a 75 °C y, más a menudo, de aproximadamente 35 a 55 °C.

El producto de la Fórmula 2 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica; estas técnicas incluyen ajuste del pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. Por ejemplo, el medio de reacción se puede diluir con aproximadamente 3 a 15 partes en peso de agua, con respecto al compuesto inicial de la Fórmula 6, el pH se puede ajustar opcionalmente ya sea con ácido o base para optimizar la remoción de impurezas ácidas o básicas, opcionalmente la fase de agua se puede separar y la mayor parte del solvente orgánico se puede remover mediante destilación o evaporación a presión reducida. Debido a que los compuestos de la Fórmula 2 son típicamente sólidos cristalinos a temperatura ambiente, a menudo la manera más fácil de aislarlos es mediante filtración, opcionalmente seguida del lavado con agua y secado posterior.

Como se muestra en el Esquema 4, los anhídridos isatoicos de la Fórmula 6 se pueden preparar de ácidos antranílicos de la Fórmula 2a (Fórmula 2, en donde R^1 es OR^4 y R^4 es H) mediante una reacción de ciclización que implica el

tratamiento de los ácidos antranílicos con fosgeno o un
equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o un cloroformiato
de alquilo (por ejemplo, cloroformiato de metilo) en un
solvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano. El
5 método se describe en la publicación de la patente del PCT
núm. WO 2006/068669, que incluye un ejemplo específico
importante para el Esquema 4. Véase también Coppola, *Synthesis*
1980, 505 y Fabis et al., *Tetrahedron* **1998**, 10789.

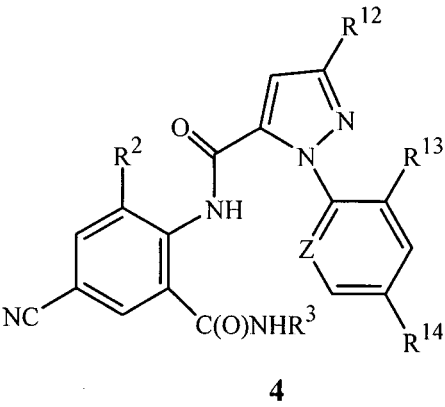
10



15

En otro aspecto de la presente invención, los
compuestos de la Fórmula **1** preparados de acuerdo con el
método del Esquema 1 son útiles como intermedios para
preparar compuestos de la Fórmula **4**. Los compuestos de la
Fórmula **4** son útiles como insecticidas, tal como se
20 describe, por ejemplo, en las publicaciones de patentes del
PCT núms. WO 2003/015518 y WO 2006/055922.

5



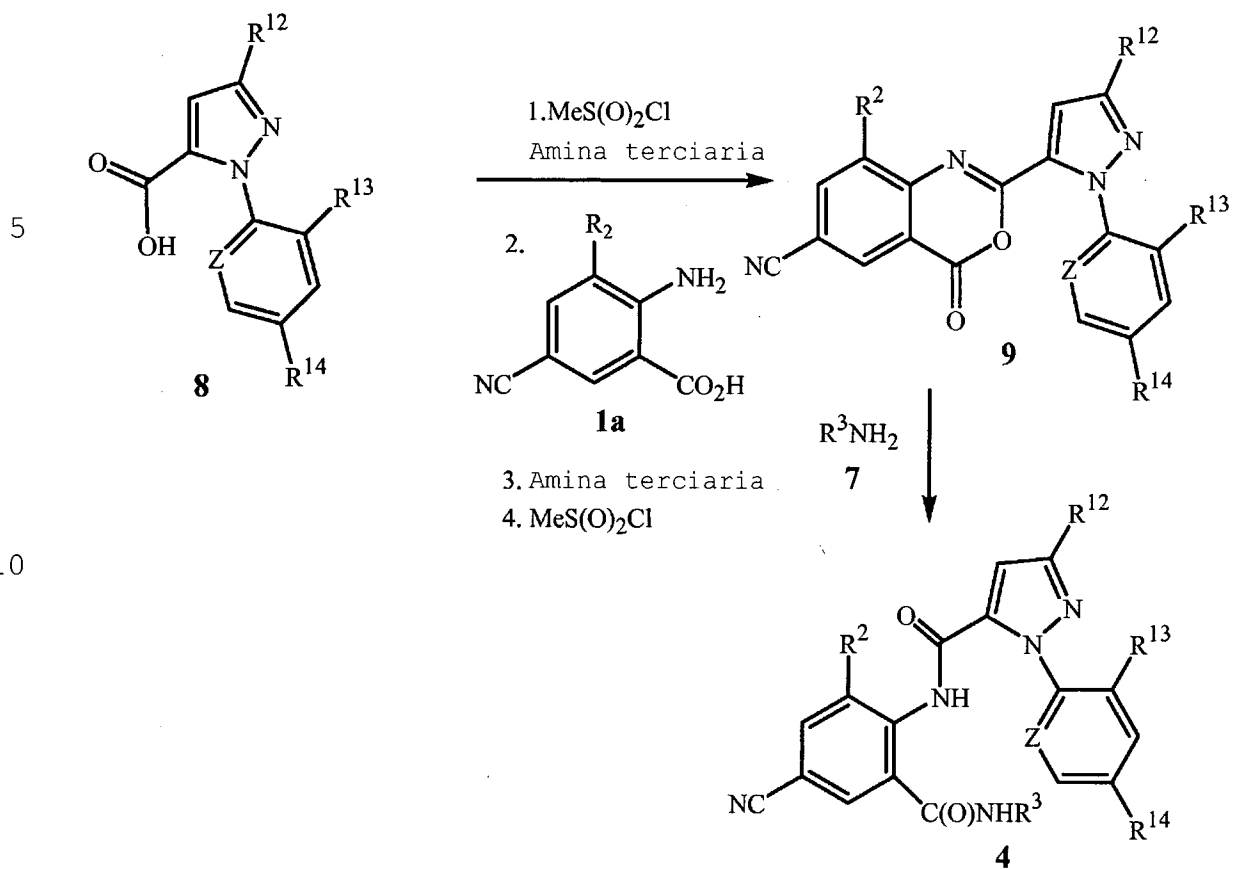
en donde

- 10 R^2 es CH_3 o Cl ;
 R^3 es H , alquilo de C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;
 Z es CR^{15} o N ;
 R^{12} es Cl , Br , CF_3 , OCF_2H o OCH_2CF_3 ;
15 R^{13} es F , Cl o Br ;
 R^{14} es H , F o Cl ; y
 R^{15} es H , F , Cl o Br ;

Para preparar un compuesto de la Fórmula 4 de un compuesto de la Fórmula 1 se pueden utilizar varias rutas.
20 Como se esbozó en el Esquema 5, uno de esos métodos implica el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula 1a (Fórmula 1 en donde R^1 es OR^4 y R^4 es H) con un ácido pirazol-5-carboxílico de la Fórmula 8, lo que resulta en una cianobenzoxazinona de la Fórmula 9. La reacción posterior de

la cianobenzoxazinona con una amina de la Fórmula 7 proporciona un compuesto de la Fórmula 4. Las condiciones para el primer paso implican la adición secuencial de metanosulfonil cloruro en presencia de aminas terciarias, tales como trietilamina o piridina, a un pirazol de la Fórmula 8, seguido de la adición de un compuesto de la Fórmula 1a, seguido de una segunda adición de aminas terciarias y metanosulfonil cloruro. La reacción se puede realizar pura o en una serie de solventes adecuados, que incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, tolueno, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. El segundo paso, la reacción de las benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas, está bien documentado en la literatura química. Para ver una reseña general de la química de la benzoxazinona, véanse Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* **2000**, 8, 2095-2103 y las referencias allí citadas y G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* **1999**, 36, 563-588. También véase la publicación de la patente del PCT núm. WO 2004/067528, que enseña el método general del Esquema 5, que incluye ejemplo experimentales del Esquema 5.

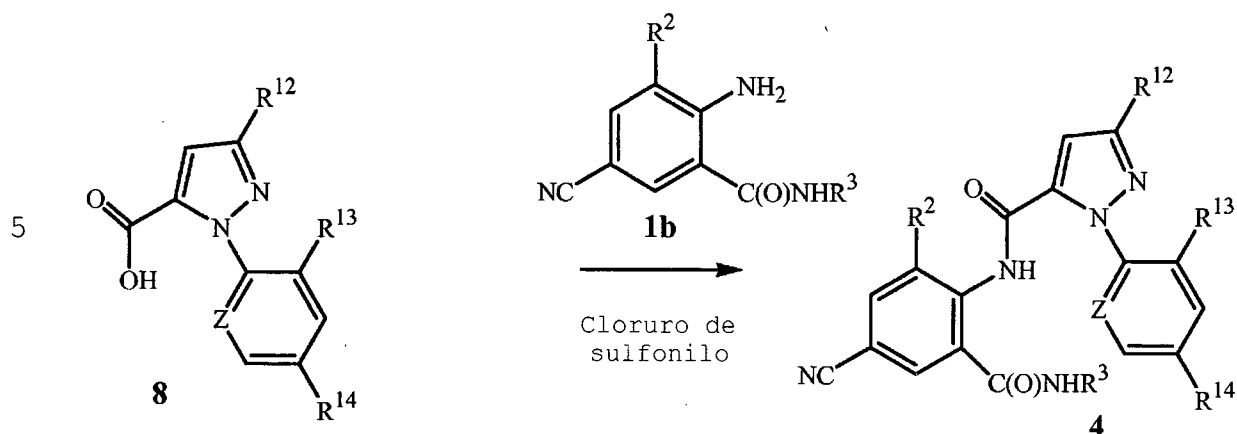
Esquema 5



Otro método para preparar los compuestos de la Fórmula 4 se muestran en el Esquema 6. En este método, se prepara un compuesto de la Fórmula 4 combinando un compuesto de la Fórmula 1b (Fórmula 1 en donde R¹ es NHR³), un pirazol de la Fórmula 8 y sulfonil cloruro de acuerdo con el método general instruido en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/062978, que se incorpora por este medio a la presente en su totalidad como referencia.

20

Esquema 6



10 Tal como se describe en la patente núm. WO 2006/062978,
para esta transformación se pueden utilizar varias condiciones
de reacción. Típicamente, se adiciona un cloruro de sulfonilo a
una mezcla de los compuestos de las Fórmulas **1b** y **8** en
presencia de un solvente y una base. Generalmente, los cloruros
15 de sulfonilo corresponden a la Fórmula $RS(O)_2Cl$, en donde R es
un radical a base de carbono. Habitualmente, para este método,
R es alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_2 o fenilo
opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste de
20 halógeno, alquilo de C_1-C_3 y nitro. Los cloruros de sulfonilo
disponibles comercialmente incluyen cloruro de metanosulfonilo
(R es CH_3), cloruro de propanosulfonilo (R es $(CH_2)_2CH_3$),
cloruro de bencenosulfonilo (R es fenilo) y cloruro de p-
toluenosulfonilo (R es 4 metilfenilo). Se prefiere el cloruro
25 de metanosulfonilo por cuestiones de menor costo, facilidad de

adición y menor residuo. Al menos un equivalente molar de cloruro de sulfonilo por mol del compuesto de la Fórmula 8 es estequiométricamente necesario para que la conversión sea completa. Típicamente, la relación molar del cloruro de sulfonilo al compuesto de la Fórmula 8 es hasta aproximadamente 2,5, más típicamente, hasta aproximadamente 1,4.

El compuesto de la Fórmula 4 se forma cuando los compuestos iniciales de las Fórmulas 1b y 8 y el cloruro de sulfonilo entran en contacto entre sí en una fase líquida combinada, en la que cada uno de ellos es al menos parcialmente soluble. Dado que los materiales iniciales de las Fórmulas 1b y 8 son típicamente sólidos a temperaturas ambiente normales, el método se realiza más satisfactoriamente utilizando un solvente en el cual los compuestos iniciales tienen una solubilidad significativa. De esta manera, el método se realiza, típicamente, en una fase líquida que comprende un solvente. En algunos casos, el ácido carboxílico de la Fórmula 8 puede tener solamente una ligera solubilidad, pero su sal con base añadida puede tener mayor solubilidad en el solvente. Los solventes adecuados para este método incluyen nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona (MEK) y metil butil cetona; haloalcanos, tales como diclorometano y triclorometano; éteres, tales como etil éter, metil terbutil

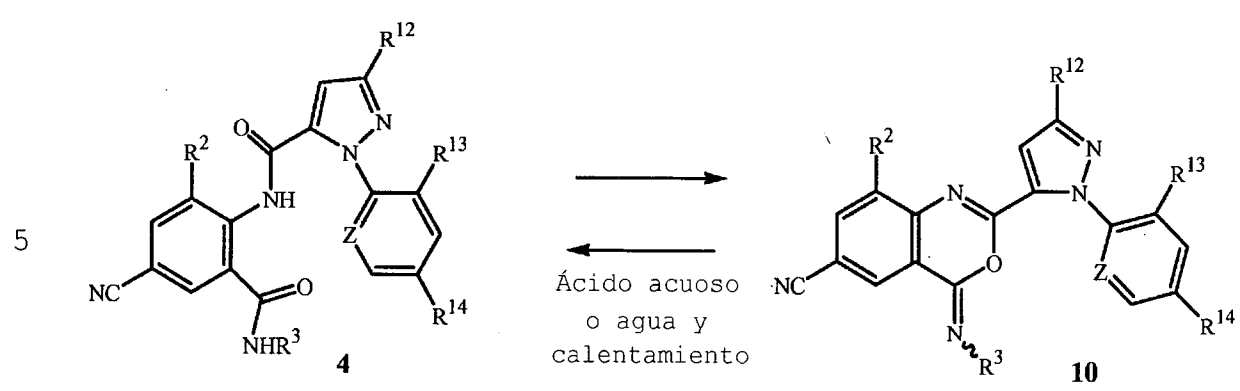
éter, tetrahidrofurano (THF) y *p*-dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, clorobenceno y diclorobenceno; aminas terciarias, tales como trialkilaminas, dialquilanilinas y, opcionalmente, piridinas sustituidas; y
5 mezclas de los anteriores. Los solventes preferidos incluyen acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetona, MEK, diclorometano, metil *ter*butil éter, THF, *p*-dioxano, tolueno y clorobenceno. Como solvente, se prefiere especialmente el acetonitrilo ya que a menudo provee productos con un
10 rendimiento y/o pureza superiores.

Dado que la reacción del método de la presente genera cloruro de hidrógeno como un subproducto que, de otra manera, se uniría a los centros básicos en los compuestos de las Fórmulas **1b**, **4** y **8**, el método se realiza más
15 satisfactoriamente en presencia de al menos una base suplementaria. La base puede facilitar también la interacción constructiva del ácido carboxílico con el compuesto de cloruro de sulfonilo y la antranilamida. La reacción de una base suplementaria con el ácido carboxílico de la Fórmula **8** forma
20 una sal que puede ser más soluble que el ácido carboxílico en el medio de reacción. Aunque la base se puede añadir en forma simultánea, alternada o incluso después de la adición del cloruro de sulfonilo, ésta se añade típicamente antes de la adición del cloruro de sulfonilo. Algunos solventes, tales
25 como las aminas terciarias, también son útiles como bases y,

cuando se usan como solventes, estarán presentes con un gran exceso estequiométrica como bases. Cuando no se usa la base como solvente, la relación molar nominal entre la base y el sulfonil cloruro es, generalmente, de aproximadamente 2,0 a 5 aproximadamente 2,2, y, preferentemente, es de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 2,2. Las bases preferidas son aminas terciarias, que incluyen piridinas sustituidas. Las bases más preferidas incluyen 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina y piridina. Como base, se prefiere la 3-picolina dado que sus 10 sales con ácidos carboxílicos de la Fórmula 8 son, a menudo, altamente solubles en solventes, tales como acetonitrilo.

Los compuestos de la Fórmula 4 se puede aislar de las mezclas de reacción mediante métodos conocidos para aquellos con experiencia en la técnica, incluso cristalización, 15 filtración y extracción. Como se describió en la patente núm. 2006/062978, en algunos casos, en las condiciones de reacción de acoplamiento del Esquema 6, los compuestos de la Fórmula 4 se pueden ciclar parcialmente para formar derivados de iminobenzoxazina de la Fórmula 10, como se 20 ilustra a continuación, en el Esquema 7.

Esquema 7



Tal como se expuso en la patente núm. WO 2006/062978, en
 10 estos casos, a menudo es ventajoso convertir los compuestos de
 iminobenzoxazina de la Fórmula 10 nuevamente en las amidas de
 la Fórmula 4 antes del aislamiento. Esta conversión se puede
 lograr mediante el tratamiento de la mezcla de reacción con
 una solución ácida acuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico
 15 acuoso); o aislando la mezcla de los compuestos de la Fórmula
 10 y la Fórmula 4 y luego tratando la mezcla con una solución
 ácida acuosa, opcionalmente en la presencia de una solvente
 orgánico adecuado (por ejemplo, acetonitrilo). La patente WO
 2006/062978 describe ejemplos específicos pertinentes al
 20 método del Esquema 6, que incluye ejemplos que ilustran el
 tratamiento de la mezcla de reacción con una solución ácida
 acuosa antes de aislar los compuestos de la Fórmula 4.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula 10 se
 pueden convertir nuevamente en compuestos de la Fórmula 4
 25 antes del aislamiento poniendo en contacto la mezcla de

reacción con agua y calentándola. Generalmente, la conversión de los compuestos de la Fórmula 10 en compuestos de la Fórmula 4 se puede lograr añadiendo de aproximadamente 2 a 6 partes en peso de agua en relación con el peso de compuesto inicial de la Fórmula 1 y luego calentando de aproximadamente 45 a aproximadamente 65 °C. La conversión del compuesto de la Fórmula 10 en el compuesto de la Fórmula 4 se completa habitualmente en 1 h o menos. El Ejemplo de referencia 2 a continuación ilustra el método del Esquema 6, que incluye el tratamiento de la mezcla de reacción con agua y calentando antes del aislamiento del compuesto de la Fórmula 4.

Los ácidos pirazol-5-carboxílicos de la Fórmula 8 se pueden preparar de 5-oxo-3-pirazolidincarboxilatos mediante el tratamiento con un agente halogenizante para lograr 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilatos, que posteriormente se pueden tratar con un agente oxidante para proporcionar los ésteres de la Fórmula 8. Los ésteres se pueden convertir en ácidos (es decir, Fórmula 8). Los agentes halogenizantes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforos, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialkilfosforanos, diahalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Los agentes oxidantes pueden ser, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato potásico, persulfato sódico, persulfato de amonio, monopersulfato potásico (por ejemplo, Oxone®) o permanganato

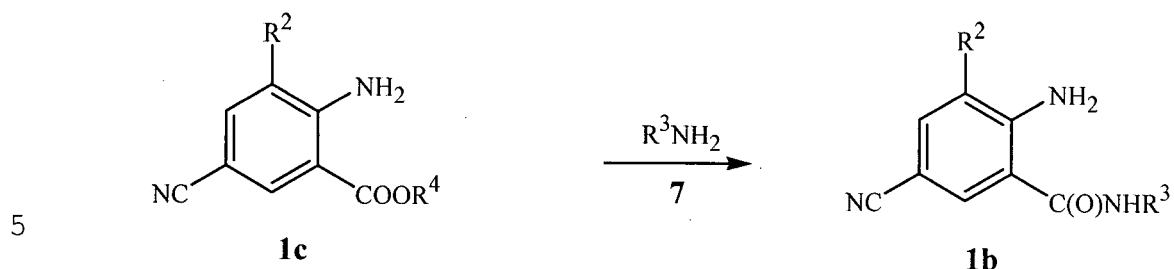
potásico. Véanse las publicaciones de las patentes del PCT
núms. WO 2003/016283, WO 2004/087689 y WO 2004/011453 para
obtener una descripción de los métodos de halogenación y
oxidación y un procedimiento para preparar los 5-oxo-3-
5 pirazolidinocarboxilatos iniciales. Para convertir los ésteres
en ácidos carboxílicos se puede usar una variedad de métodos
informados en la literatura química, que incluyen clivaje
nucleofílico en condiciones anhidras o hidrólisis que implica
el uso de ácidos o bases (véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts,
10 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.º ed., John Wiley &
Sons, Inc., Nueva York, 1991, págs. 224-269 para una revisión
de los métodos). Se prefieren los métodos hidrolíticos
catalizado en base para preparar los ácidos carboxílicos de la
Fórmula 8 de los ésteres correspondientes. Las bases adecuadas
15 incluyen hidróxidos de metal alcalino (tales como hidróxidos de
litio, sodio o potasio). Por ejemplo, los ésteres se pueden
disolver en una mezcla de agua y alcohol, tal como metanol. Con
el tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio,
los ésteres se saponifican para proporcionar la sal de sodio o
20 potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido
fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico,
proporciona ácidos carboxílicos. La publicación de la patente
del PCT núm. WO 2003/016283 proporciona un ejemplo experimental
relevante que ilustra el método de hidrólisis catalizada en
25 base para la conversión de un éster en un ácido.

Alternativamente, los ácidos pirazol-5-carboxílicos de la Fórmula **8** se pueden preparar de 4,5-dihidro-5-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilatos a través de una reacción de deshidratación catalizada en ácido para proporcionar
5 ésteres, que luego se pueden convertir en los ácidos de la Fórmula **8**. Las condiciones de reacción típicas implican tratar 4,5-dihidro-5-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilatos con un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, en un solvente orgánico, tal como ácido acético, a temperaturas entre
10 aproximadamente 0 y 100 °C. El método se describe en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2003/016282. La conversión de los ésteres en ácidos se puede hacer usando los métodos anteriormente descritos. Además, la patente núm. WO 2003/016282 proporciona un ejemplo experimental relevante
15 para la conversión de un éster en un ácido.

Las amidas antranílicas de la Fórmula **1b** también se pueden preparar de los ácidos o ésteres correspondientes de la Fórmula **1c** (Fórmula **1**, en donde R¹ es OR⁴), en donde R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄, como se ilustra a continuación en el
20 Esquema 8. Formar amidas de ácidos carboxílicos implica, generalmente, adicionar un agente de acoplamiento (por ejemplo, tetracloruro de silicio, o alternativamente, dicitclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, frecuentemente en la
25 presencia de 1-hidroxi-benzotriazol). La preparación de

amidas antranílicas de ácidos antranílicos se expone en M. J. Kornet, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1992**, 29(1), 103-5; publicación de la patente del PCT núm. WO 01/66519-A2; T. Asano et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14(9), 2299-2302; H. L. Birch et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15(23), 5335-5339; y D. Kim et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15(8), 2129-2134. Además, T. Asano et al. informan la preparación de una amida antranílica de un ácido antranílico mediante un intermedia de anilina protegida con N o mediante un intermedio de 4H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona (anhídrido isatoico). Formar amidas de ésteres implica, frecuentemente, calentar el éster con la amina apropiada en un solvente polar, tal como etilenglicol. Un procedimiento útil para la conversión de ésteres antranílicos en amidas antranílicas se describe en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/062978. Asimismo, E. B. Skibo et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45(25), 5543-5555 describe la preparación de amida antranílica del éster antranílico correspondiente usando catalizador de cianuro sódico.

Esquema 8



Los métodos de los Esquemas 5 y 6 son ilustrativos de tan solo dos de la variedad de métodos para convertir un compuesto de la Fórmula 1 en el compuesto de carboxamida de la Fórmula 4. En la técnica se conoce una amplia variedad de métodos generales para preparar carboxamidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas. Para consultar una reseña general, véase M. North, *Contemporary Org. Synth.* **1995**, 2, 269-287. Los métodos particulares incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula 1b con un compuesto de la Fórmula 8 en la presencia de un agente de acoplamiento deshidratante, tal como 1,1'-carbonildiimidazol, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, o un reactivo análogo unido a polímero, tal como dicitclohexilcarbodiimida unida a polímero, generalmente, en un solvente inerte, tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, como se describe, en general, en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2003/15518.

También en la patente núm. WO 2003/15518, se describe un método para preparar una contraparte de cloruro de acilo del compuesto de la Fórmula **8**, tal como por contacto con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en la presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida y luego poner en
5 contacto el cloruro de acilo derivado con el compuestos de la Fórmula **1b** en la presencia de un depurador de ácidos, tal como una base amina (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina y análogos con soporte
10 polimérico) o un hidróxido o carbonato (por ejemplo, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), generalmente, en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter etílico o diclorometano. El producto de los compuestos de la Fórmula **4** se puede aislar a partir de las mezclas de reacción mediante
15 métodos conocidos para aquellos con experiencia en la técnica, incluso cristalización, filtración y extracción.

Sin entrar en otros detalles innecesarios, se considera que, basándose en la descripción precedente, un experimentado en la técnica podrá usar al máximo la presente invención. Por
20 lo tanto, los siguientes ejemplos se interpretarán como solamente ilustrativos, sin limitar la descripción en ningún sentido. En los siguientes ejemplos, las etapas ilustran un procedimiento para cada etapa de una transformación sintética total y la materia prima para cada etapa puede no haberse
25 preparado necesariamente mediante un proceso de preparación

determinado cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Como se usa en los siguientes ejemplos, el término "libre de oxígeno" se refiere a un solvente o reactivo en el cual se remueve el oxígeno atmosférico antes del uso mediante

5 destilación en atmósfera inerte en la presencia de hidruro cálcico. En los Ejemplos 8 y 9, las mezclas de reacción se analizaron mediante HPLC en fase inversa (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8, fabricado por Agilent Technologies, 5 μ m, 4,6 mm $\times$ 75 mm). El sistema de solvente fue el solvente A, agua con

10 0,1 % por volumen de ácido trifluoacético y el solvente B, acetonitrilo con 0,1 % por volumen de ácido trifluoacético (gradiente comenzada a 0 minutos con 95 % de solvente A y 5 % de solvente B y se aumentó el solvente B a 95 % a lo largo de 8 minutos, el flujo fue de 1 ml/minuto).

15 En el Ejemplo 11, la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC en fase inversa (HP Zorbax® SB-Phenyl, fabricado por Agilent Technologies, 3,5 μ m, 4,6 mm $\times$ 15 cm). El sistema de solvente fue el solvente A, agua con el pH ajustado a 3,0 por la adición de ácido fosfórico y el

20 solvente B, acetonitrilo (gradiente comenzada a 0 minutos con 83 % de solvente A y 17 % de solvente B y se aumentó el solvente B a 95 % a lo largo de 15 minutos, el flujo fue de 1,5 ml/minuto). Se informan espectros de ^1H NMR y ^{31}P NMR en ppm debajo de tetrametilsilano y ácido fosfórico,

25 respectivamente; s significa singulete, d significa doblete,

m significa multiplete, br s significa singulete amplio y br d significa doblete amplio.

Ejemplo de referencia 1

5 Preparación de 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (un compuesto de la Fórmula 2)

Se cargó un matraz de 1000-ml equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador y tubería de fluoropolímero Teflon® (0,16 cm (1/16") I.D. x 0,32 cm (1/8") O.D.)

10 (ubicado de manera tal que el extremo de la tubería se sumergía debajo de la superficie de la mezcla de reacción) con ácido acético (226 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (50 %, 25 g) en agua (85 g) a lo largo de 15 minutos y luego 2-amino-N,3-dimetilbenzamida

15 (50 g, 0,305 mol) (véase la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/062978 para un método de preparación) y la mezcla se calentó a 55 °C. Se cargó un matraz de doble cuello, de 200 ml, equipado en un cuello con entubado para tubo de inmersión de Teflon® con bromo líquido (50,1 g) y el

20 otro cuello se conectó al entubado de Teflon® en el matraz de 1000-ml. Luego se dejó fluir gas de nitrógeno por el tubo de inmersión debajo de la superficie del bromo líquido a un índice de aproximadamente 0,012 m³ (0,4 pies cuadrados) por h durante 2,5 h; a lo largo de ese tiempo todo el bromo se

25 evaporó y el vapor de bromo dentro del gas de nitrógeno

salió del matraz de doble cuello de 200 ml e ingresó en la mezcla de reacción a través de la tubería de Teflon®. La temperatura de la reacción se mantuvo a aproximadamente 55 °C durante la adición de vapor de bromo y durante 30 minutos después y luego se enfrió a 45 °C y se agitó durante la noche. Se adicionó una solución de hidróxido de sodio acuoso (50 %, 52 g) en agua (88 ml) a la mezcla de reacción, a un índice de 0,8 ml/minuto. Después de adicionado aproximadamente 10 % del volumen total de la solución de hidróxido de sodio, se interrumpió la adición y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 45 °C. Después de 1 h, se adicionó la solución de hidróxido de sodio restante a un índice de 0,8 ml/minuto. Después de completada la adición, se agitó la reacción durante 30 minutos a 10 °C y luego se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavaron los sólidos recolectados con metanol (130 ml) y agua (260 ml) y luego se secó a un peso constante en un horno de vacío a 45 °C para obtener el compuesto base como un sólido (67 g, 99,4 área % de pureza por HPLC, 90 % de rendimiento) que se funde a 133-135 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,30 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,35 (br s, 2H), 2,70 (d, 3H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 1

Preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (un compuesto de la Fórmula 1)

Se cargó un matraz de tres cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador, con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (5,0 g, 0,020 mol, 99,1 % de pureza) y 1-metilnaftaleno (20 g) mientras se mantenía un flujo de nitrógeno a través de una línea de entrada de gas conectada al condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se adicionaron cianuro sódico en polvo (pulverizado justo antes de usar) (1,25 g, 0,024 mol, asumiendo 95 % de pureza), yoduro de cobre (I) (0,57 g, 0,0030 mol) y 4-picolina (1,60 g, 0,017 mol). Se calentó la mezcla de reacción de 158 a 162 °C durante 6 h y luego se transfirió a un matraz de 200 ml y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (20 ml) en gotas a la mezcla de reacción durante 5 minutos mientras se agitaba. Después de agitar durante 2 h adicionales, se filtró la mezcla de reacción y los sólidos recolectados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y xileno (10 ml) y luego se secó a un peso constante en un horno de vacío a 50 °C para producir un compuesto base como un sólido marrón claro (2,8 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,83 (br d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 2

Una segunda preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de tres cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador, con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (5,0 g, 0,020 mol, 99,1 % de pureza) y 1-metilnaftaleno (20 g) mientras se mantenía un flujo de nitrógeno a través de una línea de entrada de gas conectada al condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se adicionaron cianuro sódico en polvo (pulverizado justo antes de usar) (1,25 g, 0,024 mol, asumiendo 95 % de pureza), yoduro de cobre (I) (0,57 g, 0,0030 mol) y 4-(dimetilamino)piridina (2,10 g, 0,017 mol). Se calentó la mezcla de reacción de 158 a 165 °C durante 4,25 h y luego se dejó enfriar a 25 °C. Se adicionó agua (20 ml) en gotas a la mezcla de reacción durante 5 minutos mientras se agitaba. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, se filtró la mezcla de reacción y los sólidos recolectados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y xileno (10 ml) y luego se secó a un peso constante en un horno de vacío a 50 °C para producir un compuesto base como un sólido marrón claro (3,9 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,83 (br d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 3

Una tercera preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de cuatro cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador magnético, termopar y condensador, con yoduro de cobre (I) (1,01 g, 5,3 mmol), 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (5,00 g, 20,6 mmol), cianuro sódico en polvo (1,27 g, 25,1 mmol, 97 % de pureza), 4-picolina libre de oxígeno (1,92 g, 20,6 mmol) y anisol libre de oxígeno (10 ml) en atmósfera de nitrógeno en caja de guantes.

Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 153 °C durante 12 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se calentó la mezcla de reacción sólida a 125 °C y se añadió más anisol (10 ml). Se adicionó una solución de cianuro sódico (0,505 g, 10,0 mmol) en agua (20 ml) a la mezcla de reacción a aproximadamente 105 °C y luego se retiró la mezcla de la caja de guantes y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se filtró la mezcla de reacción y los sólidos recolectados se lavaron con agua (2 x 10 ml, 1 x 5 ml) y tolueno (2 x 10 ml) y luego se secó en un horno de vacío a 55 °C para producir un compuesto base como un sólido blanco cremoso (3,66 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

25 Ejemplo 4

Una cuarta preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de cuatro cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador magnético, termopar y condensador, con yoduro de cobre (I) (0,88 g, 4,6 mmol), cianuro sódico en polvo (1,87 g, 37,0 mmol, 97 % de pureza), 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (7,50 g, 30,9 mmol), 4-metoxipiridina libre de oxígeno (0,505 g, 4,6 mmol) y anisol libre de oxígeno (15 ml) en atmósfera de nitrógeno en caja de guantes. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 155 °C durante 12 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se calentó la mezcla de reacción sólida a 155 °C y se adicionó después más yoduro de cobre (0,588 g, 4,6 mmol). Después de aproximadamente 3 h, se adicionaron más anisol (15 ml) y cianuro sódico en polvo (0,779 g, 15,4 mmol) a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 110 °C y luego se adicionó agua (30 ml). Se retiró la mezcla de reacción de la caja de guantes, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recolectados se lavaron con agua (3 x 15 ml) y tolueno (2 x 15 ml) y luego se secó en un horno de vacío a 55 °C para producir un compuesto base como un sólido blanco cremoso (5,22 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,43 (br m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,17 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 5Una quinta preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de cuatro cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador magnético, termopar y condensador, con yoduro de cobre (I) (1,47 g, 7,7 mmol), cianuro sódico en polvo (1,87 g, 37,0 mmol, 97 % de pureza), 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (7,50 g, 30,9 mmol), 3,5-lutidina libre de oxígeno (1,98 g, 18,5 mmol) y anisol libre de oxígeno (15 ml) en atmósfera de nitrógeno en caja de guantes. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 155 °C durante 12 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción sólida se calentó a 155 °C durante 2 h y se adicionaron más anisol (15 ml) y cianuro sódico en polvo (0,779 g, 15,4 mmol) a la mezcla. Se retiró la mezcla de reacción de la caja de guantes, se calentó a aproximadamente 115 °C y se adicionó agua (45 ml) durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. Los sólidos recolectados se lavaron con agua (2 x 15 ml) y tolueno (2 x 15 ml) y luego se secó en un horno de vacío a 40 °C para producir un compuesto base como un sólido blanco cremoso (5,53 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 6Una sexta preparación de 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida

El compuesto base se obtuvo como un sólido blanco crema (5,47 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 con la excepción de que se usó 3,4-lutidina libre de oxígeno (1,98 g, 18,5 mmol) en lugar de 3,5-lutidina y la temperatura en el horno de vacío fue de 55 °C en lugar de 40 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

10

Ejemplo 7Una séptima preparación de 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida

El compuesto base se obtuvo como un sólido tostado (5,45 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 con la excepción de que se usó 3-picolina libre de oxígeno (1,72 g, 18,5 mmol) en lugar de 3,5-lutidina y se dejó enfriar la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente antes de añadir el agua. Además, la temperatura en el horno de vacío fue de 55 °C en lugar de 40 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

20

Ejemplo 8

Una octava preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

El compuesto base se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 con la excepción de que se usó 2,4-lutidina libre de oxígeno (1,98 g, 18,5 mmol) en lugar de 3,5-lutidina y después de calentar la mezcla de reacción a 155 °C durante 12 h, se analizó la mezcla de reacción mediante HPLC, que mostró un 80 % de conversión de 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida, con 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida como producto principal y 2-amino-5-yodo-N,3-dimetilbenzamida y 2-amino-N,3-dimetilbenzamida como productos menores (relación molar 72 a 7 a 1).

Ejemplo 9

Una novena preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de cuatro cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador magnético, termopar y condensador, con yoduro de cobre (I) (0,881 g, 4,63 mmol), cianuro sódico en polvo (97 % de pureza, 1,87 g, 37,0 mmol), 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (7,50 g, 30,9 mmol), 4-ter-butilpiridina libre de oxígeno (1,67 g, 12,3 mmol) y anisol libre de oxígeno (15 ml) en atmósfera de nitrógeno en caja de guantes. Se calentó la mezcla de reacción a 155 °C durante 12 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción

mediante HPLC indicó 33 % de conversión de 2-amino-5-bromo-
N,3-dimetilbenzamida, con 2-amino-5-ciano-N,3-
dimetilbenzamida como producto principal y 2-amino-5-yodo-
N,3-dimetilbenzamida y 2-amino-N,3-dimetilbenzamida como
5 productos menores (relación molar 23 a 9 a 1).

Ejemplo 10

Una décima preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se cargó un matraz de cuatro cuellos, de 250 ml,
10 equipado con un agitador mecánico y condensador, con yoduro
de cobre (I) (1,97 g, 10,3 mmol), cianuro sódico en polvo
(95 % de pureza, 3,30 g, 64,0 mmol), 2-amino-5-bromo-N,3-
dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del
Ejemplo de referencia 1) (10,0 g, 40,9 mmol), 4-picolina
15 (destilada antes de usar) (1,16 g, 12,5 mmol) y anisol libre
de oxígeno (20 ml) y luego se purgó con nitrógeno, luego de
lo cual la mezcla de reacción se mantuvo en atmósfera de
nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente
155 °C durante 12 h y luego se dejó enfriar a temperatura
20 ambiente durante la noche. Se adicionó tolueno (20 ml) a la
mezcla de reacción que contenía sólido, la mezcla se calentó
a aproximadamente 100 °C y luego se adicionó agua (60 ml)
durante 20 minutos mientras se agitaba. Se agitó la mezcla de
reacción durante 1 h a 85 °C, se enfrió a temperatura
25 ambiente y luego se filtró. Los sólidos recolectados se

lavarón con agua (3 x ml) y tolueno (1 x 20 ml) y luego se secó en un horno de vacío a 55 °C para producir un compuesto base como un sólido blanco cremoso (7,34 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,43 (br d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,17 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 11

Una undécima preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

10 Se equipó un reactor de 100 ml (sistema de reactor de alta presión HP autoMATE construido con Hastelloy® C y producido por HEL, Inc.) con un agitador mecánico (construido con Hastelloy® C) con un agitador de doble turbina (la turbina inferior bombea hacia arriba y la turbina superior
15 bombea hacia abajo). Se purgó el reactor con nitrógeno, luego se mantuvo en atmósfera de nitrógeno y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (99 % de pureza, 12,3 g, 0,05 mol), cianuro sódico en polvo (CyPlus®, 3,9 g, 0,075 mol), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 2,4 g,
20 0,0125 mol) y xileno (20 g). Se presurizó el reactor a 345 kPa (50 psia) con nitrógeno y luego se purgó. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. La agitación comenzó a 300 rpm y luego se sometió el reactor a prueba de pérdida mediante presurización a
25 690 kPa (100 psia) durante 20 minutos. Luego se purgó el

reactor a presión atmosférica y se adicionó una solución de 4-picolina (98 % de pureza, 1,4 g, 0,015 mol) en xilenos (5,0 g) a la mezcla de reacción. Se presurizó el reactor a 345 kPa (50 psia) con nitrógeno y luego se purgó. El
5 procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. Luego se cerró la purga del reactor y la mezcla se calentó a 170 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió de 20 a 25 °C y se purgó. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con dimetilformamida a
10 un peso total de 166,6 g. El análisis de esta mezcla de reacción mediante HPLC mostró 99 % de conversión de 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida, con 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida como producto principal.

15 Ejemplo de referencia 2

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
(un compuesto de la Fórmula 4)

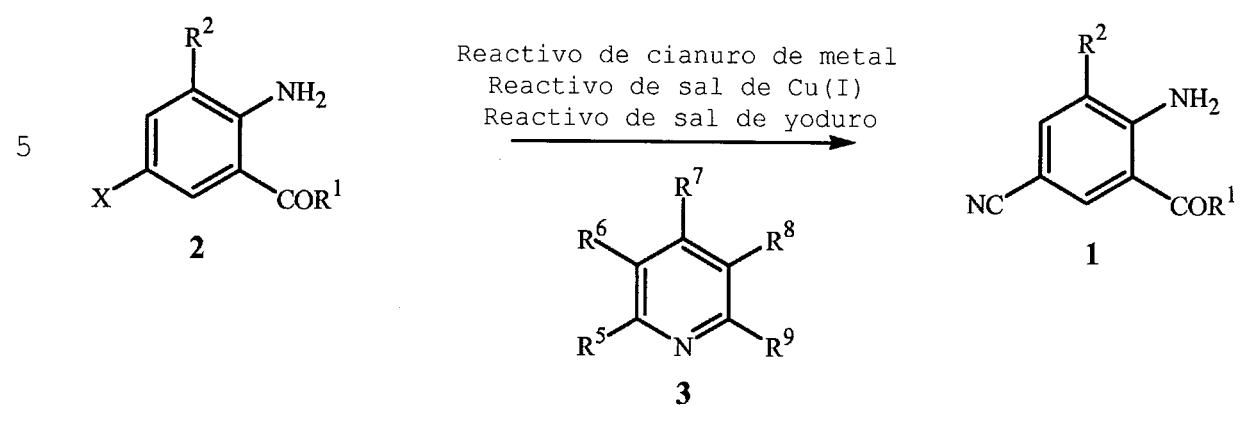
A una mezcla de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-
20 pirazol-5-ácido carboxílico (véase la publicación de la patente del PCT núm. WO 2003/015519 para obtener un método de preparación) (97,4 % de pureza, 15 g, 0,049 mol) y 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (véase la publicación de la patente del PCT núm. 2006/62978 para obtener un método de preparación)
25 (10,0 g, 0,0525 mol) en acetonitrilo (80 ml) se adicionó 3-

picolina (13,9 g, 0,148 mol). La mezcla se enfrió de 15 a 20 °C y luego se adicionó metanosulfonil cloruro (8,2 g, 0,071 mol) en la forma de gotas. Luego de 1 h, se adicionó agua (37,3 g) en gotas a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura de 15 a 20 °C. Se calentó la mezcla de reacción de 45 a 50 °C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar de 15 a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos recolectados se lavaron con acetonitrilo-agua (aproximadamente una mezcla 5:1, 2 x 10 ml) y acetonitrilo (2 x 10 ml) y luego se secó en nitrógeno para lograr el compuesto base como un sólido blanco crema (24,0 g, 93,6 % de rendimiento corregido en base a un ensayo de 91,6 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,53 (br s, 1H) 8,49 (dd, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,67 (d, 3H), 2,21 (s, 3H).

La Tabla 1 ilustra transformaciones particulares para preparar compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con un método de la presente invención. Para estas transformaciones, el reactivo de sal de cobre(I) y el reactivo de sal de yoduro son yoduro de cobre(I). En la Tabla 1 y en las tablas siguientes: *t* significa terciario, *s* significa secundario, *n* significa normal, *I* significa iso, *c* significa ciclo, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo y Bu significa butilo. Las concatenaciones de grupos se abrevian similarmente; por ejemplo, "c-PrCH₂" significa ciclopropilmetilo.

Tabla 1



10

R¹ es NHR³, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	Me	H	H
15	Me	Me	H	H	Me	H	H
	Me	Et	H	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
20	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
25	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	H	H	Me	H	H
5	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	Me	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	H	H	Me	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	Me	H	H

10 R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
	Me	H	H	H	Me	H	H
	Me	Me	H	H	Me	H	H
15	Me	Et	H	H	Me	H	H
	Me	n-Pr	H	H	Me	H	H
	Me	i-Pr	H	H	Me	H	H
	Me	n-Bu	H	H	Me	H	H
	Me	i-Bu	H	H	Me	H	H
	Me	s-Bu	H	H	Me	H	H
20	Me	t-Bu	H	H	Me	H	H
	Me	c-Pr	H	H	Me	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es hexacianoferrato (II).

25

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	Me	H	H
	Me	Me	H	H	Me	H	H
	Me	Et	H	H	Me	H	H
5	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
10	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
15	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	Me	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	H	H	Me	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	Me	H	H

20 R¹ es NHR³, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
25	Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
5	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
10	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
15	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
20	Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
25							

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro potásico.

	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^7}$	$\underline{R^8}$	$\underline{R^9}$
5	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
10	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es hexacianoferrato (II).

	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^7}$	$\underline{R^8}$	$\underline{R^9}$
15	Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
20	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
25	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es hexacianoferrato (II).

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	H	H	NMe ₂	H	H
5	Me	2-CH ₃ -c-Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NMe ₂	H	H

10 R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>	<u>R^9</u>
	Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
15	Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	n-Pr	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	i-Pr	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	n-Bu	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	i-Bu	H	H	NEt ₂	H	H
20	Me	s-Bu	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	t-Bu	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	c-Pr	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	c-PrCH ₂	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	H	H	NEt ₂	H	H

25

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	H	H	NEt ₂	H	H
5	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	H	H	NEt ₂	H	H

10 R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	Me	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
15	Me	Et	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	n-Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	i-Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	n-Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	i-Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	s-Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
20	Me	t-Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	c-Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es hexacianoferrato (II).

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	Me	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	Et	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
5	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
10	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H

R¹ es NHR³, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

15	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	Me	H	H	H	H	H
	Me	Me	H	Me	Me	H	H
	Me	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	Me	H	Me	H
20	Me	Me	Me	H	H	H	H
	Me	Me	Me	Me	H	H	H
	Me	Me	Me	H	Me	H	H
	Me	Me	Me	H	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	H	Me

R¹ es NHR³, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	Me	H	H	1-piperidinilo	H	H
5	Me	Me	H	H	4-morfolinilo	H	H
	Me	Me	Et	H	H	H	H
	Me	Me	H	Et	H	H	H
	Me	Me	H	H	Et	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
10	Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ es NHR³, X es Cl y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	Me	H	H	Me	H	H
	Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	Me	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
20	Me	Me	H	H	H	H	H
	Me	Me	H	Me	Me	H	H
	Me	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	Me	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	H	H

25

R^1 es NHR^3 , X es Cl y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	Me	Me	Me	H	H	H
5	Me	Me	Me	H	Me	H	H
	Me	Me	Me	H	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	H	Me
	Me	Me	H	H	1-piperidinilo	H	H
	Me	Me	H	H	4-morfolinilo	H	H
10	Me	Me	Et	H	H	H	H
	Me	Me	H	Et	H	H	H
	Me	Me	H	H	Et	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
15	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
20	Cl	Me	H	H	Me	H	H
	Cl	Me	H	H	NMe ₂	H	H
	Cl	Me	H	H	NEt ₂	H	H
	Cl	Me	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Cl	Me	H	H	H	H	H
25							

R¹ es NHR³, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Cl	Me	H	Me	Me	H	H
5	Cl	Me	H	Me	H	H	H
	Cl	Me	H	Me	H	Me	H
	Cl	Me	Me	H	H	H	H
	Cl	Me	Me	Me	H	H	H
	Cl	Me	Me	H	Me	H	H
10	Cl	Me	Me	H	H	Me	H
	Cl	Me	Me	H	H	H	Me
	Cl	Me	H	H	1-piperidinilo	H	H
	Cl	Me	H	H	4-morfolinilo	H	H
	Cl	Me	Et	H	H	H	H
15	Cl	Me	H	Et	H	H	H
	Cl	Me	H	H	Et	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H
20							

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	H	H	H	Me	H	H
25							

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
5	Me	Me	H	H	Me	H	H
	Me	Et	H	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
10	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
15	Cl	H	H	H	Me	H	H
	Cl	Me	H	H	Me	H	H
	Cl	Et	H	H	Me	H	H

20 R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
25	Me	H	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	Me	H	H	1-pirrolidinilo	H	H

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
5	Me	Et	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-pirrolidinilo	H	H
	Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
10	Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
	Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
15	Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
	Me	H	H	H	NEt ₂	H	H

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
20	Me	H	H	H	Me	H	H
	Me	Me	H	H	H	H	H
	Me	Et	H	Me	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	Me	H	H	H
25							

R¹ es OR⁴, X es Br y el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>
	Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	Me	H
5	Me	H	Me	H	H	H	H
	Me	Me	Me	Me	H	H	H
	Me	Et	Me	H	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	Me	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	Me
10	Me	H	H	H	1-piperidinilo	H	H
	Me	H	H	H	4-morfolinilo	H	H
	Me	Me	Et	H	H	H	H
	Me	Et	H	Et	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Et	H	H

15

La Tabla 2 ilustra transformaciones particulares para preparar compuestos de la Fórmula 4 de compuestos de la Fórmula 2 de acuerdo con un método de la presente invención. La conversión del compuestos de la Fórmula 1 en el compuesto de la Fórmula 4 puede lograrse, por ejemplo, de acuerdo con el método del Esquema 6 usando un sulfonil cloruro, tal como metanosulfonil cloruro, en la presencia de un solvente, tal como acetonitrilo y una base, tal como 3-picolina. Para estas transformaciones, el reactivo de cianuro de metal es cianuro sódico, el reactivo de sal de cobre(I) y el reactivo de sal de

20

25

yoduro son yoduro de cobre(I) y el compuestos de la Fórmula 5 es 4-picolina (es decir, R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ son H y R⁷ es metilo).

Tabla 2

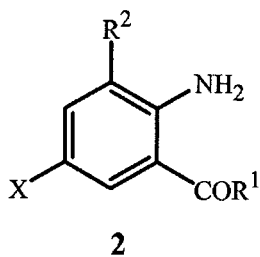
5

10

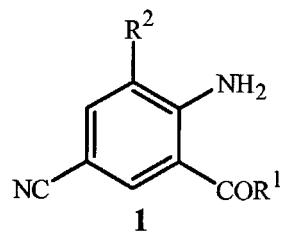
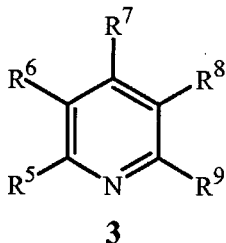
15

20

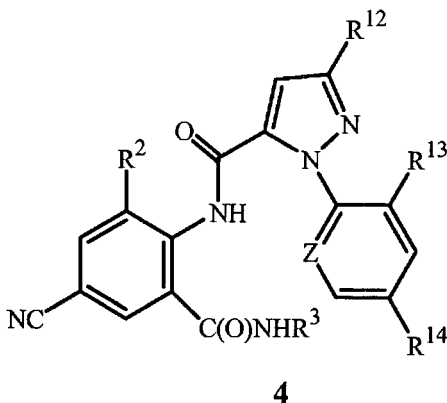
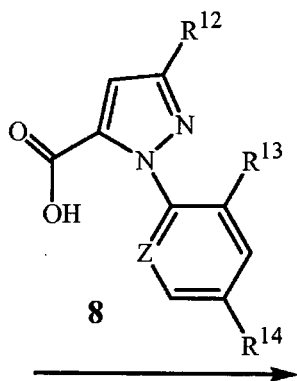
25



Reactivo de cianuro de metal
Reactivo de sal de Cu(I)
Reactivo de sal de yoduro



en donde R¹ es NHR³



R² es Me, X es Br, R¹⁴ es H y Z es N.

R² es Cl, X es Br, R¹⁴ es H y Z es N.

R³
H
Me

R¹² R¹³
Br F
Br F

R³ R¹² R¹³
H Br F
Me Br F

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	Et	Br	F		Et	Br	F
	n-Pr	Br	F		n-Pr	Br	F
	i-Pr	Br	F		i-Pr	Br	F
	n-Bu	Br	F		n-Bu	Br	F
	i-Bu	Br	F		i-Bu	Br	F
10	s-Bu	Br	F		s-Bu	Br	F
	t-Bu	Br	F		t-Bu	Br	F
	c-Pr	Br	F		c-Pr	Br	F
	c-PrCH ₂	Br	F		c-PrCH ₂	Br	F
	1-CH ₃ -c-Pr	Br	F		1-CH ₃ -c-Pr	Br	F
15	2-CH ₃ -c-Pr	Br	F		2-CH ₃ -c-Pr	Br	F
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	F
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	F
	(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F
	H	Br	Cl		H	Br	Cl
20	Me	Br	Cl		Me	Br	Cl
	Et	Br	Cl		Et	Br	Cl
	n-Pr	Br	Cl		n-Pr	Br	Cl
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	<i>i</i> -Pr	Br	Cl		<i>i</i> -Pr	Br	Cl
	<i>n</i> -Bu	Br	Cl		<i>n</i> -Bu	Br	Cl
	<i>i</i> -Bu	Br	Cl		<i>i</i> -Bu	Br	Cl
	<i>s</i> -Bu	Br	Cl		<i>s</i> -Bu	Br	Cl
	<i>t</i> -Bu	Br	Cl		<i>t</i> -Bu	Br	Cl
10	<i>c</i> -Pr	Br	Cl		<i>c</i> -Pr	Br	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl
15	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Cl
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Cl		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
	H	Br	Br		H	Br	Br
	Me	Br	Br		Me	Br	Br
	Et	Br	Br		Et	Br	Br
20	<i>n</i> -Pr	Br	Br		<i>n</i> -Pr	Br	Br
	<i>i</i> -Pr	Br	Br		<i>i</i> -Pr	Br	Br
	<i>n</i> -Bu	Br	Br		<i>n</i> -Bu	Br	Br
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	<i>i</i> -Bu	Br	Br		<i>i</i> -Bu	Br	Br
	<i>s</i> -Bu	Br	Br		<i>s</i> -Bu	Br	Br
	<i>t</i> -Bu	Br	Br		<i>t</i> -Bu	Br	Br
	<i>c</i> -Pr	Br	Br		<i>c</i> -Pr	Br	Br
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
10	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Br
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br
15	H	Cl	F		H	Cl	F
	Me	Cl	F		Me	Cl	F
	Et	Cl	F		Et	Cl	F
	<i>n</i> -Pr	Cl	F		<i>n</i> -Pr	Cl	F
	<i>i</i> -Pr	Cl	F		<i>i</i> -Pr	Cl	F
20	<i>n</i> -Bu	Cl	F		<i>n</i> -Bu	Cl	F
	<i>i</i> -Bu	Cl	F		<i>i</i> -Bu	Cl	F
	<i>s</i> -Bu	Cl	F		<i>s</i> -Bu	Cl	F
	<i>t</i> -Bu	Cl	F		<i>t</i> -Bu	Cl	F
	<i>c</i> -Pr	Cl	F		<i>c</i> -Pr	Cl	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	c-PrCH ₂	Cl	F		c-PrCH ₂	Cl	F
	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	F
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	F
10	(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	F		(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	F
	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	Et	Cl	Cl		Et	Cl	Cl
	n-Pr	Cl	Cl		n-Pr	Cl	Cl
15	i-Pr	Cl	Cl		i-Pr	Cl	Cl
	n-Bu	Cl	Cl		n-Bu	Cl	Cl
	i-Bu	Cl	Cl		i-Bu	Cl	Cl
	s-Bu	Cl	Cl		s-Bu	Cl	Cl
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Cl
20	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Cl
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Cl
	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
5	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl
10	(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Cl		(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Cl
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	Et	Cl	Br		Et	Cl	Br
15	n-Pr	Cl	Br		n-Pr	Cl	Br
	i-Pr	Cl	Br		i-Pr	Cl	Br
	n-Bu	Cl	Br		n-Bu	Cl	Br
	i-Bu	Cl	Br		i-Bu	Cl	Br
	s-Bu	Cl	Br		s-Bu	Cl	Br
	t-Bu	Cl	Br		t-Bu	Cl	Br
20	c-Pr	Cl	Br		c-Pr	Cl	Br
	c-PrCH ₂	Cl	Br		c-PrCH ₂	Cl	Br
	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
25	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	2-ilo				2-ilo		
5	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
	1-ilo				1-ilo		
	H	CF ₃	F		H	CF ₃	F
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	F
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F		<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
10	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F
	1-ilo				1-ilo		
15	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	CF ₃	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	CF ₃	F
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	CF ₃	Cl		H	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Cl		Me	CF ₃	Cl
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl		<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
20	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
	1-ilo				1-ilo		
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	H	CF ₃	Br		H	CF ₃	Br
	Me	CF ₃	Br		Me	CF ₃	Br
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br		<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
10	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br
	2-ilo				2-ilo		
	H	OCH ₂ CF ₃	F		H	OCH ₂ CF ₃	F
	Me	OCH ₂ CF ₃	F		Me	OCH ₂ CF ₃	F
	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F		<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
15	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	F
	1-ilo				1-ilo		
	H	OCH ₂ CF ₃	Cl		H	OCH ₂ CF ₃	Cl
	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl		Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl		<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
20	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	H	OCH ₂ CF ₃	Br		H	OCH ₂ CF ₃	Br
	Me	OCH ₂ CF ₃	Br		Me	OCH ₂ CF ₃	Br
	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br		<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
25	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Br

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	1-ilo				1-ilo		
	H	OCF ₂ H	F		H	OCF ₂ H	F
	Me	OCF ₂ H	F		Me	OCF ₂ H	F
	t-Bu	OCF ₂ H	F		t-Bu	OCF ₂ H	F
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F		1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F
10	2-ilo				2-ilo		
	H	OCF ₂ H	Cl		H	OCF ₂ H	Cl
	Me	OCF ₂ H	Cl		Me	OCF ₂ H	Cl
	t-Bu	OCF ₂ H	Cl		t-Bu	OCF ₂ H	Cl
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl		1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl
15	1-ilo				1-ilo		
	H	OCF ₂ H	Br		H	OCF ₂ H	Br
	Me	OCF ₂ H	Br		Me	OCF ₂ H	Br
	t-Bu	OCF ₂ H	Br		t-Bu	OCF ₂ H	Br
R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
20	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	H	Br	F		H	Br	F
	Me	Br	F		Me	Br	F
	t-Bu	Br	F		t-Bu	Br	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	c-Pr	Br	F		c-Pr	Br	F
	c-PrCH ₂	Br	F		c-PrCH ₂	Br	F
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	F
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	F
10	(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F
	(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F
	H	Br	Cl		H	Br	Cl
	Me	Br	Cl		Me	Br	Cl
15	t-Bu	Br	Cl		t-Bu	Br	Cl
	c-Pr	Br	Cl		c-Pr	Br	Cl
	c-PrCH ₂	Br	Cl		c-PrCH ₂	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl
20	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Cl
	H	Br	Br		H	Br	Br
	Me	Br	Br		Me	Br	Br
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	t-Bu	Br	Br		t-Bu	Br	Br
	c-Pr	Br	Br		c-Pr	Br	Br
	c-PrCH ₂	Br	Br		c-PrCH ₂	Br	Br
10	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Br
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br
	H	Cl	F		H	Cl	F
	Me	Cl	F		Me	Cl	F
	t-Bu	Cl	F		t-Bu	Cl	F
15	c-Pr	Cl	F		c-Pr	Cl	F
	c-PrCH ₂	Cl	F		c-PrCH ₂	Cl	F
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	F
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	F
	(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	F		(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	F
20	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Cl
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Cl
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Cl
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl
10	(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Cl		(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Cl
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	t-Bu	Cl	Br		t-Bu	Cl	Br
15	c-Pr	Cl	Br		c-Pr	Cl	Br
	c-PrCH ₂	Cl	Br		c-PrCH ₂	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br
20	H	CF ₃	F		H	CF ₃	F
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	F
	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	F
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		c-Pr	CF ₃	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	
	2-ilo			2-ilo			
	H	CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl	
	Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl	
	t-Bu	CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl	
10	Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	
	Et	CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br	
	c-Pr	CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br	
	c-PrCH ₂	CF ₃	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br	
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br	
15	2-ilo			2-ilo			
	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	
	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	
	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	
20	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	2-ilo			2-ilo			
	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	
	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	
	Me	OCF ₂ H	F	Me	OCF ₂ H	F	
25	Et	OCF ₂ H	F	Et	OCF ₂ H	F	

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
<u>R³</u>				<u>R³</u>			
<u>R¹²</u>				<u>R¹²</u>			
<u>R¹³</u>				<u>R¹³</u>			
5	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	
	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	
	2-ilo			2-ilo			
	Me	OCF ₂ H	Br	Me	OCF ₂ H	Br	
10	Et	OCF ₂ H	Br	Et	OCF ₂ H	Br	
R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.			
<u>R³</u>				<u>R³</u>			
<u>R¹²</u>				<u>R¹²</u>			
<u>R¹³</u>				<u>R¹³</u>			
15	H	Br	F	H	Br	F	
	Me	Br	F	Me	Br	F	
	t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	F	
	c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	F	
	c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	F	
20	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	F	
	2-ilo			2-ilo			
	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	F	
	1-ilo			1-ilo			
	H	Br	Cl	H	Br	Cl	
25	Me	Br	Cl	Me	Br	Cl	

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	<i>t</i> -Bu	Br	Cl		<i>t</i> -Bu	Br	Cl
	<i>c</i> -Pr	Br	Cl		<i>c</i> -Pr	Br	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	1-ilo				1-ilo		
10	H	Br	Br		H	Br	Br
	Me	Br	Br		Me	Br	Br
	<i>t</i> -Bu	Br	Br		<i>t</i> -Bu	Br	Br
	<i>c</i> -Pr	Br	Br		<i>c</i> -Pr	Br	Br
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
15	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Br	Br
	1-ilo				1-ilo		
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	Br		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	Br
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Cl	F		H	Cl	F
20	Me	Cl	F		Me	Cl	F
	<i>t</i> -Bu	Cl	F		<i>t</i> -Bu	Cl	F
	<i>c</i> -Pr	Cl	F		<i>c</i> -Pr	Cl	F
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
	1,1'-biciclopropil-	Cl	F		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
25	2-ilo				2-ilo		

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl		<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl		<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
10	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	<i>t</i> -Bu	Cl	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	Br
	<i>c</i> -Pr	Cl	Br		<i>c</i> -Pr	Cl	Br
15	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br
	H	CF ₃	F		H	CF ₃	F
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	F
20	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F		<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	2-ilo				2-ilo		
	H	CF ₃	Cl		H	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Cl		Me	CF ₃	Cl
	t-Bu	CF ₃	Cl		t-Bu	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Br		Me	CF ₃	Br
10	Et	CF ₃	Br		Et	CF ₃	Br
	c-Pr	CF ₃	Br		c-Pr	CF ₃	Br
	c-PrCH ₂	CF ₃	Br		c-PrCH ₂	CF ₃	Br
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br
	2-ilo				2-ilo		
15	Me	OCH ₂ CF ₃	F		Me	OCH ₂ CF ₃	F
	Et	OCH ₂ CF ₃	F		Et	OCH ₂ CF ₃	F
	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl
20	1-ilo				1-ilo		
	Me	OCH ₂ CF ₃	Br		Me	OCH ₂ CF ₃	Br
	Et	OCH ₂ CF ₃	Br		Et	OCH ₂ CF ₃	Br
	Me	OCF ₂ H	F		Me	OCF ₂ H	F
	Et	OCF ₂ H	F		Et	OCF ₂ H	F
	c-Pr	OCF ₂ H	Cl		c-Pr	OCF ₂ H	Cl
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es F y Z es N.			
<u>R³</u> <u>R¹²</u> <u>R¹³</u>				<u>R³</u> <u>R¹²</u> <u>R¹³</u>			
c-PrCH ₂ OCF ₂ H Cl				c-PrCH ₂ OCF ₂ H Cl			
5	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	
	1-ilo			1-ilo			
	Me	OCF ₂ H	Br	Me	OCF ₂ H	Br	
	Et	OCF ₂ H	Br	Et	OCF ₂ H	Br	
10 R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es Cl y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es Cl y Z es N.			
<u>R³</u> <u>R¹²</u> <u>R¹³</u>				<u>R³</u> <u>R¹²</u> <u>R¹³</u>			
H Br F				H Br F			
Me Br F				Me Br F			
15	t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	F	
	c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	F	
	c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	F	
	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	F	
	2-ilo			2-ilo			
20	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	F	
	1-ilo			1-ilo			
	H	Br	Cl	H	Br	Cl	
	Me	Br	Cl	Me	Br	Cl	
	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Cl	
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es Cl y				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	c-Pr	Br	Cl		c-Pr	Br	Cl
5	c-PrCH ₂	Br	Cl		c-PrCH ₂	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	(1R,2S)-1,1'-	Br	Cl		(1R,2S)-1,1'-	Br	Cl
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
10	H	Br	Br		H	Br	Br
	Me	Br	Br		Me	Br	Br
	t-Bu	Br	Br		t-Bu	Br	Br
	c-Pr	Br	Br		c-Pr	Br	Br
	c-PrCH ₂	Br	Br		c-PrCH ₂	Br	Br
15	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Br	Br
	1-ilo				1-ilo		
	(1R,2R)-1,1'-	Br	Br		(1R,2R)-1,1'-	Br	Br
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Cl	F		H	Cl	F
20	Me	Cl	F		Me	Cl	F
	t-Bu	Cl	F		t-Bu	Cl	F
	c-Pr	Cl	F		c-Pr	Cl	F
	c-PrCH ₂	Cl	F		c-PrCH ₂	Cl	F
	1,1'-biciclopropil-	Cl	F		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es Cl y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es Cl y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	2-ilo				2-ilo		
5	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl		<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl		<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
10	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl
15	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	<i>t</i> -Bu	Cl	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	Br
	<i>c</i> -Pr	Cl	Br		<i>c</i> -Pr	Cl	Br
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br
20	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br
	H	CF ₃	F		H	CF ₃	F
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	F
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es Cl y				R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F		<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
5	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F
	1-ilo				1-ilo		
10	H	CF ₃	Cl		H	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Cl		Me	CF ₃	Cl
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl		<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Br		Me	CF ₃	Br
	Et	CF ₃	Br		Et	CF ₃	Br
15	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br		<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
	<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br
	2-ilo				2-ilo		
	Me	OCH ₂ CF ₃	F		Me	OCH ₂ CF ₃	F
20	Et	OCH ₂ CF ₃	F		Et	OCH ₂ CF ₃	F
	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl		<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl		<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl
	1-ilo				1-ilo		
25							

	R ² es Me, X es Br, R ¹⁴ es Cl y			R ² es Cl, X es Br, R ¹⁴ es Cl y		
	Z es N.			Z es N.		
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCH ₂ CF ₃	Br
5	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br
	Me	OCF ₂ H	F	Me	OCF ₂ H	F
	Et	OCF ₂ H	F	Et	OCF ₂ H	F
	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl
	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
10	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F
	2-ilo			2-ilo		
	Me	OCF ₂ H	Br	Me	OCF ₂ H	Br
	Et	OCF ₂ H	Br	Et	OCF ₂ H	Br
	R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z			R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z		
15	es N.			es N.		
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	H	Br	F	H	Br	Cl
	Me	Br	F	Me	Br	Cl
20	Et	Br	F	Et	Br	Cl
	n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl
	i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl
	n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl
	i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl
25						

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	<i>s</i> -Bu	Br	F		<i>s</i> -Bu	Br	Cl
	<i>t</i> -Bu	Br	F		<i>t</i> -Bu	Br	Cl
	<i>c</i> -Pr	Br	F		<i>c</i> -Pr	Br	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
10	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Cl
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
	H	Br	Br		H	Cl	F
15	Me	Br	Br		Me	Cl	F
	Et	Br	Br		Et	Cl	F
	<i>n</i> -Pr	Br	Br		<i>n</i> -Pr	Cl	F
	<i>i</i> -Pr	Br	Br		<i>i</i> -Pr	Cl	F
	<i>n</i> -Bu	Br	Br		<i>n</i> -Bu	Cl	F
	<i>i</i> -Bu	Br	Br		<i>i</i> -Bu	Cl	F
	<i>s</i> -Bu	Br	Br		<i>s</i> -Bu	Cl	F
	<i>t</i> -Bu	Br	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	F
20							
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	c-Pr	Br	Br		c-Pr	Cl	F
	c-PrCH ₂	Br	Br		c-PrCH ₂	Cl	F
	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	F
10	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	F
	(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Br		(1S,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	F
15	H	Cl	Cl		H	Cl	Br
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Br
	Et	Cl	Cl		Et	Cl	Br
	n-Pr	Cl	Cl		n-Pr	Cl	Br
	i-Pr	Cl	Cl		i-Pr	Cl	Br
20	n-Bu	Cl	Cl		n-Bu	Cl	Br
	i-Bu	Cl	Cl		i-Bu	Cl	Br
	s-Bu	Cl	Cl		s-Bu	Cl	Br
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Br
	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Br
25	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Br

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Cl	Br
10	(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Cl		(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Cl	Br
	H	CF ₃	F		H	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	Cl
	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	Cl
15	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil- 1-ilo	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	CF ₃	Cl
	(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	CF ₃	Cl
20	H	CF ₃	Br		H	OCH ₂ CF ₃	F
	Me	CF ₃	Br		Me	OCH ₂ CF ₃	F
	t-Bu	CF ₃	Br		t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F
	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br		1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	F	
	1-ilo						
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br				
	1-ilo						
	H	OCF ₂ H	F				
10	Me	OCF ₂ H	F				
	t-Bu	OCF ₂ H	F				
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F				
	1-ilo						
	H	OCF ₂ H	Cl				
15	Me	OCF ₂ H	Cl				
	t-Bu	OCF ₂ H	Cl				
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl				
	2-ilo						
	H	OCF ₂ H	Br				
20	Me	OCF ₂ H	Br				
R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	H	Br	F		H	Br	Cl
	Me	Br	F		Me	Br	Cl
	<i>t</i> -Bu	Br	F		<i>t</i> -Bu	Br	Cl
	<i>c</i> -Pr	Br	F		<i>c</i> -Pr	Br	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
10	1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil-1-ilo	Br	F		1,1'-biciclopropil-1-ilo	Br	Cl
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
15	H	Br	Br		H	Cl	F
	Me	Br	Br		Me	Cl	F
	<i>t</i> -Bu	Br	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	F
	<i>c</i> -Pr	Br	Br		<i>c</i> -Pr	Cl	F
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
20	1,1'-biciclopropil-2-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil-2-ilo	Cl	F
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	1-ilo				1-ilo		
5	(1R,2R)-1,1'-	Br	Br		(1R,2R)-1,1'-	Cl	F
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Cl	Cl		H	Cl	Br
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Br
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Br
10	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Br
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
	2-ilo				2-ilo		
15	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
	1-ilo				1-ilo		
	(1S,2R)-1,1'-	Cl	Cl		(1S,2R)-1,1'-	Cl	Br
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	CF ₃	F		H	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	F		Me	CF ₃	Cl
20	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	Cl
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		Me	CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		Et	CF ₃	Br
	2-ilo						
	Me	OCH ₂ CF ₃	F		c-Pr	CF ₃	Br
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	Et	OCH ₂ CF ₃	F		c-PrCH ₂	CF ₃	Br
	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br
					1-ilo		
	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl		Me	OCF ₂ H	F
	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl		Et	OCF ₂ H	F
10	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl		c-Pr	OCF ₂ H	Cl
	1-ilo						
	Me	OCH ₂ CF ₃	Br		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
	Et	OCH ₂ CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl
					1-ilo		
15	Et	OCH ₂ CF ₃	Br		Me	OCF ₂ H	Br
	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Br		Et	OCF ₂ H	Br
R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
20	H	Br	F		H	Br	Cl
	Me	Br	F		Me	Br	Cl
	t-Bu	Br	F		t-Bu	Br	Cl
	c-Pr	Br	F		c-Pr	Br	Cl
	c-PrCH ₂	Br	F		c-PrCH ₂	Br	Cl
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
5	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	
	2-ilo			2-ilo			
10	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	
	1-ilo			1-ilo			
	H	Br	Br	H	Cl	F	
	Me	Br	Br	Me	Cl	F	
	<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	F	
	<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	F	
15	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F	
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br	1,1'-biciclopropil-	Cl	F	
	2-ilo			1-ilo			
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Cl	F	
	biciclopropil-2-ilo			biciclopropil-2-ilo			
	H	Cl	Cl	H	Cl	Br	
20	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br	
	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	
	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	
	2-ilo			2-ilo			
25	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	1-ilo				1-ilo		
5	H	CF ₃	F		Me	OCH ₂ CF ₃	F
	Me	CF ₃	F		Et	OCH ₂ CF ₃	F
	t-Bu	CF ₃	F		c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl
10	2-ilo				1-ilo		
	H	CF ₃	Cl		Me	OCH ₂ CF ₃	Br
	Me	CF ₃	Cl		Et	OCH ₂ CF ₃	Br
	t-Bu	CF ₃	Cl		Me	OCF ₂ H	F
	c-Pr	CF ₃	Cl		Et	OCF ₂ H	F
15	Me	CF ₃	Br		c-Pr	OCF ₂ H	Cl
	Et	CF ₃	Br		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
	c-Pr	CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl
					2-ilo		
	c-PrCH ₂	CF ₃	Br		Me	OCF ₂ H	Br
20	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br		Et	OCF ₂ H	Br
	1-ilo						
R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es Cl y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es Cl y Z es N.			
25							

	<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>		<u>R³</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
	H	Br	F		H	Br	Cl
	Me	Br	F		Me	Br	Cl
	<i>t</i> -Bu	Br	F		<i>t</i> -Bu	Br	Cl
5	<i>c</i> -Pr	Br	F		<i>c</i> -Pr	Br	Cl
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
	1,1'-bicyclopropil- 2-ilo	Br	F		1,1'-bicyclopropil- 2-ilo	Br	Cl
	1,1'-bicyclopropil- 1-ilo	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-ilo	Br	Cl
10	H	Br	Br		H	Cl	F
	Me	Br	Br		Me	Cl	F
	<i>t</i> -Bu	Br	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	F
	<i>c</i> -Pr	Br	Br		<i>c</i> -Pr	Cl	F
15	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
	1,1'-bicyclopropil- 1-ilo	Br	Br		1,1'-bicyclopropil- 2-ilo	Cl	F
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-ilo	Br	Br		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-ilo	Cl	F
20	H	Cl	Br		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Cl
	<i>t</i> -Bu	Cl	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
	<i>c</i> -Pr	Cl	Br		<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
25	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl

R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es Cl y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹⁴ es Cl y Z es N.			
<u>R³</u>				<u>R³</u>			
<u>R¹²</u>				<u>R¹²</u>			
<u>R¹³</u>				<u>R¹³</u>			
5	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	
	2-ilo			2-ilo			
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	
10	1-ilo			1-ilo			
	H	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	
	Me	CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	
	t-Bu	CF ₃	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	
15	2-ilo			1-ilo			
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	
	1-ilo						
	H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	
	Me	CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	F	
	t-Bu	CF ₃	Cl	Et	OCF ₂ H	F	
20	Me	CF ₃	Br	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	
	Et	CF ₃	Br	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	
	c-Pr	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	
				2-ilo			
	c-PrCH ₂	CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br	Et	OCF ₂ H	Br	
25	1-ilo						

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

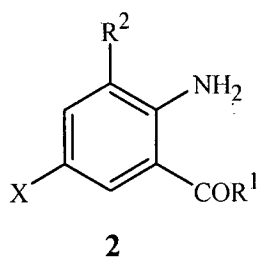
1. Un método para preparar un compuesto de la
5 Fórmula 1



caracterizado porque

- 15
- R^1 es NHR^3 u OR^4 ;
 - R^2 es CH_3 o Cl ;
 - R^3 es H, alquilo de C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; y
 - R^4 es H o alquilo de C_1-C_4 ;

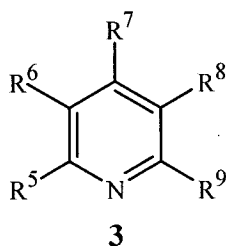
que comprende poner en contacto (1) un compuesto de la
20 Fórmula 2



5

caracterizado porque X es Br o Cl ;
 con (2) un reactivo de cianuro de metal, (3) un reactivo de
 sal de cobre(I), (4) un reactivo de sal de yoduro y (5) al
 menos un compuesto de la Fórmula 3

10



15

caracterizado porque

cada R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es independientemente H ,
 alquilo de C_1-C_{12} , alcoxi de C_1-C_6 o $NR^{10}R^{11}$; y
 cada R^{10} y R^{11} es, independientemente, H o
 alquilo de C_1-C_6 ; o

20

un par de R^{10} y R^{11} unidos al mismo nitrógeno se
 toman juntos como $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-$
 $CH_2(CH_2)_3CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^{16})CH_2CH_2-$
 o $-CH_2CH_2S(O)_nCH_2CH_2-$; cada uno se sustituye

opcionalmente con hasta 4 sustituyentes que se seleccionan, independientemente, de alquilo de C_1-C_4 ;

5 cada R^{16} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_{12} ; y

cada n es, independientemente, 0, 1 ó 2;

siempre que cuando X sea Cl, entonces R^2 es metilo.

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el reactivo de sal de cobre(I) y el reactivo
10 de sal de yoduro comprenden yoduro de cobre(I).

3. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos un compuesto de la Fórmula 3 comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que
15 consiste de piridina, 3-picolina, 4-picolina, 4-etilpiridina, 4-ter-butilpiridina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 4-metoxipiridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-(dietilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina y 4-morfolinopiridina.

4. El método de la reivindicación 3, caracterizado
20 además porque por lo menos un compuesto de la Fórmula 3 comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de piridina, 4-picolina, 3-picolina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina y N,N-dimetil-4-piridinamina.

5. El método de la reivindicación 4, caracterizado además porque por lo menos un compuesto de la Fórmula 3 comprende 4-picolina.

6. El método de la reivindicación 1, caracterizado
5 además porque el compuesto de la Fórmula 2, el reactivo de cianuro de metal, el reactivo de sal de cobre(I), el reactivo de sal de yoduro y al menos un compuesto de la Fórmula 3 se ponen en contacto en la presencia de un solvente orgánico adecuado; y caracterizado además porque la proporción molar
10 del componente de la Fórmula 3 al componente reactivo de sal de cobre(I) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

7. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y
15 luego añadir secuencialmente el reactivo de cianuro de metal, el reactivo de sal de cobre(I), el reactivo de sal de yoduro y al menos un compuesto de la Fórmula 3 a la mezcla.

8. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula 2, el reactivo de
20 cianuro de metal, el reactivo de sal de cobre(I), el reactivo de sal de yoduro y por lo menos un compuesto de la Fórmula 3 se ponen en contacto en la presencia de un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y la presión por encima de la mezcla se aumenta por encima de la

presión atmosférica y la temperatura de la mezcla aumenta por encima del punto de ebullición normal del solvente.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado además porque el solvente orgánico
5 adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de xileno, tolueno, clorobenceno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, etilbenceno, (1-metiletil)benceno y 1-metilnaftaleno.

10. El método de la reivindicación 9, caracterizado
10 además porque el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de xileno, tolueno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno y 1-metilnaftaleno.

11. El método de la reivindicación 10,
15 caracterizado además porque el solvente orgánico adecuado comprende xileno, tolueno o anisol.

12. El método de la reivindicación 1, caracterizado
además porque el reactivo comprende uno o más compuestos
seleccionados del grupo que consiste de cianuros de metal
20 alcalino y hexacianoferratos (II) de metal alcalino.

13. El método de la reivindicación 12, caracterizado
además porque el reactivo de cianuro de metal comprende uno o
más compuestos seleccionados del grupo que consiste de
cianuro de sodio, cianuro de potasio, hexacianoferrato (II)
25 de sodio y hexacianoferrato (II) de potasio.

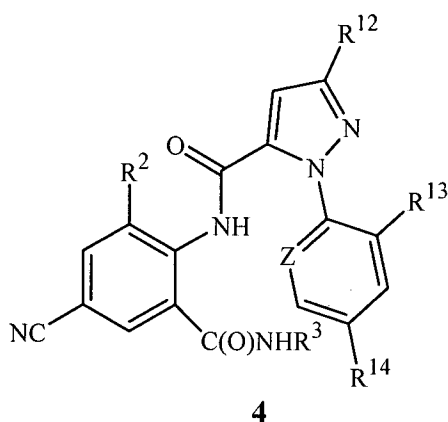
14. El método de la reivindicación 13, caracterizado además porque el reactivo de cianuro de metal comprende cianuro de sodio.

15. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque X es Br y el compuesto de la Fórmula 1 se prepara como un sólido; el método comprende: poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2 con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y luego añadir secuencialmente el reactivo de cianuro de metal, el reactivo de sal de cobre (I), el reactivo de sal de yoduro y el(los) compuesto(s) de la Fórmula 3, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla entre aproximadamente 145 y 180 °C durante aproximadamente 6 a aproximadamente 12 h; se deja enfriar la mezcla entre aproximadamente 0 y 50 °C, se añade agua a la mezcla, se agita opcionalmente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 h y luego se recupera un compuesto de la Fórmula 1 como un sólido de la mezcla.

16. El método de la reivindicación 1 ó 15, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula 1 es 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

17. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4

5



caracterizado además porque

10

R^2 es CH_3 o Cl ;

R^3 es H, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

Z es CR^{15} o N;

15

R^{12} es Cl, Br, CF_3 , OCF_2H o OCH_2CF_3 ;

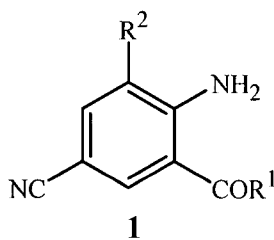
R^{13} es F, Cl o Br;

R^{14} es H, F o Cl; y

R^{15} es H, F, Cl o Br;

por medio del uso de un compuesto de la Fórmula 1

20



25

caracterizado además porque

R^1 es NHR^3 u OR^4 ; y

R^4 es H o alquilo de C_1-C_4 ;

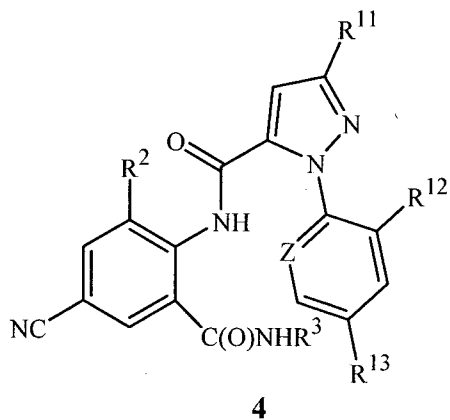
caracterizado además porque:

5 el compuesto de la Fórmula 1 se prepara mediante el método de la reivindicación 1.

18. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4

10

15



caracterizado además porque

R^2 es CH_3 o Cl ;

20

R^3 es H, alquilo de C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

Z es CR^{14} o N;

R^{11} es Cl, Br, CF_3 , OCF_2H o OCH_2CF_3 ;

25

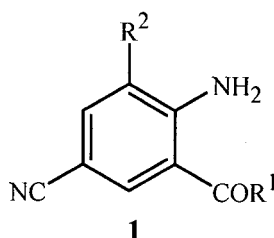
R^{12} es F, Cl o Br;

R^{13} es H, F o Cl; y

R^{14} es H, F, Cl o Br;

por medio del uso de un compuesto de la Fórmula 1

5



10 caracterizado además porque

R^1 es NHR^3 u OR^4 ; y

R^4 es H o alquilo de C_1-C_4 ;

caracterizado además porque:

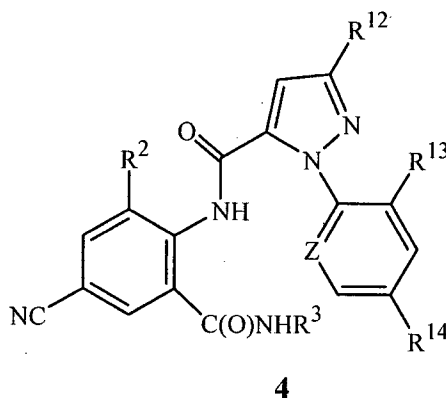
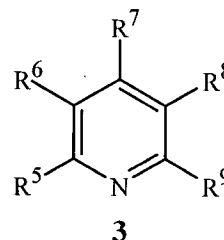
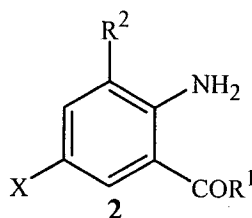
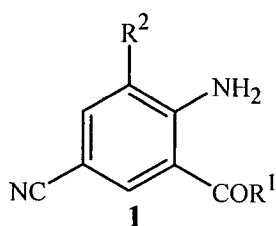
15 se usa como compuesto de la Fórmula 1 un
compuesto de la Fórmula 1 preparado de acuerdo
con la reivindicación 1.

19. El método de reivindicación 17 o la
reivindicación 18, caracterizado además porque R^2 es CH_3 , R^3
es CH_3 , R^{11} es Br, R^{12} es Cl, R^{13} es H y Z es N.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1; el método comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2 con un reactivo de cianuro de metal, un reactivo de sal de cobre (I), un reactivo de sal de yoduro y por lo menos un compuesto de la Fórmula 3

10



en donde R¹ es NHR³ o OR⁴; R² es CH₃ o Cl; R³ es H, alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄; X es Br o Cl; y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se ajustan a lo definido en la descripción.

También se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 4, en donde R¹², R¹³, R¹⁴ y Z se ajustan a lo

ajustan a lo definido en la descripción, usar un compuesto de la Fórmula 1, caracterizado porque se prepara el compuesto de la Fórmula 1 mediante el método descrito anteriormente o utilizando un compuesto de formula 1
5 preparado mediante el método descrito anteriormente.

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción al español de legalizaciones en poder conferido por E.I. du Pont de Nemours and Company

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
 Este documento público
2. Ha sido firmado por Patricia Panariello
3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. Lleva el sello de Patricia Panariello, Notario Público, Delaware

Certificado

5. En Dover, Delaware
6. El séptimo día de marzo 2008 A.D.
7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. N° 0345347
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Jaime A. Garavito
 JAIME A. GARAVITO B.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES. 034 DE ENERO 11 DE 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

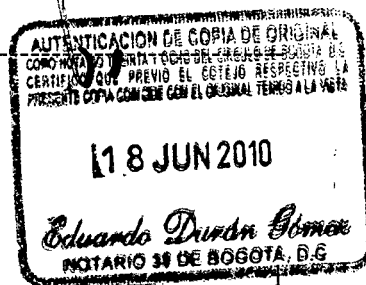
Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder
 [Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

CERTIFICACIÓN NOTARIAL



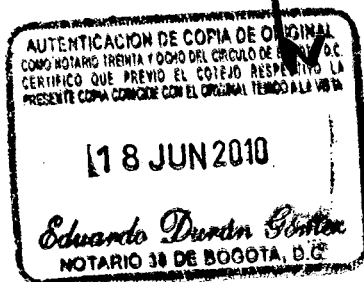
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado junio 12, 2006.



Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
 2
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Res. 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime A. Garavito B
Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285

Jaime A. Garavito B
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
COLOMBIANO TRINIDAD Y TOBAGO DEL CRO DE BOGOTA D.C.
CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO LA
PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA

18 JUN 2010
Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 DE BOGOTA, D.C.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Patricia Panariello

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of March, A.D. 2008

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

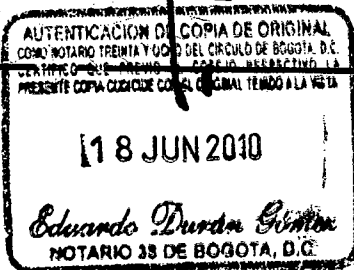
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

**1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

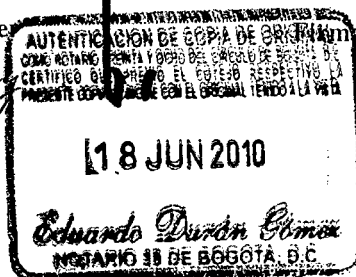
I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in *Wilmington, DE USA*

On the *26* day of *February* of 2008

Signature of the person issuing the Power

Miriam A. Macorahay



PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciliada en

**1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 2008

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 22th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**

of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805

set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary – Patent Board
of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in

1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

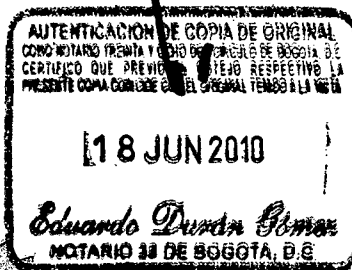
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en

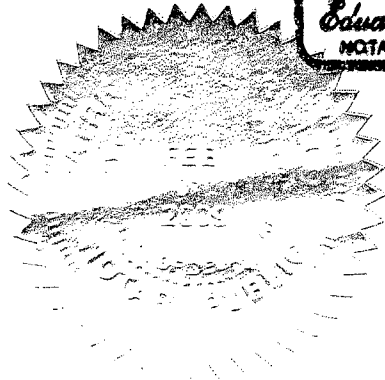
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Patricia Panariello

Patricia Panariello, Notary Public



El Notario Público





No. 10-073860- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 17:34:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

- ☐ 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
 - ☒ 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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 073860
	Solicitud internacional	PCT/US2008/087151
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09441

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL 2010
adpa11