



Organización y
Digitalización del Estado



CSA125864

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09

Tra. 11 PATENTE Y II

Act. 411 PRESENTACIÓN

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.

Evo. 378 FASE NACIONAL I

Folios: 258

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-109228

21. EXPEDIENTE No.

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

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

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

DOMICILIO WILMINGTON, DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., SEPTIEMBRE 03, 2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 253

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

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@bakemet.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.

Dirección: 407 Baynard Boulevard Wilmington, DE 19803 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/036012

Fecha 04.03.2009

Publicación Internacional No. WO2009/111553

Fecha 11.09.2009

⑥

Título (54)

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

⑦

Clasificación Internacional (51)

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

⑧

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05-03-2008

(31) Número de Solicitud

61/068,297

⑨

Comprobante de pago No.

10-66,509 - 10-69,957 - 10-54,986 - 10-54,821

Fecha 02-09-2010

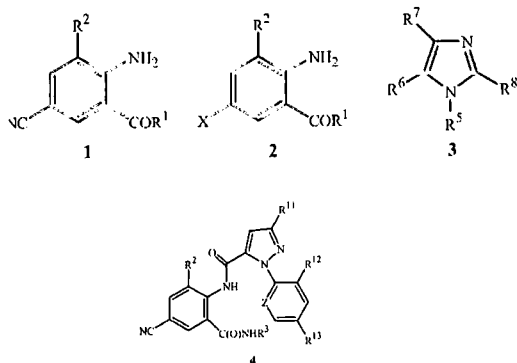
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

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 OPDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.F. 20.281

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



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

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

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

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

(72) Inventor(es) **DUMAS, Donald, J.**

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad 61/068,297	(32)	Fecha 05.03.2008	(33) País US
----------------	------	------------------------------------	------	----------------------------	------------------------

(85) Fecha inicio fase nacional: 05-10-2010

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

Fecha de presentación de la solicitud: 04.03.2009

No. de solicitud PCT/US2009/036012

(87) Publicación internacional

Fecha: 11.09.2009

N° publicación: WO2009/111553

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

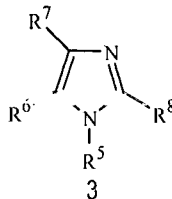
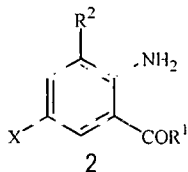
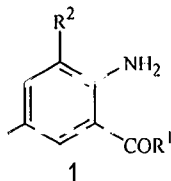
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07C 253/14; C07D 231/16; C07C 255/53			
(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY			
(72) Inventor(es) DUMAS, Donald, J.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/068,297	(32) Fecha 05.03.2008	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-10-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04.03.2009 No. de solicitud PCT/US2009/036012		Fecha: 11.09.2009 No. Publicación: WO2009/111553	

(54) Título: **PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-CIANO BENZOICO**

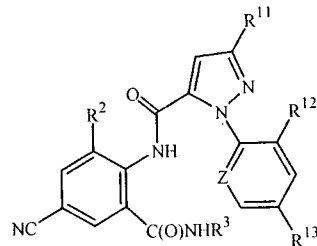
(57) Resumen: Se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula (1) que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula (2) con un reactivo de cianuro metálico, un reactivo de sal de cobre(I), un reactivo de sal de yoduro y al menos un compuesto de la Fórmula (3)



Continúa al Respaldo

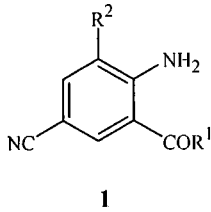
en donde R¹ es NHR³ o OR⁴; R² es CH₃ o Cl; R³ es H, alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄; X es Br o Cl; y R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definieron en la descripción.

También se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula (4) en donde R¹¹, R¹², R¹³ y Z son como se definieron en la descripción, que usa un compuesto de la Fórmula (1) caracterizado por la preparación del compuesto de la Fórmula (1) por el método descrito anteriormente o por medio del uso de un compuesto de la Fórmula (1) que se prepara por el método descrito anteriormente.



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07C 253/14; C07D 231/16; C07C 255/58	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 61/068,297	32) Fecha 05.03.2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) DUMAS, Donald, J.	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05-10-2010	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 11.09.2009		
Fecha de presentación de la solicitud: 04.03.2009	N° publicación: WO2009/111553		
No. de solicitud PCT/US2009/036012			
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 2-AMINO-5-CIANO BENZOICO			

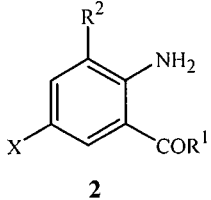
Reivindicación(es): 1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1



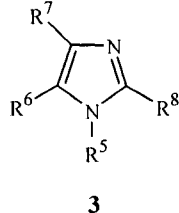
en donde

- R¹ es NHR³ u OR⁴;
- R² es CH₃ o Cl;
- R³ es H, alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; y
- R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄;

que comprende poner en contacto (1) un compuesto de la Fórmula 2



en donde X es Br o Cl;
con (2) un reactivo de cianuro metálico, (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



en donde

- R⁵ es H, fenilo o bencilo; o C₁-C₁₂ alquilo opcionalmente sustituido con NR⁹R¹⁰;
 - cada R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente H, C₁-C₁₂ alquilo, fenilo o bencilo; o
 - R⁶ y R⁷ se toman juntos como -CH=CH-CH=CH-; y
 - R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH- opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes opcionalmente seleccionados de C₁-C₁₂ alquilo;
- siempre que cuando X sea Cl, entonces R² sea metilo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 66,509
FECHA : AGOSTO 11 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep. 2010 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 258

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353174216	11/08/2010	76,176,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. ENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN.	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: OCHOCIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/017⁷

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,951
FECHA : AGOSTO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE VIII Evt. 278 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 258

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	553168023	24/08/2010	99,240,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
		TOTAL :	\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 54,986
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep. 2020 DIP NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 258

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380489826	06/07/2010	51,604,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/013⁹

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 54,821
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109228- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep: 2010 DIR. NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 258

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380489826	06/07/2010	51,604,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES 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.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 September 2009 (11.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/111553 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/US2009/036012
- (22) International Filing Date:
4 March 2009 (04.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/068,297 5 March 2008 (05.03.2008) 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) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **DUMAS, Donald, J.** [US/US]; 407 Baynard Boulevard, 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).

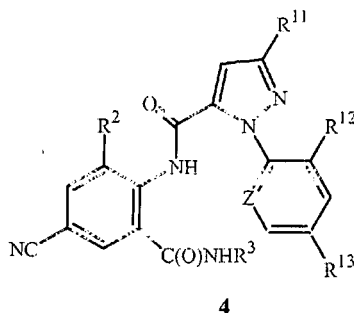
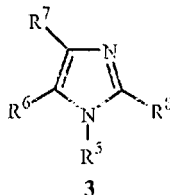
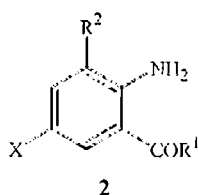
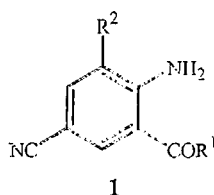
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HT, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LI, LT, LU, LV, 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, SI, 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, EG, IL, 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, MK, 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 (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-AMINO-5-CYANOBEZOIC 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 and R⁸ are as defined in the disclosure. Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula (4) wherein R¹¹, R¹², R¹³ 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.

TITLE

PROCESS FOR PREPARING 2-AMINO-5-CYANO BENZOIC 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.

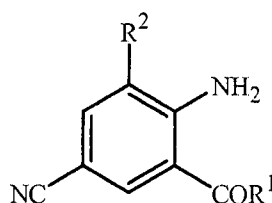
BACKGROUND OF THE INVENTION

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

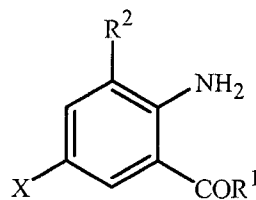
R¹ is NHR³ or OR⁴;

R² is CH₃ or Cl;

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

R⁴ is H or C₁-C₄ alkyl;

comprising contacting (1) a compound of Formula 2

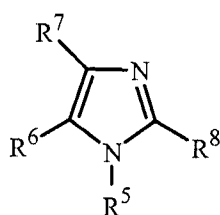


2

25 wherein X is Br or Cl;

2

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

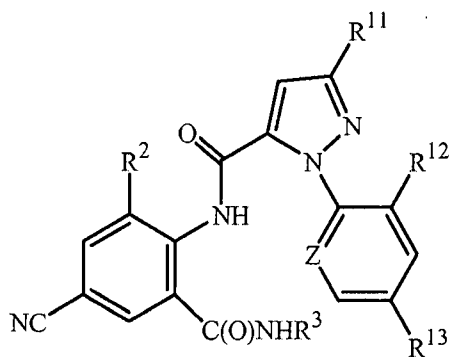


3

wherein

- 5 R⁵ is H, phenyl or benzyl; or C₁-C₁₂ alkyl optionally substituted with NR⁹R¹⁰;
each R⁶, R⁷ and R⁸ is independently H, C₁-C₁₂ alkyl, phenyl or benzyl; or
R⁶ and R⁷ are taken together as -CH=CH-CH=CH-; and
R⁹ and R¹⁰ are taken together as -CH=N-CH=CH- optionally substituted with up to 3
substituents independently selected from C₁-C₁₂ alkyl;
10 provided that when X is Cl, then R² is methyl.

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



4

wherein

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

DETAILS OF THE INVENTION

As used herein, the terms “comprises,” “comprising,” “includes,” “including,” “has,”
5 “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
10 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.
15 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.

As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. The
term “optionally substituted” is used interchangeably with the phrase “substituted or
20 unsubstituted” or with the term “(un)substituted.” Unless otherwise indicated, when more
than one substituent is present on a group each substitution is independent of the other.
Also, a group stated to be optionally substituted with a substituent is substituted with zero or
one instance of said substituent unless a higher limit is indicated.

In some instances herein ratios are recited as single numbers, which are relative to the
25 number 1; for example, a ratio of 4 means 4 : 1.

As used herein, the term “cyanide equivalent” and related terms such as “cyanide
equivalent ratio” when referring to a compound comprising one or more cyanide groups,
refers to the number of cyanide ions (CN⁻) per mole of the cyanide-containing compound.
In particular, “cyanide equivalent(s)” denotes the number of moles of cyanide ion capable of
30 being provided by a mole of the cyanide-containing compound (i.e. source of cyanide) for
conversion of a compound of Formula 2 to a compound of Formula 1 according to the
present method. For example, a hexacyanoferrate(II) reagent has six moles of cyanide ions
per mole of hexacyanoferrate(II); therefore, if the cyanide equivalent ratio of a
hexacyanoferrate(II) reagent relative to another reagent (e.g., compound of Formula 2) is 1 :
35 1, then the mole ratio would be 0.167 : 1. Furthermore, the method of the present invention
involves the use of reagent (2) (i.e. a metal cyanide reagent), which can comprise one or
more cyanide-containing compounds (e.g., one or more metal cyanides). In cases where
reagent (2) comprises more than one cyanide-containing compound, the “cyanide

equivalents" provided by reagent (2) is the sum of the number of equivalents of cyanide (i.e. moles of CN^-) provided by each of the cyanide-containing compounds in reagent (2). For example, for a particular reaction, reagent (2) might consist of a combination of sodium cyanide (NaCN) and copper(I) cyanide (CuCN); therefore the cyanide equivalent ratio relative to another reagent (e.g., a compound of Formula 2) is the sum of the number of cyanide equivalents provided by sodium cyanide and copper(I) cyanide relative to the number of moles of the other reagent. As both sodium cyanide and copper(I) cyanide contain one mole of cyanide ion per mole (i.e. formula weight) of compound, the cyanide equivalent ratio relative to another reagent is also the sum of the number of moles of sodium cyanide and copper(I) cyanide relative to the number of moles of the other reagent.

In the above recitations, the term "alkyl" 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.

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). The term "bidentate ligand" refers to an organic molecule comprising at least two electron pairs that are available for coordination with a metal atom (e.g., copper atom).

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 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 C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_2 haloalkyl and phenyl optionally substituted with 1-3 substituents selected from C_1 - C_3 alkyl, halogen and nitro.

The method of the present invention involves reagent (2) (i.e. a metal cyanide reagent), 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 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 (as described above). 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).
5 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 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
10 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
15 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
20 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 NH .

Embodiment A3. The method of Embodiment A1 or A2 wherein R^3 is C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl.
25

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

Embodiment A5. The method of Embodiment A4 wherein R^3 is methyl.

Embodiment A6. The method of any one of Embodiments A1 through A5 wherein R^2
30 is methyl.

Embodiment A7. The method of any one of Embodiments A1 through A6 wherein X is Br.

Embodiment A8. The method of any one of Embodiments A1 through A7 wherein reagent (1) comprises 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide.

35 Embodiment A9. The method of any one of Embodiments A1 through A8 wherein reagent (2) comprises one or more metal cyanides selected from the group consisting of alkali metal cyanides, alkali metal hexacyanoferrates(II) and copper(I) cyanide.

Embodiment A10. The method of Embodiment A9 wherein reagent (2) comprises one or more metal cyanides selected from the group consisting of alkali metal cyanides and alkali metal hexacyanoferrates(II).

Embodiment A11. The method of Embodiment A10 wherein reagent (2) comprises
 5 one or more metal cyanides selected from the group consisting of sodium cyanide, potassium cyanide, potassium hexacyanoferrate(II) and sodium hexacyanoferrate(II).

Embodiment A12. The method of Embodiment A11 wherein reagent (2) comprises one or more metal cyanides selected from the group consisting of sodium cyanide, potassium cyanide and potassium hexacyanoferrate(II).

10 Embodiment A13. The method of Embodiment A12 wherein reagent (2) comprises sodium cyanide or potassium hexacyanoferrate(II).

Embodiment A14. The method of Embodiment A13 wherein reagent (2) comprises sodium cyanide.

Embodiment A15. The method of any one of Embodiments A1 through A14 wherein
 15 the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.

Embodiment A16. The method of Embodiment A15 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.15.

Embodiment A17. The method of Embodiment A16 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.25.

20 Embodiment A17a. The method of Embodiment A17 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is at least about 1.4.

Embodiment A18. The method of any one of Embodiments A1 through A17a wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 2.1.

Embodiment A19. The method of Embodiment A19 wherein the cyanide equivalent
 25 ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.55.

Embodiment A19a. The method of Embodiment A19 wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.5.

Embodiment A20. The method of Embodiment A19a wherein the cyanide equivalent ratio of reagent (2) to reagent (1) is not larger than about 1.4.

30 Embodiment A21. The method of any one of Embodiments A1 through A20 wherein R^5 is H; or C_1-C_6 alkyl optionally substituted with NF^9R^{10} .

Embodiment A22. The method of Embodiment 21 wherein R^5 is H, methyl, ethyl, *n*-propyl or *n*-butyl; or C_1-C_6 alkyl substituted with NF^9R^{10} .

Embodiment A23. The method of Embodiment A22 wherein R^5 is methyl or *n*-butyl.

35 Embodiment A24. The method of any of one Embodiments A1 through A22 wherein R^9 and R^{10} are taken together as $-CH=N-CH=CH-$.

Embodiment A25. The method of any one of Embodiments A1 through A24 wherein each R⁶, R⁷ and R⁸ when taken alone (i.e. R⁶ and R⁷ are not taken together) is independently H or C₁-C₃ alkyl.

Embodiment A26. The method of Embodiment A25 wherein each R⁶, R⁷ and R⁸ when taken alone is independently H or methyl.

Embodiment A27. The method of Embodiment A26 wherein each R⁶, R⁷ and R⁸ when taken alone is H.

Embodiment A27a. The method of any one of Embodiments A1 through A27 wherein each R⁶, R⁷ and R⁸ are taken alone.

Embodiment A28. The method of any one of Embodiments A1 through A27a wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-propyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 1-pentyl-1*H*-imidazole, 1-hexyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole, 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,5-pentanediyl)bis-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole.

Embodiment A28a. The method of Embodiment A28 wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-propyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole, 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole.

Embodiment A28b. The method of Embodiment A28a wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole.

Embodiment A29. The method of any one of Embodiments A1 through A28b wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-propyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 1-pentyl-1*H*-imidazole, 1-hexyl-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,5-pentanediyl)bis-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole.

Embodiment A30. The method of Embodiment A29 wherein reagent (5) comprises one or more compounds selected from the group consisting of 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole.

Embodiment A31. The method of Embodiment A28b or A30 wherein reagent (5) comprises 1-methyl-1*H*-imidazole or 1-butyl-1*H*-imidazole.

Embodiment A32. The method of Embodiment A31 wherein reagent (5) comprises 1-methyl-1*H*-imidazole.

Embodiment A33. The method of Embodiment A31 wherein reagent (5) comprises 1-butyl-1*H*-imidazole.

Embodiment A34. The method of any one of Embodiments A1 through A33 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is at least about 1.

Embodiment A34a. The method of Embodiment A34 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is at least about 1.5.

5 Embodiment A35. The method of Embodiment A34a wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 2.

Embodiment A36. The method of Embodiment A35 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 2.5.

10 Embodiment A37. The method of Embodiment A36 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 3.

Embodiment A38. The method of Embodiment A37 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is at least about 4.

15 Embodiment A39. The method of any one of Embodiments A1 through A38 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) (based on copper(I) content) is not larger than about 10.

Embodiment A40. The method of Embodiment A39 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 6.

Embodiment A41. The method of Embodiment A40 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 5.5.

20 Embodiment A42. The method of Embodiment A41 wherein the mole ratio of reagent (5) to reagent (3) is not larger than about 5.

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 at least about 0.01.

25 Embodiment A44. The method of Embodiment A43 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.1.

Embodiment A45. The method of Embodiment A44 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.15.

Embodiment A45a. The method of Embodiment A45 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is at least about 0.3 when X is Cl.

30 Embodiment A46. The method of any one of Embodiments A1 through A45a wherein the mole ratio of reagent (3) (based on copper(I) content) to reagent (1) is less than about 1.

Embodiment A47. The method of any one of Embodiments A1 through A46 wherein the mole ratio of reagent (3) (based on copper(I) content) to reagent (1) is not larger than about 0.99.

35 Embodiment A48. The method of Embodiment A47 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.5.

Embodiment A49. The method of Embodiment A48 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.4.

Embodiment A50. The method of Embodiment A49 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.3.

Embodiment A51. The method of Embodiment A50 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.25 when X is Br.

5 Embodiment A52. The method of Embodiment A51 wherein the mole ratio of reagent (3) to reagent (1) is not larger than about 0.2 when X is Br.

Embodiment A53. The method of any one of Embodiments A1 through A52 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.001.

10 Embodiment A54. The method of Embodiment A53 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.05.

Embodiment A55. The method of Embodiment A54 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.1.

Embodiment A56. The method of Embodiment A55 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is at least about 0.15.

15 Embodiment A57. The method of any one of Embodiments A1 through A56 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is less than about 1.

Embodiment A58. The method of any one of Embodiments A1 through A57 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.5.

20 Embodiment A59. The method of Embodiment A58 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.4.

Embodiment A60. The method of Embodiment A59 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.3.

Embodiment A61. The method of Embodiment 60 wherein the mole ratio of reagent (4) to reagent (1) is not larger than about 0.2.

25 Embodiment A62. The method of any one of Embodiments A1 through A61 wherein reagent (3) and reagent (4) comprise copper(I) iodide.

Embodiment A63. The method of any one of Embodiments A1 through A62 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted in a suitable organic solvent.

30 Embodiment A64. The method of any one of Embodiments A1 through A63 wherein 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.

35 Embodiment A65. The method of any one of Embodiments A63 and A64 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of halogenated and nonhalogenated aliphatic and aromatic hydrocarbons.

Embodiment A66. The method of Embodiment A65 wherein the suitable organic 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-dimethylnaphthalene), ShellSol A100 (mixture of C₉-C₁₀ aromatic hydrocarbons) and
5 ShellSol A150 (mixture of C₁₀-C₁₁ aromatic hydrocarbons).

Embodiment A67. The method of Embodiment A66 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, chlorobenzene, anisole, 1,2,4-trimethylbenzene, mesitylene, 1-methylnaphthalene, ShellSol A100 and ShellSol A150.

10 Embodiment A67a. The method of Embodiment A66 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, 1,2,4-trimethylbenzene, mesitylene and 1-methylnaphthalene.

Embodiment A68. The method of Embodiment A67 or A67a wherein the suitable organic solvent comprises xylenes, toluene, 1-methylnaphthalene or mesitylene.

15 Embodiment A69. The method of Embodiment A68 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes, toluene or mesitylene.

Embodiment A69a. The method of Embodiment A68 wherein the suitable organic solvent comprises 1-methylnaphthalene or mesitylene.

20 Embodiment A70. The method of Embodiment A69 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes.

Embodiment A71. The method of Embodiment A69 wherein the suitable organic solvent comprises toluene.

Embodiment A72. The method of any one of Embodiments A69 and A69a wherein the suitable organic solvent comprises mesitylene.

25 Embodiment A73. The method of any one of Embodiments A63 through A72 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to the weight of reagent (1) is at least about 2 mL/g.

Embodiment A74. The method of Embodiment A73 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to the weight of reagent (1) is at least about 3 mL/g.

30 Embodiment A75. The method of Embodiment A74 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to the weight of reagent (1) is at least about 4 mL/g.

Embodiment A76. The method of any one of Embodiments A63 through A75 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to reagent (1) is not larger than about 10 mL/g.

35 Embodiment A77. The method of Embodiment A76 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to the weight of reagent (1) is not larger than about 6 mL/g.

Embodiment A78. The method of Embodiment A77 wherein the ratio of the volume of the suitable organic solvent to the weight of reagent (1) is not larger than about 5 mL/g.

Embodiment A79. The method of any one of Embodiments A1 through A78 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
5 normal boiling point of the solvent (i.e. boiling point at 100 kPa or 14.5 psia pressure).

Embodiment A80. The method of Embodiment A79 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes, toluene or anisole.

Embodiment A81a. The method of Embodiment A80 wherein the suitable organic solvent comprises xylenes or toluene.

10 Embodiment A82. The method of any one of Embodiments A1 through A81a 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 A83. The method of Embodiment A82 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a
15 temperature not greater than about 180 °C.

Embodiment A84. The method of Embodiment A83 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.

Embodiment A85. The method of Embodiment A84 wherein reagent (1), reagent (2),
20 reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a temperature not greater than about 165 °C.

Embodiment A86. The method of any one of Embodiments A1 through A85 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 115 °C.

25 Embodiment A87. The method of Embodiment A86 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 A88. The method of Embodiment A87 wherein reagent (1), reagent (2), reagent (3), reagent (4) and reagent (5) are contacted with a suitable organic solvent at a
30 temperature greater than about 155 °C.

Embodiment A89. The method of Embodiment A88 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 160 °C.

Embodiment A90. The method of Embodiment A1 wherein X is Br and the compound
35 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 145 and 180 °C for about 5 to about 8 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C,

adding water to the mixture, optionally adding a copper-coordinating agent to the reaction mixture, optionally stirring for about 1 to about 24 h, and then recovering the compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

Embodiment A91. 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 150 and 200 °C for about 5 to about 24 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C, adding water to the mixture, optionally adding a copper-coordinating agent to the reaction mixture, optionally stirring for about 1 to about 24 h, and then recovering the 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 is prepared from a compound of Formula 2 by the method of any one of Embodiments A1 through A91.

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

Embodiment B6. The method of Embodiment B5 wherein R³ is C₁-C₄ alkyl or cyclopropylmethyl.

Embodiment B7. The method of Embodiment B6 wherein R³ is methyl.

Embodiment B8. The method of any one of Embodiments B1 through B7 wherein R² is methyl.

Embodiment B9. The method of any one of Embodiments B1 through B8 wherein R¹¹ is Br.

Embodiment B10. The method of any one of Embodiments B1 through B9 wherein R¹² is Cl.

Embodiment B11. The method of any one of Embodiments B1 through B10 wherein R¹³ is H.

Embodiment B12. The method of any one of Embodiments A1 through A91 or B1 through B11 wherein the compound of Formula 1 is 2-amino-5-cyano-N,3-dimethylbenzamide.

Embodiment C1. The method described in the Summary of the Invention or any one of Embodiments A1 through A91 or B1 through B12 wherein F^5 is H; or C_1 - C_{12} alkyl optionally substituted with NR^9F^{10} , unless a narrower definition is specified.

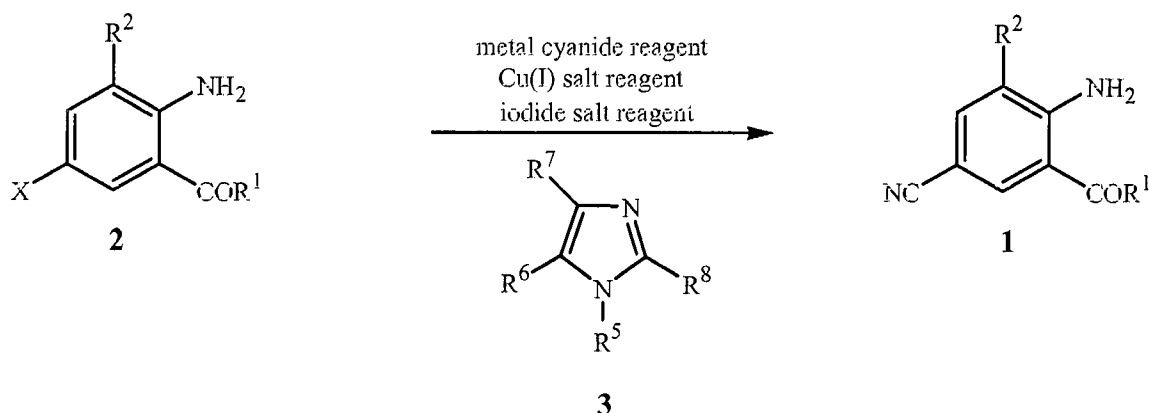
Embodiment C2. The method described in the Summary of the Invention or any one of Embodiments A1 through A91, B1 through B12 or C1 wherein each F^6 , F^7 and F^8 is independently H or C_1 - C_{12} alkyl, unless a narrower definition is specified.

Embodiments of this invention can be combined in any manner. Of note is the method of any one of Embodiments A1-A90 or B1-B12 wherein X is Br. Also of note is the method of any one of Embodiments A1-A89, A91 or B1-B12 wherein X is Cl.

In the following Schemes 1-8 the definitions of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , F^5 , F^6 , F^7 , F^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , 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, alkali metal hexacyanoferrates(II) and copper(I) cyanide. Suitable alkali metal cyanides include compounds of the formula $M^1\text{CN}$ 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 2.1, and more typically from about 1.15 to about 1.55. However, the use of larger amounts of the metal cyanide reagent can be advantageous for removing copper during isolation of the compound of Formula 1. Alkali metal cyanides such as sodium cyanide are particularly useful as copper-coordinating agents facilitating removal of copper during isolation of the compound of Formula 1. When additional amounts of a metal cyanide reagent comprising an alkali metal cyanide are included in the reaction mixture to facilitate later removal of copper, the equivalent ratio of metal cyanide reagent relative to the compound of Formula 2 typically is 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. 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 a negligible benefit 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 0.01 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 typically from about 0.001 to about 1, and more typically from about 0.05 to about 0.4, and most 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 monodentate chelating ligands comprising an optionally substituted imidazole ring and bidentate chelating ligands comprising 2 optionally substituted imidazole rings 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 these 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 imidazole and a wide variety of imidazole-substituted derivatives are useful as ligands in the present method. Typical ligands of Formula 3 include compounds wherein R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are independently H or C₁-C₄ alkyl such as 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-propyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 1-pentyl-1*H*-imidazole, 1-hexyl-1*H*-imidazole and 4-methylimidazole. Also useful are bis(imidazolyl)alkanes (i.e. wherein R⁵ is C₁-C₁₂ alkyl substituted with NE⁹R¹⁰) such as 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,5-pentanediyl)bis-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole. 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: 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole. The mole ratio of the compound or compounds of Formula 3 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 1.5 to about 6.

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 the reaction temperatures. 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 150 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 xylenes or toluene. The solvents xylenes or toluene are useful solvents, as high yields of Formula 1 compounds are typically obtained using these solvents, particularly when the present method is conducted at elevated pressure. When using xylenes as a solvent a single isomer (i.e. *o*-xylene, *m*-xylene or *p*-xylene) can be used, but use of the isomeric mixture of xylenes is commercially preferable as it provides equally good results at lower cost. The method is also conveniently conducted using a solvent with a normal boiling point in the range of about 150 and 180 °C such as 1,3,5-trimethylbenzene, 1-methylnaphthalene, C₉-C₁₁ aromatic solvent mixtures, or mixtures thereof. In particular, the use of a solvent (i.e. with a normal boiling point boiling the range of about 150 and 180 °C) comprising 1-methylnaphthalene or 1,3,5-trimethylbenzene has been found to results in high yields of Formula 1 compounds. The volume of the organic solvent relative to the weight of the compound of Formula 2 is typically between about 2 mL/g and about 10 mL/g. Amounts of solvent greater than 2 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 4 mL/g. The solvent can be added in various ways and times during the course of the reaction, such as: in one batch at the start of the reaction sequence, or portionwise during the reaction sequence, or intermittently during the course of adding one or more reagents. For example, one or more reagents can be dispersed, dissolved or partially dissolved in the suitable organic solvent and then added to a mixture comprising the other reagents and an additional amount of the suitable organic solvent.

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 the least one compound of Formula 3 to the mixture. Alternatively, in some cases it is advantageous to dissolve the 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. Or, alternatively, the at least one compound of Formula 3 can be dissolved in the suitable organic solvent and added to a mixture comprising the compound of Formula 2, metal cyanide reagent, copper(I) salt reagent, iodide salt reagent and the suitable organic solvent. For these modes 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 the copper(I) salt reagent is the same suitable organic solvent used to form the mixture comprising the reaction components. 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 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 present method is typically conducted at temperatures between about 115 and 200 °C and more typically between about 145 and 200 °C. Temperatures between about 150 and 180 °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 yields of 95% or greater in about 5 to about 8 h.

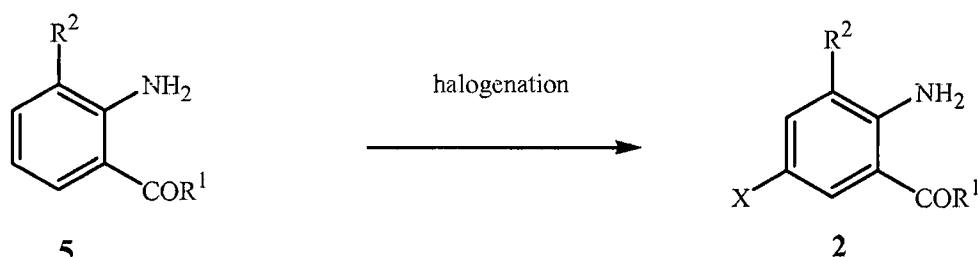
The product of Formula 1 can be isolated by standard techniques known in the art, including filtration, extraction, evaporation and crystallization. For example, the reaction medium can be diluted with about 2 to 8 parts by weight of water relative to the compound of Formula 2 to dissolve inorganic salts 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, toluene, 1,3,5-trimethylbenzene). 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 the solvent by distillation or evaporation at reduced pressure. In some cases it can 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, *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine and alkali metal cyanides. Particularly useful for the removal of copper is ethylenediamine and alkali metal cyanides. If an alkali metal cyanide (e.g., sodium cyanide) is used in the present method as a copper-coordinating agent typically about 0.3 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 methanol, ethanol, *i*-propanol, *n*-propanol, toluene, xylenes and chlorobenzene. The method of Scheme 1 is illustrated in Examples 1-21 below. Examples 3 and 4 illustrate the method of Scheme 1 including the treatment of the reaction mixture with ethylenediamine 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 about 5 to about 8 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.

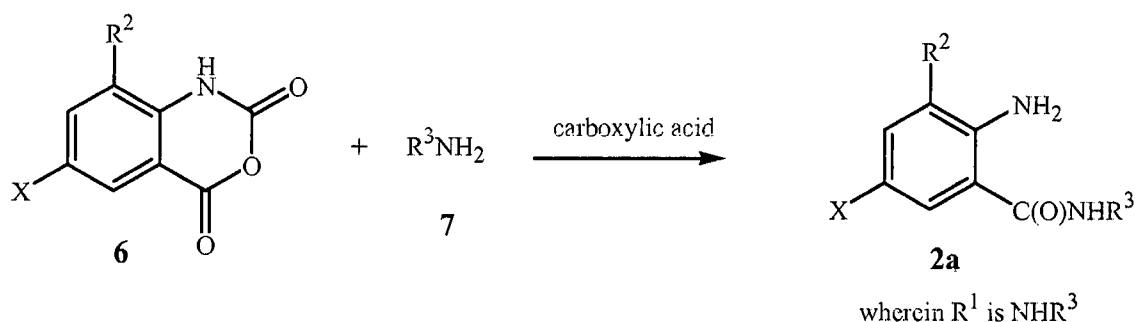
Starting compounds of Formula 2 can be made by a variety of methods known in the art. As shown in Scheme 2, according to one method compounds of Formula 2 are prepared by halogenation of a compound of Formula 5 using a variety of reagents known in the literature including bromine, chlorine, sulfuryl chloride, *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS) and halogenating reagents such as mixtures comprising hydrogen peroxide and 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).

19

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

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.

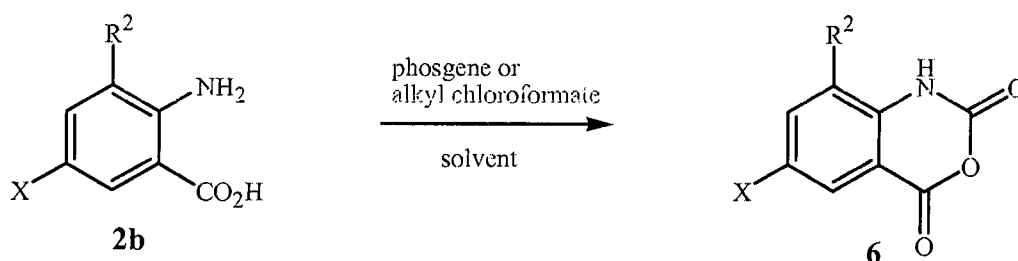
The reaction of Scheme 3 is typically conducted in a liquid phase. In many cases the reaction can be carried out without solvent other than the compounds of Formulae 2a, 6 and 7 and the carboxylic acid. But a preferred procedure involves use of a solvent that can suspend and at least partially dissolve 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 2a 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 2a 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 2b (Formula 2 wherein R¹ is OR⁴ and R⁴ is H, which can be prepared by the method of Scheme 2) 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.

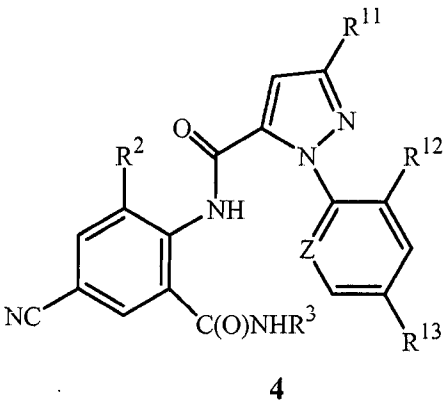
Scheme 4



Compounds of Formula 3 are commercially available and the synthetic literature describes many general methods for forming imidazoles; see, for example, Grimmer, *Science of Synthesis* **2002**, 12, 325-528 and references cited therein. Bis(imidazolyl)alkanes of Formula 3 such as 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,5-pentanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole, and the like can be prepared by the reaction of the corresponding dihaloalkane (e.g., 1,4-dibromobutane, 1,5-dibromopentane,

1,6-dibromohexane) with 2 equivalents of an optionally substituted imidazole in the presence of a base, according to the general procedures described by Diez-Barra et al., *Heterocycles* **1992**, 34(7), 1365-1373, Torres et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**, 25(3), 771-782, Sato, et al., *Heterocycles* **2003**, 60(4), 779-784, and Luo et al., *Heterocycles* **1995**, 41(7), 1421-1424.

In another aspect of the present invention, compounds of 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.



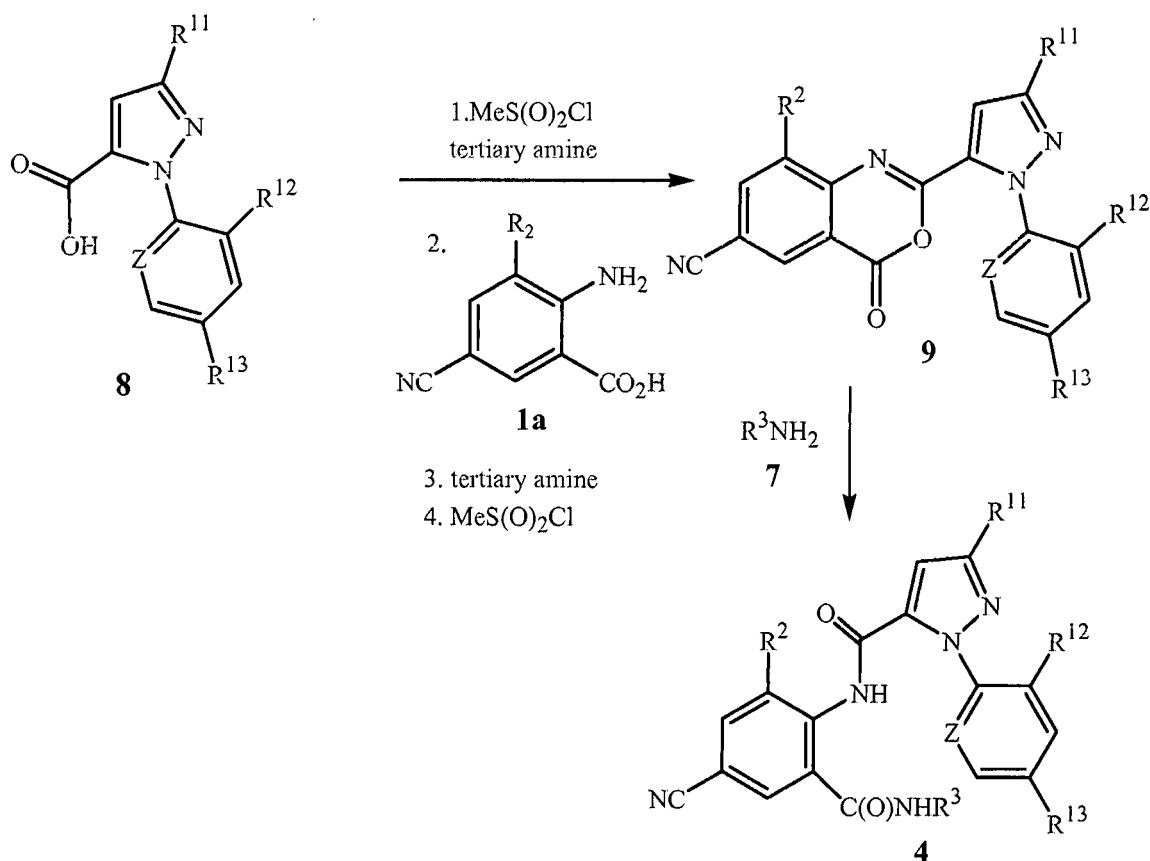
wherein

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

A variety of methods 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 OF⁴ 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.

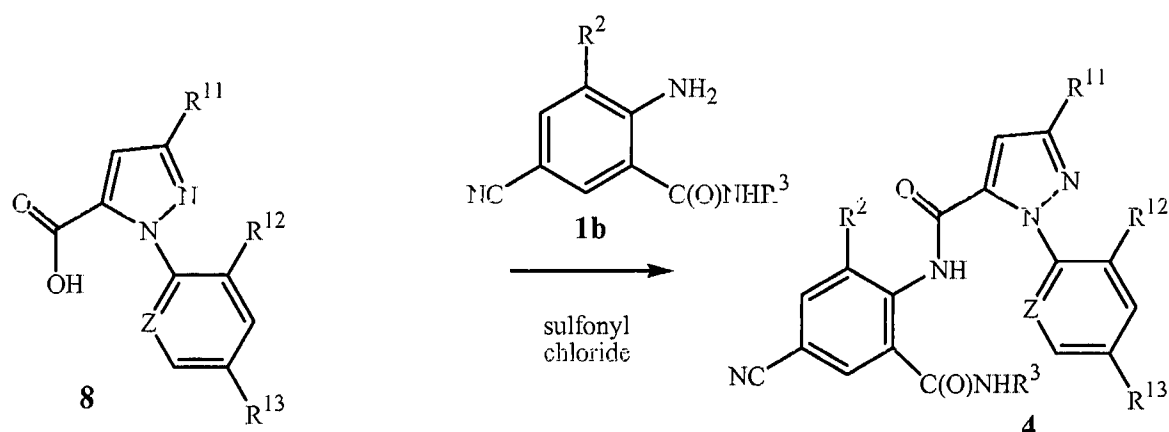
Scheme 5



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.

24

Scheme 6



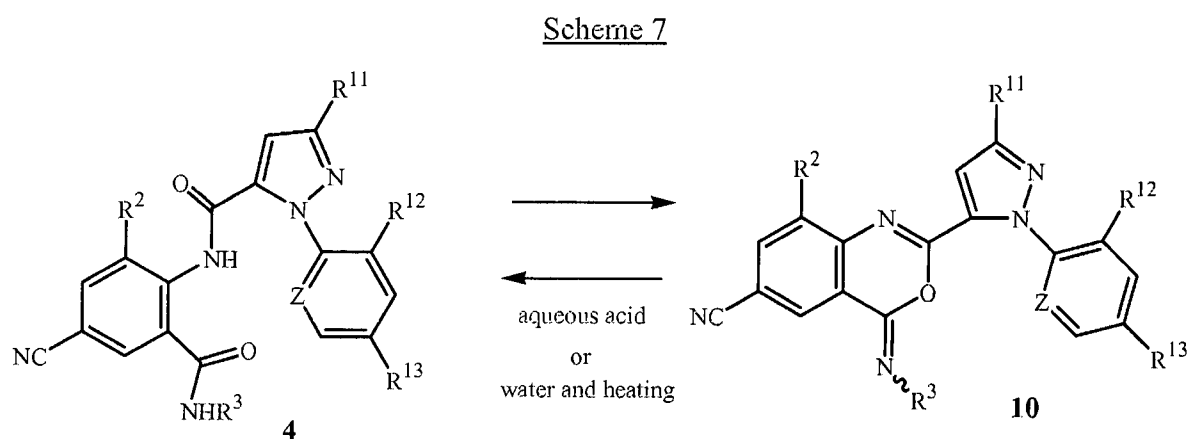
As described in WO 2006/062978, a variety of reaction conditions are possible for this transformation. Typically a sulfonyl chloride is added to a mixture of the compounds of
 5 Formulae **1b** and **8** in the presence of a solvent and a base. Sulfonyl chlorides are generally of the formula $\text{FS(O)}_2\text{Cl}$ wherein F is a carbon-based radical. Usually for this method F 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 (F is CH₃),
 10 propanesulfonyl chloride (F is (CH₂)₂CH₃), benzenesulfonyl chloride (F is phenyl), and *p*-toluenesulfonyl chloride (F 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
 15 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
 20 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
 25 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.

5 As the reaction of the method of Scheme 6 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
 10 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
 15 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
 20 soluble in solvents such as acetonitrile. The method of Scheme 6 is illustrated in Example 22 below.

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
 25 Scheme 6 compounds of Formula **4** can partially cyclize to form iminobenzoxazine derivatives of Formula **10**, as shown below in Scheme 7.



30 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).
5 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. Example 22 below illustrates the method of Scheme 6 including the treatment of the reaction mixture with aqueous hydrochloric acid prior to isolating the compound of Formula 4.

10 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.
15 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.

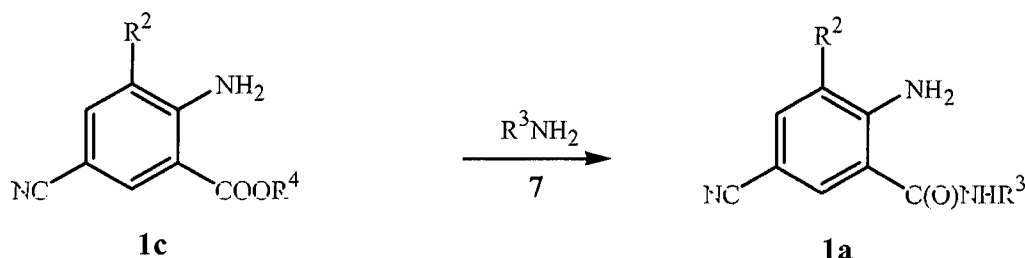
Pyrazole-5-carboxylic acids of Formula 8 can be prepared from 5-oxo-
20 3-pyrazolidinecarboxylates by treatment with a halogenating agent to give 3-halo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylates, which can subsequently be treated with an oxidizing agent to provide esters of Formula 8. The esters can then 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,
25 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
30 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.
35 224-269 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
5 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 the esters, which can then be converted to the acids of Formula **8**. Typical reaction conditions involve treatment of 4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-5-carboxylates
10 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.

15 Anthranilic amides of Formula **1a** can also be prepared from the corresponding acids or esters of Formula **1c** (Formula **1** wherein R^1 is OR^4 and R^4 is H or C_1-C_4 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-
20 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.
25 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
30 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. The following Examples illustrate synthesis procedures, and the starting material of each Example may not have necessarily been prepared by a particular preparative run whose procedure is described in other Examples. In Examples 13 through 16 the reaction mixtures were analyzed by reversed phase HPLC (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8, manufactured by Agilent Technologies, 3.5 μm, 4.6 mm × 75 mm). The solvent system was solvent A: water with the pH adjusted to 2.5 by the addition of phosphoric acid, and solvent B: acetonitrile (gradient started at 0 minutes with 81% solvent A and 19% solvent B, and solvent B was increased to 87% over 27 minutes; flow was 1.5 mL/minute). In Examples 17

through 21 the reaction mixtures were analyzed by reversed phase HPLC (HP Zorbax® SB-Phenyl, manufactured by Agilent Technologies, 3.5 μ m, 4.6 mm $\times$ 15 mm). 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 spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane; s is singlet, d is doublet, m is multiplet, br s is 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)

10 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, 15 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. 30 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.

35 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) (99.1% purity, 5.0 g, 0.02 mol) 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 sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (1.25 g, 0.024 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (0.57 g, 0.003 mol, 98% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (2.15 g, 0.017 mol, 98% purity) were added. The mixture was heated to between 158 and 167 °C for 5 h and then allowed to cool overnight. Water (20 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes while stirring. After stirring for an additional 1 h, the reaction mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 10 mL), xylenes (10 mL) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 80 °C to give the title compound as a light brown solid (3.4 g).
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.40 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.08 (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, 0.02 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 sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (1.25 g, 0.024 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (0.57 g, 0.003 mol, 98% purity) and 1-methyl-1*H*-imidazole (1.40 g, 0.017 mol, 99%) were added. The mixture was heated to between 160 and 165 °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 collected solid was washed with water (3 x 10 mL) and xylenes (10 mL) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 80 °C to give the title compound as a light brown solid (3.85 g).
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.40 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.15 (br s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.07 (s, 3H).

EXAMPLE 3

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

A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The reaction mixture was stirred at room temperature and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (6.2 g, 0.121 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (10.8 g, 0.085 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 7 h, while venting through the scrubber. After cooling overnight, water (100 mL) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 1 h. Ethylenediamine (0.09 g, about 0.015 mol, 99% purity) was added to the mixture, and stirring was continued for an additional 15 minutes. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light brown solid (18.3 g).
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.17 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 4

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

A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The reaction mixture was stirred at room temperature and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (6.2 g, 0.121 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (5.4 g, 0.0425 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 6 h, while venting through the scrubber. After cooling overnight, water (100 mL) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 1 h. Ethylenediamine (0.09 g, about 0.015 mol, 99% purity) was added to the reaction mixture, and stirring was continued for an additional 3.5 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light brown solid (19.0 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 5

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

5 A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser.

10 The reaction mixture was stirred at room temperature and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (7.7 g, 0.15 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (10.8 g, 0.035 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 7 h, while venting through

15 the scrubber. After cooling overnight, water (100 mL) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 1 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (16.9 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

20

EXAMPLE 6

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

A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber

25 was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The mixture was stirred at room temperature and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (7.7 g, 0.15 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98%

30 purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (7.6 g, 0.06 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 6.75 h, while venting through the scrubber. After cooling to 25 °C, water (100 mL) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 1 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water

35 (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (17.7 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 7

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

5 A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser.

10 The mixture was stirred at room temperature and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (7.7 g, 0.15 mol, assuming 95% purity) and copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98% purity) and 1-ethyl-1*H*-imidazole (5.9 g, 0.06 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 8 h, while venting through the scrubber. After

15 cooling overnight, water (100 mL) was added, and stirring was continued for 1 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (18.0 g).

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.11 (s, 3H).

EXAMPLE 8

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

A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber

25 was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The mixture was stirred at room temperature, and sodium cyanide (ground to a powder just prior to use) (7.7 g, 0.15 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98%

30 purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (9.5 g, 0.075 mol, 98% purity) were added, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 6 h, while venting through the scrubber. After cooling overnight, water (100 mL) was added to the reaction mixture, and stirring was continued for 1 h. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water

35 (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (17.0 g).

EXAMPLE 9

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

A 500-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, condenser, side-arm addition funnel and sodium hydroxide/sodium hypochlorite scrubber was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (24.6 g, 0.10 mol, 99% purity) and mesitylene (100 g) while maintaining an atmosphere of nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser. The reaction mixture was stirred at room temperature, and granular sodium cyanide (Alfa Aesar®), 7.7 g, 0.15 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (2.9 g, 0.015 mol, 98% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (10.8 g, 0.085 mol, 98% purity) were added to the reaction mixture, after which time the nitrogen inlet line was attached directly to the reaction flask. The reaction mixture was heated at reflux (about 166-170 °C) for 6 h, while venting through the scrubber and then allow to cool overnight. Water (100 mL) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 45 minutes. More water (25 mL) was added to the reaction mixture and stirring continued for an additional 15 minutes. The mixture was filtered, and the solid collected was washed with water (3 x 50 mL), mesitylene (50 g) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (16.8 g).

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

EXAMPLE 10

A Tenth 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) (99% purity, 5.0 g, 0.02 mol) and mesitylene (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 sodium cyanide powder (CyPlus®, 1.40 g, 0.027 mol, assuming 95% purity), copper(I) cyanide (0.27 g, 0.003 mol, 99% purity), sodium iodide (0.45 g, 0.003 mol, 99% purity) and 1-butyl-1*H*-imidazole (1.9 g, 0.015 mol, 98% purity) were added. The mixture was heated at reflux (about 167-168 °C) for 6 h and then allowed to cool overnight. Water (20 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 5 minutes while stirring. After stirring for an additional 1 h, the reaction mixture was filtered, and the solid collected was washed successively with water (3 x 10 mL), mesitylene (10 mL) and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (3.4 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (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., Lawrenceville, New Jersey) 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g, 0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol), xylenes (30 g) and 1-butyl-1*H*-imidazole (3.2 g, 0.0255 mol, 98% purity). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated five times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented, the vent was closed, and the reaction mixture was heated at 170 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and allowed to stand over the weekend. The reaction mixture was transferred to a 250-mL Erlenmeyer flask, and water (30 g) was added. After stirring for 1 h, the reaction mixture was filtered and the solid collected was washed successively with water (3 x 15 mL) and xylenes (15 mL), and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (5.2 g).
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H).

EXAMPLE 12

An Twelfth 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g, 0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol), toluene (30 g) and 1-butyl-1*H*-imidazole (3.2 g, 0.0255 mol, 98% purity). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated five times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented, the vent was closed, and the reaction mixture was heated at 170 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and allowed to stand over the weekend. Then the reaction mixture was

transferred to a 250-mL Erlenmeyer flask, and water (30 g) was added. After stirring for 1 h, the reaction mixture was filtered, and the solid collected was washed successively with water (3 x 15 mL) and toluene (15 mL), and dried to a constant weight in a vacuum-oven at 55 °C to give the title compound as a light yellow solid (5.0 g).

5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.44 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.11 (s, 3H).

EXAMPLE 13

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

A 100-mL reactor (HP autoMATE high pressure reactor system constructed of
10 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g,
15 0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol) and xylenes (20 g). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented to atmospheric
20 pressure, and a solution of 1-methylimidazole (1.86 g, 0.0255 mol, 99% purity) in xylenes (10 mL) was added to the reaction mixture. The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. The reactor vent was closed, and the mixture was heated at 170 °C for 8 h. Then the reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and
25 allowed to stand overnight. Then the reaction mixture was diluted with *N,N*-dimethylformamide (DMF) (total weight of the reaction mixture after dilution with DMF was 100 g) and analyzed by HPLC, which indicated 98% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

30 EXAMPLE 14

A Fourteenth 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
35 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g,

0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol) and toluene (20 g). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented to atmospheric pressure, and a solution of 1-methylimidazole (1.86 g, 0.0255 mol, 99% purity) in toluene (10 mL) was added to the reaction mixture. The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. The reactor vent was closed, and the mixture was heated at 170 °C for 8 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and allowed to stand overnight. Then the reaction mixture was diluted with DMF (total weight of the reaction mixture after dilution with DMF was 100 g) and analyzed by HPLC, which indicated 99% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 15
A Fifteenth 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g, 0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol) and xylenes (20 g). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented to atmospheric pressure and a solution of 4-methylimidazole (1.86 g, 0.0255 mol, 98% purity) in xylenes (10 mL) was added to the reaction mixture. The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. The reactor vent was closed, and the mixture was heated at 170 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and allowed to stand overnight. Then the reaction mixture was diluted with DMF (total weight of the reaction mixture after dilution with DMF was 100 g) and analyzed by HPLC, which indicated 88% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 16

A Sixteenth 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 (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 7.4 g, 0.03 mol), sodium cyanide powder (CyPlus®, 2.3 g, 0.045 mol, assuming 95% purity), copper(I) iodide (98% purity, 0.87 g, 0.0045 mol), 1,6-bis(imidazol-1-yl)hexane (2.5 g, 0.011 mol) and xylenes (30 g). The reactor was pressurized to 345 kPa with nitrogen and then vented. The nitrogen pressurization/venting procedure was repeated two times. Stirring was started at 300 rpm, and the reactor was leak tested by pressurization to 690 kPa for 20 minutes. The reactor was vented to atmospheric pressure, the vent was then closed and the reaction mixture was heated at 170 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to between 20 and 25 °C, and the reactor was vented and allowed to stand overnight. Then the reaction mixture was diluted with DMF (total weight of the reaction mixture after dilution with DMF was 100 g) and analyzed by HPLC, which indicated 93% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 17

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

A 125-mL reactor (Advantage Series® 3400 Process Chemistry Workstation, sold by Biotage) was equipped with a mechanical stirrer (shaft constructed of Hastelloy® C with polyetheretherketone (PEEK) stirrer bearing and PEEK turbine style agitator), temperature probe (constructed of Hastelloy® C) and a reflux condenser. The reactor was charged with 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Reference Example 1) (99% purity, 9.8 g, 0.04 mol), copper(I) iodide (98% purity, 1.17 g, 0.006 mol) and granular sodium cyanide (Alfa Aesar®, 3.09 g, 0.060 mol, assuming 95% purity). The reactor was purged with nitrogen through a gas inlet line connected to the condenser, then a solution of 1-butyl-1*H*-imidazole (0.76 g, 0.006 mol, 98% purity) in mesitylene (40 g) was added to the reaction mixture. The agitator was turned on at 300 rpm, and the mixture heated to reflux for 6 h. The reaction mixture was cooled 20 °C and allowed to stand overnight. Then the reaction mixture was diluted with DMF (total weight of the reaction mixture after dilution with DMF was 130 g) and analyzed by HPLC, which indicated 97% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 18

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

The title compound was prepared by the procedure of Example 17 using a different amount of 1-butyl-1*H*-imidazole (1.52 g, 0.012 mol). Analysis of the reaction mixture by
5 HPLC indicated 97% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 19

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

The title compound was prepared by the procedure of Example 17 using a different
10 amount of 1-butyl-1*H*-imidazole (2.27 g, 0.018 mol). Analysis of the reaction mixture by HPLC indicated 97% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 20

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

The title compound was prepared by the procedure of Example 17 using a different
15 amount of 1-butyl-1*H*-imidazole (3.03 g, 0.024 mol). Analysis of the reaction mixture by HPLC indicated 99% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

EXAMPLE 21

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

The title compound was prepared by the procedure of Example 17 using a different amount of 1-butyl-1*H*-imidazole (3.82 g, 0.030 mol). Analysis of the reaction mixture by
20 HPLC indicated 98% conversion of the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide with 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide being the major product.

25 EXAMPLE 22

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

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) (3.02 g,
30 0.010 mol) and 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide (prepared by the method of Example 9, with the exception that the 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimethylbenzamide was obtained from a commercial source and sodium cyanide powder from CyPlus® was used) (1.99 g, 0.0105 mol) in acetonitrile (16 mL) was added 3-picoline (2.92 mL, 0.030 mol). The reaction mixture was cooled to 15 to 20 °C, and then methanesulfonyl chloride (8.2 g,
35 0.071 mol) was added dropwise. After stirring for 2 h at 20 °C, water (7.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture while maintaining the temperature at 20 to 25 °C. After

15 minutes, concentrated hydrochloric acid (0.50 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 1 h at 20 °C. The mixture was filtered, and the solids collected were washed with acetonitrile-water (3:1 mixture, 2 x 2 mL) and water (2 x 2 mL), and dried under nitrogen to afford the title compound (4.86 g) as an off-white solid melting at 206-208 °C.

5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.52 (br s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.21 (s, 3H).

REFERENCE EXAMPLE 2

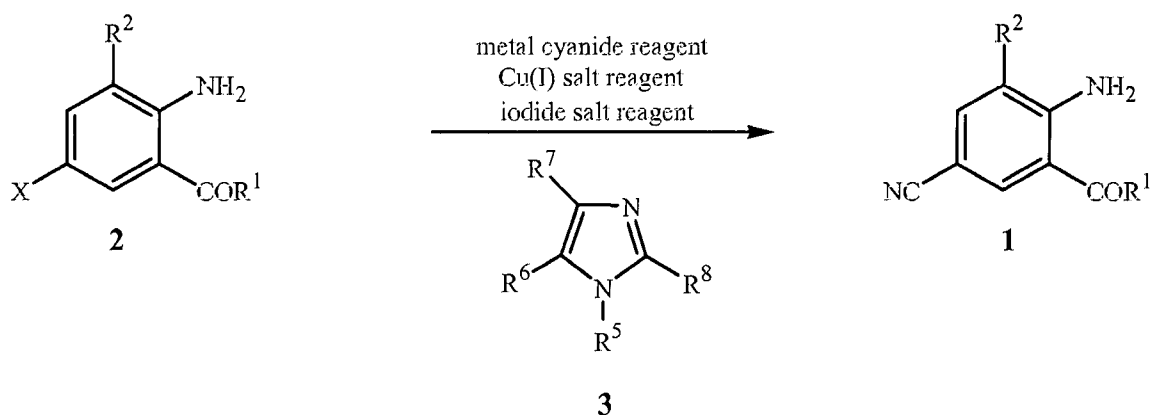
Preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-
[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (a compound
10 of Formula 4)

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) (15 g, 0.049 mol, 97.4% purity) and 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide (see PCT Patent Publication WO 2006/62978 for a method of preparation) (10.0 g, 0.0525 mol) in acetonitrile (80 mL)
15 was added 3-picoline (13.9 g, 0.148 mol). The reaction 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 solids collected were washed with
20 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 (24.0 g, 93.6% corrected yield based on an assay of 91.6%) as an off-white solid.

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).

25 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
30 abbreviated similarly; for example, “*c*-PrCH₂” means cyclopropylmethyl.

TABLE 1



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

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

P¹ is NHP³, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

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

P.¹ is NHP.³, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

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

P.¹ is NHP.³, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

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

P.¹ is NHP.³, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

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

P¹ is NHP³, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

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

P¹ is NHP³, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

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

P¹ is NHP³, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

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

P.¹ is 1HHP.³, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

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

P.¹ is 1HHP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 1HHP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 1HHP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 1HFP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	(1R,2S)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₄ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 1HFP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	(1R,2S)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 1HFP.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR. ⁹ R. ¹⁰	H	H	H

P¹ is 1HHP³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is 1HHP³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	H	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is 1HHP³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

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

P.¹ is NHPr.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=II-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is NHPr.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=II-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

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

P¹ is 1HP³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Er, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is NHP³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Er, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

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

P.¹ is 11HF.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 11HF.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Cl, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P.¹ is 11HF.³, P.⁹ and P.¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Cl, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

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

P¹ is 11HF³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Cl, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is 11HF³, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Cl	Me	Me	H	H	H
Cl	Me	Et	H	H	H
Cl	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Cl	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is OP⁴, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

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

P¹ is GP⁴, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is OP⁴, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Cl	H	Me	H	H	H
Cl	Me	Me	H	H	H
Cl	Et	Me	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H
Cl	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H
Cl	H	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>s</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is OP⁴, P⁹ and P¹⁰ are taken together as -CH=11-CH=CH-, X is Br, and the metal cyanide is sodium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Cl	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
Cl	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

P¹ is OP⁴, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -undecyl	H	H	H

P¹ is OP⁴, X is Br, and the metal cyanide is potassium cyanide.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	Et	Et	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Et	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Et	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Et	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	Et	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Et	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me

P¹ is OP⁴, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Me	Me	Me	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	Me
Me	Me	Me	H	Me	Me
Me	Me	Et	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -heptyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Me	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Me	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	Et	Et	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	Et	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	Et	<i>s</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>i</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>t</i> -Bu	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -pentyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -hexyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -heptyl	H	H	H

P¹ is OP⁴, X is Br, and the metal cyanide is potassium hexacyanoferrate(II).

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
Me	Et	<i>n</i> -octyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -nonyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -decyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -decyl	Me	H	H
Me	Et	<i>n</i> -undecyl	H	H	H
Me	Et	<i>n</i> -dodecyl	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	Et	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Et	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me

5 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 3 is 1-methyl-1*H*-imidazole (i.e. R⁵ is Me, R⁶, R⁷ and R⁸ are H).

P² is Me, X is Br, P¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
(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
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F

P² is Cl, X is Br, P¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
(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
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F

R² is Me, X is Br, R¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br

R² is Cl, X is Br, R¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br

P² is Me, X is Br, P¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ -c-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
<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

P² is Cl, X is Br, P¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-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 -c-Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ -c-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
<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

P.² is Me, X is Br, P.¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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

P.² is Cl, X is Br, P.¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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

P.² is Me, X is Br, P.¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br

P.² is Cl, X is Br, P.¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br

P² is Me, X is Br, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br

P² is Cl, X is Br, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br

P² is Me, X is Br, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	CF ₃	Br
c-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
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
c-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
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-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

P² is Cl, X is Br, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	CF ₃	Br
c-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
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-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
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-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

P² is Me, X is Br, P¹³ is F and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-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
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br

P² is Cl, X is Br, P¹³ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-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
c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br

P² is Me, X is Et, R¹³ is F and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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	Et	Et
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
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

P² is Cl, X is Et, R¹³ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
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

P² is Me, X is Et, P¹³ is F and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Cl, X is Et, P¹³ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Br, P¹³ is Cl and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br

P² is Cl, X is Et, P¹³ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br

R² is Me, X is Br, R¹³ is Cl and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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
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

R² is Cl, X is Br, R¹³ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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
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

P² is Me, X is Br, P¹³ is Cl and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Cl, X is Br, P¹³ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F

P² is Me, X is Cl, R¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
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

P² is Me, X is Cl, R¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
<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
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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
<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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
<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

P² is Me, X is Cl, R¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Cl, R¹³ is F and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br

P² is Me, X is Cl, R¹³ is H and Z is CH.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
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

P² is Me, X is Cl, R¹³ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F

P² is Me, X is Cl, P¹³ is F and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	Br	Br
c-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
c-Pr	Cl	Cl
c-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 -c-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
c-Pr	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
c-Pr	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br

P² is Me, X is Cl, P¹³ is F and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
c-Pr	Cl	F
c-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
c-Pr	Cl	Br
c-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
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-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
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-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

P² is Me, X is Cl, P¹³ is Cl and Z is H.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	F
H	Br	Br

P² is Me, X is Cl, P¹³ is Cl and Z is N.

<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	Cl
c-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

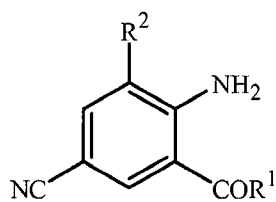
P ² is Me, X is Cl, R ¹³ is Cl and Z is H.			P ² is Me, X is Cl, R ¹³ is Cl and Z is N.		
<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
Me	Br	Br	Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Br	Br	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Br	Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	F
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
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Br	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Br	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	Cl	Cl
H	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-2-yl	CF ₃	F	1,1'-bicyclopropyl-1-yl	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	Et	OCF ₂ H	F
Me	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
Et	CF ₃	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	1,1'-bicyclopropyl-2-yl	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br
1,1'-bicyclopropyl-1-yl	CF ₃	Br	Et	OCF ₂ H	Br

The present disclosure includes Table 3 which is constructed the same as above Table 2 except that the compound of Formula 3 of Table 2 (i.e. 1-methyl-1*H*-imidazole) is replaced with 1-butyl-1*H*-imidazole (i.e. F⁵ is *n*-Bu, F⁶, F⁷ and F⁸ are H) in Table 3. F², F³, R¹¹, R¹² and R¹³ in Table 3 are as listed in Table 2.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula 1



1

5 wherein

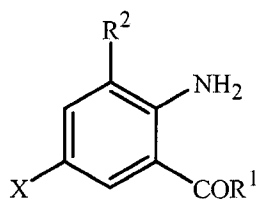
R¹ is NHR³ or OR⁴;

R² is CH₃ or Cl;

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

10 R⁴ is H or C₁-C₄ alkyl;

comprising contacting (1) a compound of Formula 2

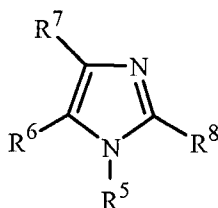


2

wherein X is Br or Cl;

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

15 (5) at least one compound of Formula 3



3

wherein

R⁵ is H, phenyl or benzyl; or C₁-C₁₂ alkyl optionally substituted with NR⁹R¹⁰;

each R⁶, R⁷ and R⁸ is independently H, C₁-C₁₂ alkyl, phenyl or benzyl; or

20 R⁶ and R⁷ are taken together as -CH=CH-CH=CH-; and

R⁹ and R¹⁰ are taken together as -CH=N-CH=CH- optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from C₁-C₁₂ alkyl; 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.

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 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-ethyl-1*H*-imidazole, 1-propyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 1-pentyl-1*H*-imidazole, 1-hexyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole, 1,1'-(1,4-butanediyl)bis-1*H*-imidazole, 1,1'-(1,5-pentanediyl)bis-1*H*-imidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole

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 1-methyl-1*H*-imidazole, 1-butyl-1*H*-imidazole, 4-methylimidazole and 1,1'-(1,6-hexanediyl)bis-1*H*-imidazole.

5. The method of Claim 4 wherein the at least one compound of Formula 3 comprises 1-methyl-1*H*-imidazole or 1-butyl-1*H*-imidazole.

6. 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.

7. The method of Claim 6 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting xylenes, toluene, chlorobenzene, methoxybenzene, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene, ethylbenzene, (1-methylethyl)benzene, C₁-C₃ alkyl-substituted naphthalenes, ShellSol A100 and ShellSol A150.

8. The method of Claim 7 wherein the suitable organic solvent comprises one or more solvents selected from the group consisting of xylenes, toluene, 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene and 1-methylnaphthalene.

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

10. The method of Claim 9 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).

11. The method of Claim 10 wherein the metal cyanide reagent comprises sodium cyanide or potassium hexacyanoferrate(II).

12. The method of Claim 11 wherein the metal cyanide reagent comprises sodium cyanide.

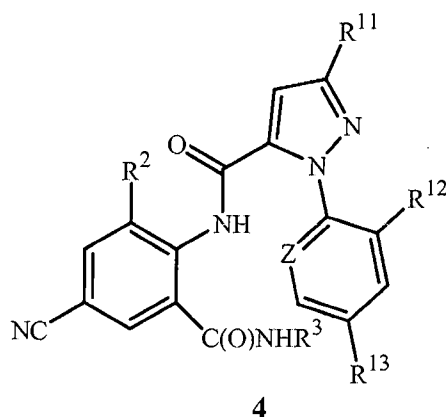
13. The method of Claim 1 wherein X is Br and the compound of Formula 1 is prepared as a solid comprising: contacting a compound of Formula 2 with a suitable organic solvent to form a mixture, and then sequentially adding the metal cyanide reagent, the copper(I) salt reagent, the iodide salt reagent and the compound or compounds of Formula 3, maintaining the temperature of the mixture between about 145 and 180 °C for about 5 to about 8 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C, adding water to the mixture, optionally stirring for about 1 to about 24 h, and then recovering a compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

14. The method of Claim 13 wherein the compound of Formula 1 is 2-amino-5-cyano-*N*,3-dimethylbenzamide.

15. The method of Claim 1 wherein X is Cl 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, maintaining the temperature of the mixture between about 150 and 200 °C for about 5 to about 24 h, cooling the mixture to between about 0 and 50 °C, adding water to the mixture, optionally stirring for about 1 to about 24 h, and then recovering a compound of Formula 1 as a solid from the mixture.

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

17. A method for preparing a compound of Formula 4



25 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^{14} or N;

WO 2009/111553

PCT/US2009/036012

77

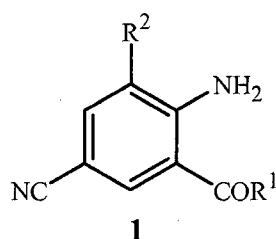
R^{11} is Cl, Br, CF_3 , OCF_2H or OCH_2CF_3 ;

R^{12} is F, Cl or Br;

R^{13} is H, F or Cl; and

R^{14} is H, F, Cl or Br;

5 using a compound of Formula 1



wherein

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

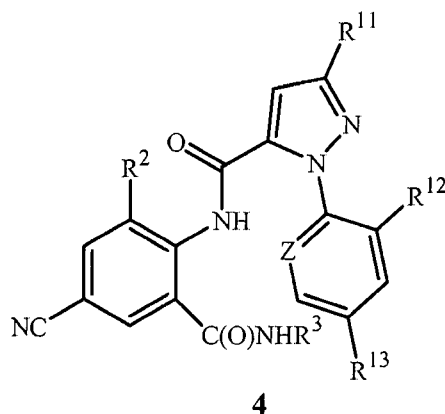
R^4 is H or C_1 - C_4 alkyl;

10 characterized by:

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

18. The method of Claim 17 wherein R^2 is CH_3 , R^3 is CH_3 , R^{11} is Br, R^{12} is Cl, R^{13} is H, and Z is N.

19. A method for preparing a compound of Formula 4



15

wherein

R^2 is CH_3 or Cl;

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

20 Z is CR^{14} or N;

R^{11} is Cl, Br, CF_3 , OCF_2H or OCH_2CF_3 ;

R^{12} is F, Cl or Br;

R^{13} is H, F or Cl; and

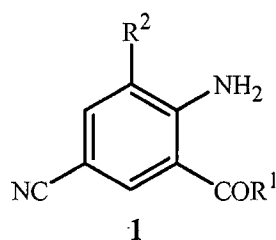
R^{14} is H, F, Cl or Br;

WO 2009/111553

PCT/US2009/036012

78

using a compound of Formula 1



wherein

R¹ is NHR³ or OR⁴; and

5 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. The method of Claim 19 wherein E² is CH₃, E³ is CH₃, E¹¹ is Br, E¹² is Cl,
10 R¹³ is H, and Z is N.

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

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

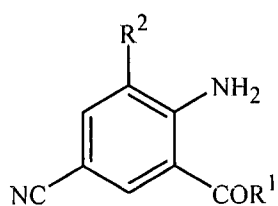
10 Se describe la preparación de ciertos ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos y su utilidad como intermediarios para preparar las diamidas cianoantranílicas insecticidas correspondientes (véase, por ejemplo, el Esquema 9 en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2004/067528; el Esquema 9 y el Ejemplo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

25

**1**

5

en donde

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

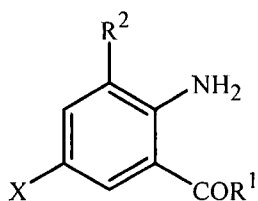
R^2 es CH_3 o Cl ;

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

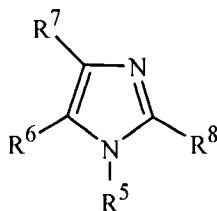
15 Fórmula 2

**2**

20

en donde X es Br o Cl ;

con (2) un reactivo de cianuro metálico, (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



3

10

en donde

R⁵ es H, fenilo o bencilo; o alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con NR⁹R¹⁰;

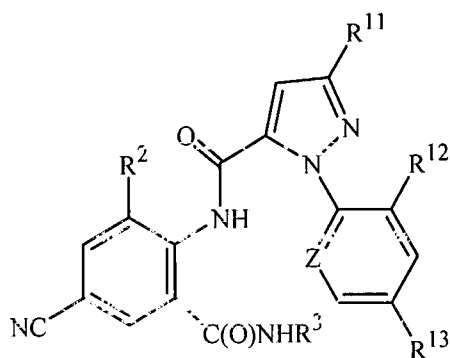
cada R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente H, alquilo de C₁-C₁₂, fenilo o bencilo; o

R⁶ y R⁷ se toman juntos como -CH=CH-CH=CH-; y

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH- opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes opcionalmente seleccionados de alquilo de C₁-C₁₂;

siempre que X sea Cl, entonces R² es metilo.

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



4

en donde

R^2 es CH_3 o Cl ;

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

Z es CR^{14} o N;

R^{11} es Cl, Br, CF_3 , OCF_2H u OCH_2CF_3 ;

15 R^{12} es F, Cl o Br;

R^{13} es H, F o Cl; y

R^{14} 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.

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.

Como se usa en la presente, las siguientes definiciones aplicarán a menos que se indique de otra manera. El término
5 "opcionalmente sustituido" se usa intercambiabilmente con la frase "sustituido o insustituido" o con el término "(in)sustituido." A menos que se indique de otra manera, cuando más de un sustituyente está presente en un grupo, cada sustitución es independiente de la otra. También, un
10 grupo declarado como opcionalmente sustituido con un sustituyente está sustituido con cero o un ejemplo de dicho sustituyente a menos que se indique un límite más alto.

En algunos casos en la presente, se citan las relaciones como números simples que son relativos al número
15 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4: 1.

Como se usa en la presente, el término "equivalente de cianuro" y los términos relacionados tales como "relación del equivalente de cianuro" cuando se refiere a un compuesto que comprende uno o más grupos cianuros, se refiere al número de
20 iones cianuro (CN^-) por mol del compuesto que contiene cianuro. En particular, "equivalente(s) de cianuro" denota el número de moles de ion cianuro capaz de ser proporcionado por un mol del compuesto que contiene cianuro (es decir, fuente de cianuro) por conversión de un compuesto de la Fórmula 2 a un compuesto

de la Fórmula 1 de acuerdo con el presente método. Por ejemplo, un reactivo de hexacianoferrato(II) tiene seis moles de iones cianuro por mol de hexacianoferrato(II); por lo tanto, si la relación del equivalente de cianuro de un reactivo de hexacianoferrato(II) en relación a otro reactivo (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula 2) es 1: 1, entonces la relación molar sería 0,167: 1. Además, el método de la presente invención incluye el uso del reactivo (2) (es decir, un reactivo de cianuro metálico), que puede comprender uno o más compuestos que contienen cianuro (por ejemplo, uno o más cianuros metálicos). En los casos donde el reactivo (2) comprende más de un compuesto que contiene cianuro, los "equivalentes de cianuro" proporcionados por el reactivo (2) es la suma del número de equivalentes de cianuro (es decir, moles de CN^-) proporcionados por cada uno de los compuestos que contienen cianuros en el reactivo (2). Por ejemplo, para una reacción particular, el reactivo (2) pudiera consistir de una combinación de cianuro sódico (NaCN) y cianuro de cobre(I) (CuCN); por lo tanto, la relación del equivalente de cianuro en relación a otro reactivo (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula 2) es la suma del número de equivalentes de cianuro proporcionado por cianuro sódico y cianuro de cobre(I) en relación al número de moles del otro reactivo. Como el cianuro sódico y el cianuro de cobre(I) contienen un mol de ion cianuro por mol (es decir, peso fórmula) del compuesto, la relación del

equivalente de cianuro en relación a otro reactivo es también la suma del número de moles de cianuro sódico y de cianuro de cobre(I) en relación al número de moles del otro reactivo.

En las menciones anteriores, el término "alquilo" incluye alquilo ramificado o de cadena lineal, tales como, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo.

El término "ciclopropilciclopropilo" indica la sustitución de ciclopropilo en otro anillo de ciclopropilo. Los ejemplos de "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.

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). El término "ligando bidentado" se refiere a una molécula orgánica que comprende al menos dos pares de electrones que están disponibles para la coordinación con un átomo de metal (por ejemplo, átomo de cobre).

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 metálico), 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 metálico, porque un reactivo de cianuro metálico contiene uno o más cianuros metálicos. 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 metálico se refiere a la cantidad de moles de cianuro que contiene el reactivo (como se describió anteriormente). 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.

- 5 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, $HOC(O)OH$).
- 10 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
- 15 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
- 20 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:

- 5 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).
- 10 Modalidad A2. El método de la Modalidad A1, en donde R^1 es NHR^3 .
- 15 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.
- 20 Modalidad A4. El método de la Modalidad A3, en donde R^3 es alquilo de C_1-C_4 o ciclopropilmetilo.
- Modalidad A5. El método de la Modalidad A4 en donde R^3 es metilo.

Modalidad A6. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A5 en donde R^2 es metilo.

Modalidad A7. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A6, en donde X es Br.

5 Modalidad A8. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A7 en donde el reactivo (1) comprende 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida.

• Modalidad A9. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A8 en donde el reactivo (2) comprende uno o más
10 cianuros metálicos seleccionados del grupo consistente de cianuros de metales alcalinos, hexacianoferratos(II) de metales alcalinos y cianuro de cobre(I).

Modalidad A10. El método de la Modalidad A9 en donde el reactivo (2) comprende uno o más cianuros metálicos
15 seleccionados del grupo consistente de cianuros de metales alcalinos y hexacianoferratos(II) de metales alcalinos.

Modalidad A11. El método de la Modalidad A10 en donde el reactivo (2) comprende uno o más cianuros metálicos
• seleccionados del grupo consistente de cianuro sódico,
20 cianuro potásico, hexacianoferrato(II) potásico y hexacianoferrato(II) sódico.

Modalidad A12. El método de la Modalidad A11 en donde el reactivo (2) comprende uno o más cianuros metálicos
seleccionados del grupo consistente de cianuro sódico,
25 cianuro potásico y hexacianoferrato(II) potásico.

Modalidad A13. El método de la Modalidad A12, en donde el reactivo (2) comprende cianuro sódico o hexacianoferrato(II) de potasio.

Modalidad A14. El método de la Modalidad A13, en donde el reactivo (2) comprende cianuro sódico.

Modalidad A15. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A14, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) es de al menos aproximadamente 1.

Modalidad A16. El método de la Modalidad A15, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) es de al menos aproximadamente 1,15.

Modalidad A17. El método de la Modalidad A16, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) es de al menos aproximadamente 1,25.

Modalidad A17a. El método de la Modalidad A17, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) es de al menos aproximadamente 1,4.

Modalidad A18. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A17a en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 2,1.

Modalidad A19. El método de la Modalidad A19, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,55.

Modalidad A19a. El método de la Modalidad A19, en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,5.

5 Modalidad A20. El método de la Modalidad A19a en donde la relación del equivalente de cianuro entre el reactivo (2) y el reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 1,4.

Modalidad A21. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A20 en donde R^5 es H; o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con NR^9R^{10} .

10 Modalidad A22. El método de la Modalidad 21 en donde R^5 es H, metilo, etilo, *n*-propilo o *n*-butilo; o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con NR^9R^{10} .

Modalidad A23. El método de la Modalidad A22 en donde R^5 es metilo o *n*-butilo.

15 Modalidad A24. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A22 en donde R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$.

Modalidad A25. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A24 en donde cada R^6 , R^7 y R^8 cuando se toma solo (es decir, R^6 y R^7 no se toman juntos) es independientemente H o alquilo de C_1-C_3 .

20

Modalidad A26. El método de la Modalidad A25 en donde cada R^6 , R^7 y R^8 cuando se toma solo es independientemente H o metilo.

Modalidad A27. El método de la Modalidad A26 en donde cada R^6 , R^7 y R^8 cuando se toma solo es H.

Modalidad A27a. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A27 en donde cada R^6 , R^7 y R^8 se toman solos.

5 Modalidad A28. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A27a en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-
10 hexil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Modalidad A28a. El método de la Modalidad A28 en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados
15 del grupo consistente de 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Modalidad A28b. El método de la Modalidad A28a en donde
20 el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de 1-metil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Modalidad A29. El método de cualquiera de las
25 Modalidades A1 a A28b en donde el reactivo (5)

comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-hexil-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Modalidad A30. El método de la Modalidad A29 en donde el reactivo (5) comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol y 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Modalidad A31. El método de la Modalidad A28b o A30 en donde el reactivo (5) comprende 1-metil-1*H*-imidazol o 1-butil-1*H*-imidazol.

Modalidad A32. El método de la Modalidad A31 en donde el reactivo (5) comprende 1-metil-1*H*-imidazol.

Modalidad A33. El método de la Modalidad A31 en donde el reactivo (5) comprende 1-butil-1*H*-imidazol.

Modalidad A34. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A33, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) es de al menos aproximadamente 1.

Modalidad A34a. El método de la Modalidad A34 en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3)

(sobre la base del contenido de cobre(I)) es al menos aproximadamente 1,5.

5 Modalidad A35. El método de la Modalidad A34a, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es de al menos aproximadamente 2.

Modalidad A36. El método de la Modalidad A35, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es de al menos aproximadamente 2,5.

10 Modalidad A37. El método de la Modalidad A36, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es de al menos aproximadamente 3.

Modalidad A38. El método de la Modalidad A37, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) es de al menos aproximadamente 4.

15 Modalidad A39. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A38, 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.

20 Modalidad A40. El método de la Modalidad A39, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 6.

Modalidad A41. El método de la Modalidad A40, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 5,5.

Modalidad A42. El método de la Modalidad A41, en donde la relación molar del reactivo (5) al reactivo (3) no es mayor que aproximadamente 5.

5 Modalidad A43. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A42, en donde la relación molar del reactivo (3) (sobre la base del contenido de cobre(I)) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,01.

10 Modalidad A44. El método de la Modalidad A43, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,1.

Modalidad A45. El método de la Modalidad A44, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,15.

15 Modalidad A45a. El método de la Modalidad A45 en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,3 cuando X es Cl.

20 Modalidad A46. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A45a, 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 A47. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A46, 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.

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

5 Modalidad A49. El método de la Modalidad A48, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,4.

Modalidad A50. El método de la Modalidad A49, en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,3.

10 Modalidad A51. El método de la Modalidad A50 en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,25 cuando X es Br.

Modalidad A52. El método de la Modalidad A51 en donde la relación molar del reactivo (3) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,2 cuando X es Br.

15

Modalidad A53. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A52 en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es al menos aproximadamente 0,001.

Modalidad A54. El método de la Modalidad A53, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,05.

20

Modalidad A55. El método de la Modalidad A54, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,1.

Modalidad A56. El método de la Modalidad A55, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es de al menos aproximadamente 0,15.

5 Modalidad A57. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A56 en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) es menor que aproximadamente 1.

Modalidad A58. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A57 en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,5.

10 Modalidad A59. El método de la Modalidad A58, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,4.

15 Modalidad A60. El método de la Modalidad A59, en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,3.

Modalidad A61. El método de la Modalidad 60 en donde la relación molar del reactivo (4) al reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 0,2.

20 Modalidad A62. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A61, en donde el reactivo (3) y el reactivo (4) comprenden yoduro de cobre(I).

25 Modalidad A63. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A62 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 A64. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A63 en donde el reactivo (1) entra en contacto con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla, y después el reactivo (2), el reactivo (3), el reactivo (4) y el reactivo (5) se añaden secuencialmente a la mezcla.

Modalidad A65. El método de cualquiera de las Modalidades A63 y A64, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente de hidrocarburos halogenados y no halogenados, alifáticos y aromáticos.

Modalidad A66. El método de la Modalidad A65, en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente 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).

Modalidad A67. El método de la Modalidad A66 en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente de xilenos, tolueno,

clorobenceno, anisol, 1,2,4-trimetilbenceno, mesitileno, 1-metilnaftaleno, ShellSol A100 y ShellSol A150.

5 Modalidad A67a. El método de la Modalidad A66 en donde el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente de xilenos, tolueno, 1,2,4-trimetilbenceno, mesitileno y 1-metilnaftaleno.

Modalidad A68. El método de la Modalidad A67 o A67a en donde el solvente orgánico adecuado comprende xilenos, tolueno, 1-metilnaftaleno o mesitileno.

10 Modalidad A69. El método de la Modalidad A68 en donde el solvente orgánico adecuado comprende xilenos, tolueno o mesitileno.

Modalidad A69a. El método de la Modalidad A68 en donde el solvente orgánico adecuado comprende 1-metilnaftaleno o mesitileno.

15

Modalidad A70. El método de la Modalidad A69 en donde el solvente orgánico adecuado comprende xilenos.

Modalidad A71. El método de la Modalidad A69 en donde el solvente orgánico adecuado comprende tolueno.

20 Modalidad A72. El método de cualquiera de las Modalidades A69 y A69a en donde el solvente orgánico adecuado comprende mesitileno.

Modalidad A73. El método de cualquiera de las Modalidades A63 a A72 en donde la relación entre el

volumen del solvente orgánico adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 2 ml/g.

5 Modalidad A74. El método de la Modalidad A73 en donde la relación entre el volumen del solvente orgánico adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 3 ml/g.

10 Modalidad A75. El método de la Modalidad A74 en donde la relación entre el volumen del solvente orgánico adecuado y el peso del reactivo (1) es al menos aproximadamente 4 ml/g.

Modalidad A76. El método de cualquiera de las Modalidades A63 a A75 en donde la relación entre el volumen del solvente orgánico adecuado y el reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 10 ml/g.

15 Modalidad A77. El método de la Modalidad A76 en donde la relación entre el volumen del solvente orgánico adecuado y el peso del reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 6 ml/g.

20 Modalidad A78. El método de la Modalidad A77 en donde la relación entre el volumen del solvente orgánico adecuado y el peso del reactivo (1) no es mayor que aproximadamente 5 ml/g.

25 Modalidad A79. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A78, 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, punto de ebullición a 100 kPa o presión a 14,5 psia).

Modalidad A80. El método de la Modalidad A79 en donde el solvente orgánico adecuado comprende xilenos, tolueno o anisol.

Modalidad 4A81a. El método de la Modalidad A80 en donde el solvente orgánico adecuado comprende xilenos o tolueno.

Modalidad A82. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A81a, 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 A83. El método de la Modalidad A82, 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 A84. El método de la Modalidad A83, 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.

5 • Modalidad A85. El método de la Modalidad A84, 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 165 °C.

10 Modalidad A86. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A85, 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.

15 • Modalidad A87. El método de la Modalidad A86, 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.

20 Modalidad A88. El método de la Modalidad A87, 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.

25 Modalidad A89. El método de la Modalidad A88, 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 160 °C.

Modalidad A90. 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 después 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 5 a aproximadamente 8 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 de reacción, opcionalmente agitar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h y después recuperar de la mezcla el compuesto de la Fórmula 1 como un sólido.

Modalidad A91. El método de la Modalidad A1, en donde X es Cl 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 después 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 150 a 200 °C durante aproximadamente 5 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 de reacción, opcionalmente agitar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h y después recuperar de la mezcla el compuesto de la Fórmula 1 como un sólido.

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.

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 A91.

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

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 R³ es alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.

Modalidad B6. El método de la Modalidad B5 en donde R³ es alquilo de C₁-C₄ o ciclopropilmetilo.

Modalidad B7. El método de la Modalidad B6 en donde R³ es metilo.

Modalidad B8. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B7 en donde R^2 es metilo.

Modalidad B9. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B8, en donde R^{11} es Br.

5 Modalidad B10. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B9, en donde R^{12} es Cl.

Modalidad B11. El método de cualquiera de las Modalidades B1 a B10, en donde R^{13} es H.

10 Modalidad B12. El método de cualquiera de las Modalidades A1 a A91 o B1 a B11, en donde el compuesto de la Fórmula 1 es 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

Modalidad C1. El método descrito en la Breve descripción de la invención o cualquiera de las modalidades A1 a A91 o B1 a B12 en donde R^5 es H; o
15 alquilo de C_1-C_{12} opcionalmente sustituido con NR^9R^{10} , a menos que se especifique una definición más concreta.

Modalidad C2. El método descrito en la Breve descripción de la invención o cualquiera de las modalidades A1 a A91, B1 a B12 o C1 en donde cada R^6 , R^7
20 y R^8 es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} , a menos que se especifique una definición más concreta.

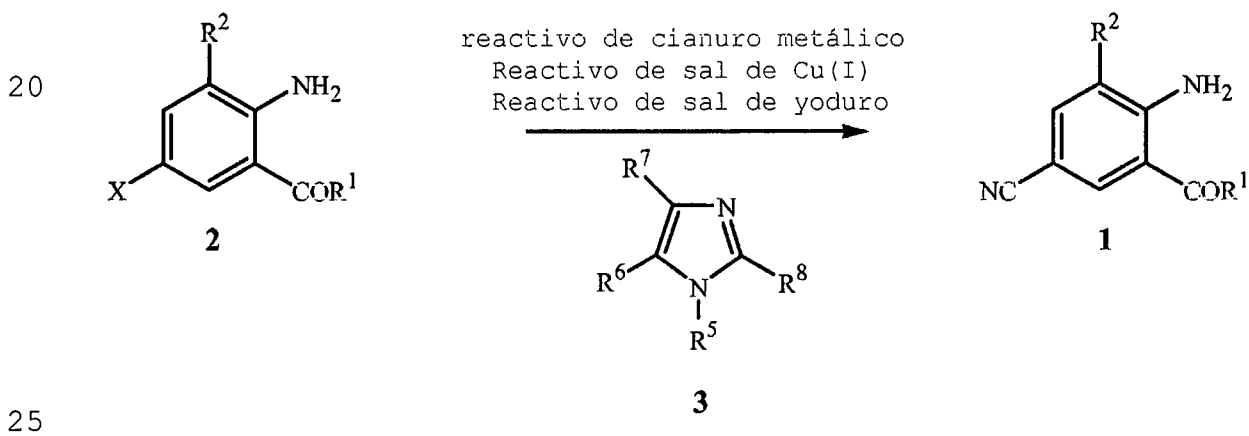
Las modalidades de la presente invención se pueden combinar de cualquier forma. Cabe destacar el método de cualquiera de las Modalidades A1-A90 o B1-B12, en donde X es

Br. También se destaca el método de cualquiera de las Modalidades A1-A89, A91 o E1-E12 en donde X es Cl.

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^{11} , R^{12} , R^{13} , X y Z en los 5 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.

10 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 metálico), al menos una sal de cobre(I) (es decir, un reactivo de sal de 15 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.

Esquema 1



En el presente método, el reactivo de cianuro metálico comprende, en particular, al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente de cianuro de metales alcalinos, hexacianoferratos(II) de metales alcalinos y cianuro de cobre(I). Los cianuros de metales alcalinos 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 metálico que comprende cianuro de sodio. Típicamente, la relación del equivalente de cianuro del reactivo de cianuro metálico en relación al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,1, y más típicamente de aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,55. Sin embargo, puede ser ventajoso el uso de cantidades mayores del reactivo de cianuro metálico para eliminar el cobre durante el aislamiento del compuesto de la Fórmula 1. Los cianuros de metales alcalinos tales como cianuro sódico son particularmente útiles como agentes coordinadores de cobre que facilitan la eliminación del cobre durante el aislamiento del compuesto de

la Fórmula 1. Cuando se incluyen cantidades adicionales de un reactivo de cianuro metálico que comprende un cianuro de metal alcalino en la mezcla de reacción para facilitar la eliminación posterior del cobre, la relación del equivalente del reactivo de cianuro metálico en relación al compuesto de la Fórmula 2 típicamente es de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,1 o aun más alta. Cuando se usa un cianuro de metal alcalino, puede ser beneficioso reducir el tamaño de partícula del cianuro de metal alcalino por medios estándares, tales como trituración o molienda, antes de añadir el cianuro de metal alquilo a la mezcla de reacción. Usualmente, un cianuro de metal alcalino que se trituró o molió es particularmente ventajoso cuando se usa solo 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 también para la posterior remoción de cobre de la mezcla de reacción (es decir, aproximadamente 1,4 a 2,1 en relación a la Fórmula 2), trituración o molienda el cianuro de metal alcalino puede proporcionar un beneficio insignificante comparado con el uso del cianuro de metal alcalino sin triturar o moler antes de la adición 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 consistente 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 estar atados 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, al 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 consistente 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 típicamente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1, y más típicamente de aproximadamente 0,05 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. Usualmente, con el 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 de reacción 1. Se pueden usar los
5 ligandos quelantes monodentados que comprenden un anillo de imidazol opcionalmente sustituido y ligandos quelantes bidentados que comprenden 2 anillos de imidazol opcionalmente sustituidos. Se descubrió que estos ligandos aceleran la velocidad de conversión de los compuestos de la Fórmula 2 en
10 la Fórmula 1. Sin estar atados a una teoría en particular, se cree que esos ligandos facilitan la reacción al aumentar la solubilidad, reactividad y/o estabilidad de las especies catalíticas de cobre(I) activas a través de la formación de un complejo cobre-ligando. Los compuestos de la Fórmula 3 que
15 incluyen imidazol y una amplia variedad de derivados sustituidos de imidazol son útiles como ligandos en el presente método. Los ligandos típicos de la Fórmula 3 incluyen los compuestos en donde R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo de C_1 - C_4 tales como 1-metil-1H-imidazol, 1-etil-1H-imidazol, 1-propil-1H-imidazol, 1-butil-
20 1H-imidazol, 1-pentil-1H-imidazol, 1-hexil-1H-imidazol y 4-metilimidazol. También son útiles los bis(imidazolil)alcanos (es decir, en donde R^5 es alquilo de C_1 - C_{12} sustituido con NR^9R^{10}) tales como 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1H-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1H-imidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-

1H-imidazol. Típicamente, en el método del Esquema 1, el máximo rendimiento de los compuestos de la Fórmula 1 y las velocidades de reacción más favorables se obtienen con el uso de uno o más de los siguientes ligandos disponibles comercialmente: 1-metil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol, 4-metilimidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1H-imidazol. La relación molar del compuesto o compuestos de la Fórmula 3 al reactivo de sal de cobre(I) es típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. Como las relaciones molares mayores que 1, a menudo, pueden acelerar la reacción mientras las relaciones por encima de 6, en general, ofrecen un pequeño beneficio adicional mientras aumentan el costo, la relación es de preferencia de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6.

Usualmente, 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 es más satisfactoriamente conducido por medio del uso de solventes en los que los compuestos de la Fórmula 2 sean de preferencia completamente o al menos sustancialmente solubles y el reactivo de cianuro metálico tiene una baja solubilidad en el volumen de solventes usados y a las temperaturas de 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 C_1-C_3 (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 C_9-C_{10}) y ShellSol A150 (una mezcla de hidrocarburos aromáticos $C_{10}-C_{11}$), 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 150 a 180 °C. Esto se puede lograr con un solvente que tiene un punto de ebullición normal (es decir, punto de ebullición a 100 kPa presión) dentro o por encima de este intervalo o por la operación a presión elevada con un solvente de bajo punto de ebullición tal como xilenos o tolueno. Los solventes xilenos o tolueno son solventes útiles, ya que los altos rendimientos de los compuestos de la Fórmula 1 se obtienen típicamente por medio del uso de esos solventes, particularmente cuando el presente método se conduce a presión elevada. Cuando se usan xilenos como solvente, puede usarse un único isómero (es decir, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno), pero el uso de la mezcla isomérica de xilenos es comercialmente preferible ya que proporciona igualmente buenos resultados a un costo inferior.

El método se conduce también convenientemente por medio del uso de un solvente con un punto de ebullición normal en el intervalo de aproximadamente 150 y 180 °C tal como 1,3,5-trimetilbenceno, 1-metilnaftaleno, mezclas de solventes aromáticos de C₉-C₁₁, o mezclas de éstos. En particular, se encontró que el uso de un solvente (es decir, con un punto de ebullición normal que ebulle en el intervalo de aproximadamente 150 y 180 °C) que comprende 1-metilnaftaleno o 1,3,5-trimetilbenceno resulta en altos rendimientos de compuestos de la Fórmula 1. Típicamente, el volumen del solvente orgánico con respecto al peso del compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 2 ml/g a aproximadamente 10 ml/g. Una cantidad de solvente mayor que 2 ml/g puede facilitar la agitación de la mezcla de reacción, pero una mayor cantidad de solvente puede ralentizar 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. El solvente puede añadirse de varias formas y tiempos durante el curso de la reacción, tal como: en un lote al inicio de la secuencia de reacción, o en porciones durante la secuencia de reacción, o intermitentemente durante el curso de la adición de uno o más reactivos. Por ejemplo, uno o más reactivos pueden dispersarse, disolverse o disolverse parcialmente en el solvente orgánico adecuado y después

adicionarse a la mezcla que comprende los otros reactivos y una cantidad adicional del solvente orgánico adecuado.

En el presente método, el orden en el que se combinan los reactivos no es determinante para el resultado de la reacción. Un orden de combinación, por ejemplo, incluye combinar el compuesto de la Fórmula 2 con el solvente orgánico adecuado para formar una mezcla, y después añadir secuencialmente el reactivo de cianuro metálico, 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, reactivo de cianuro metálico, reactivo de sal de yoduro y el solvente orgánico adecuado. O, alternativamente, al menos un compuesto de la Fórmula 3 puede disolverse en el solvente orgánico adecuado y añadirse a una mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2, reactivo de cianuro metálico, reactivo de sal de cobre(I), reactivo de sal de yoduro y el solvente orgánico adecuado. Para estos modos de adición, típicamente el solvente orgánico adecuado (es decir, el compuesto solvente o mezcla de compuestos solventes) que se usan 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 los componentes de reacción. Otros órdenes de adición también son útiles para el presente método.

El método del Esquema de reacción 1 se conduce, de preferencia, en un ambiente libre de oxígeno, aunque no es esencial para el resultado exitoso de la reacción. 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.

El presente método se conduce típicamente a temperaturas entre aproximadamente 115 y 200 °C y más típicamente entre aproximadamente 145 y 200 °C. En general, las temperaturas de aproximadamente 150 a 180 °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 los

compuestos de la Fórmula 1 se obtienen con rendimientos de 95 % o mayores en aproximadamente 5 a aproximadamente 8 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. Como los compuestos de la Fórmula 1 son típicamente sólidos a temperatura ambiente, y en general, moderadamente solubles en el solvente de reacción, se aíslan más fácilmente por filtración, seguido por el lavado con agua y opcionalmente un solvente orgánico (por ejemplo, xilenos, tolueno, 1,3,5-trimetilbenceno). Si los compuestos de la Fórmula 1 son solubles en el solvente de reacción, se aíslan más convenientemente por dilución del medio de reacción con agua para disolver las sales inorgánicas, después separar la fase orgánica, opcionalmente seguido por el lavado con agua, para eliminar cantidades residuales de las sales y/o cianuros de metal, y después eliminar el solvente por destilación o evaporación a presión reducida. En algunos casos puede ser ventajoso añadir un agente coordinador de cobre soluble en agua para optimizar la eliminación de cobre antes de aislar los compuestos de la Fórmula 1. Los agentes coordinadores de cobre útiles incluyen, por ejemplo, 2,2'-tiolietanol, etilenodiamina,

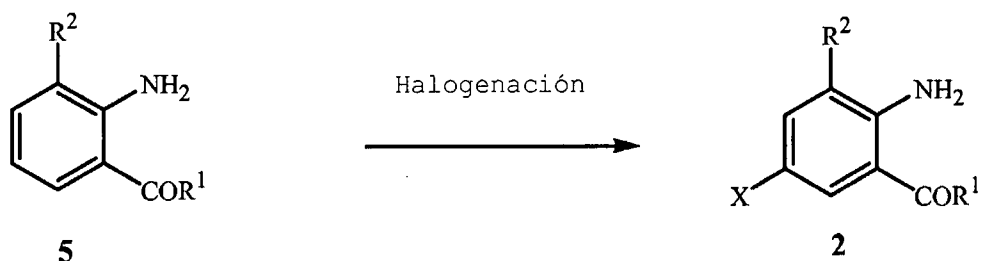
N,N'-dimetiletilenodiamina, *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina y cianuros de metales alcalinos. Particularmente útiles para eliminar el cobre es la etilenodiamina y los cianuros de metales alcalinos. Si en el presente método se usa un cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro sódico) como agente coordinador de cobre, en general, es útil emplear de aproximadamente 0,3 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 metálico (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, el cianuro de metal alcalino se añade 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 metanol, etanol, *i*-propanol, *n*-propanol, tolueno, xilenos y clorobenceno. El método del Esquema 1 se ilustra mediante los siguientes Ejemplos 1-21. Los ejemplos 3 y 4 ilustran el método del Esquema de reacción 1 que incluyen el tratamiento de la mezcla de reacción con etilenodiamina antes de aislar el 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 del compuesto de la Fórmula 2 usado) en aproximadamente 5 a aproximadamente 8 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 de partida de la Fórmula 2 se pueden obtener por una variedad de métodos conocidos en la técnica. De acuerdo con un método, como se muestra en el Esquema de reacción 2, los compuestos de la Fórmula 2 se preparan por halogenación de un compuesto de la Fórmula 5 por medio del uso de una variedad de 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).

5

Esquema 2

10

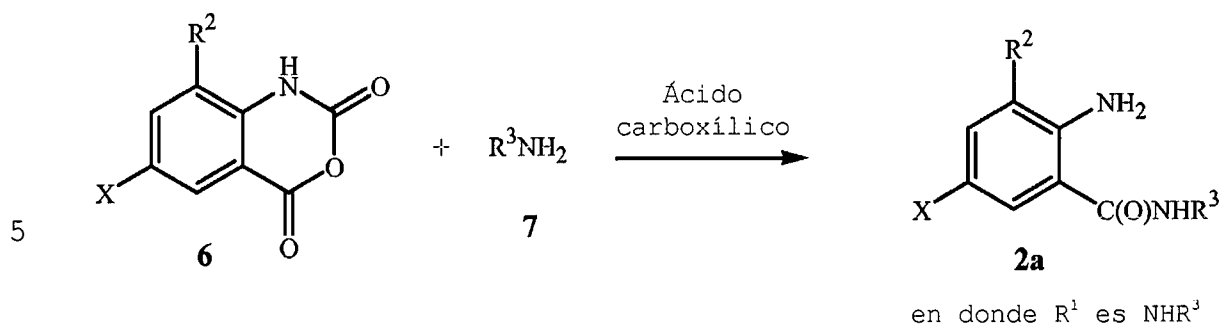
15

Otro método para preparar los compuestos de la Fórmula **2**, en donde X es Br y R^1 es NHR^3 , 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 referencia 1 también se encuentra en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2008/082502).

20

Los compuestos de la Fórmula **2a** (Fórmula **2** en donde R^1 es NHR^3) también se pueden preparar al poner en contacto un anhídrido isatoico de la Fórmula **6** con una amina de alquilo de la Fórmula **7** en presencia de un ácido carboxílico como se ilustra en el Esquema de reacción 3.

25

Esquema 3

Debido a que las aminas, tales como el compuesto de la
 Fórmula 7, son bases, en ausencia del ácido carboxílico, la
 10 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
 15 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
 20 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,

25

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").

5 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
10 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
15 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. Usualmente, la cantidad molar entre
20 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
25 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 peso). Si el ácido carboxílico es ácido acético, éste se encuentra de preferencia en forma de ácido acético glacial.

Usualmente, 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 **2a**, **6** y **7** 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 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. Usualmente, la relación en peso entre el solvente y el compuesto de la Fórmula **6** es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 y, de preferencia, aproximadamente 5, por razones de eficacia y economía.

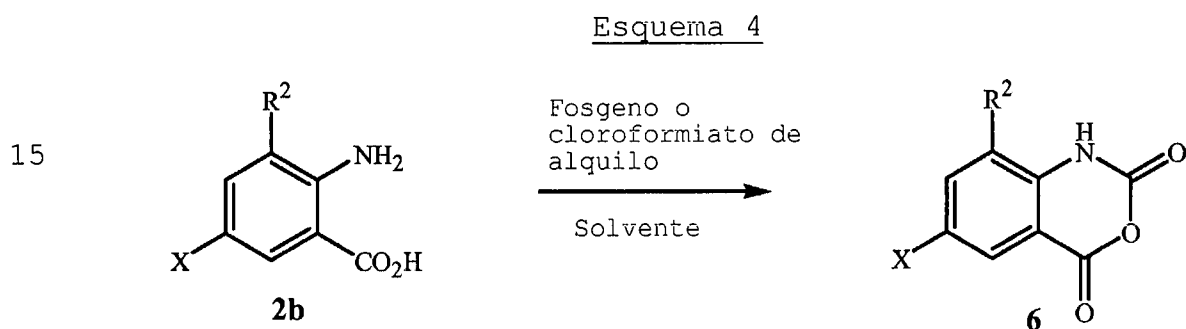
El bióxido de carbono se forma como un subproducto de la reacción del Esquema 3. La mayor parte del bióxido de carbono que se forma evoluciona del medio de reacción como un gas. De

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. La temperatura del medio de reacción es, típicamente, entre aproximadamente 55 y 75 °C, más típicamente, entre aproximadamente 35 y 55 °C.

El producto de la Fórmula 2a se puede aislar por técnicas estándar conocidas en la técnica que 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. Dado que los compuestos de la Fórmula 2a son típicamente sólidos cristalinos a temperatura ambiente, generalmente, se aíslan más fácilmente mediante filtración, opcionalmente seguido del lavado con agua y después secado.

Como se muestra en el Esquema de reacción 4, los anhídridos isatoicos de la Fórmula 6 se pueden preparar a partir de los ácidos antranílicos de la Fórmula 2b (Fórmula

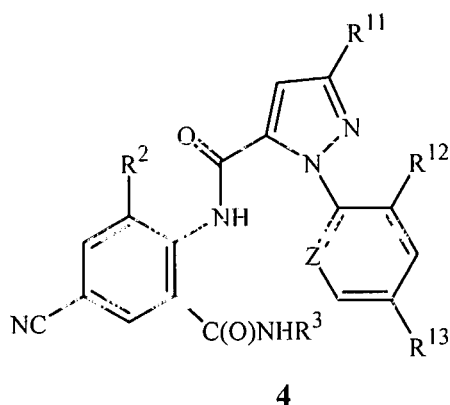
2 en donde R^1 es OR^4 y R^4 es H, que puede prepararse por el método del Esquema de reacción 2) a través de una reacción de ciclización que implica el tratamiento de los ácidos antranílicos con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o un cloroformiato de alquilo (por ejemplo, cloroformiato de metilo) en un solvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano. El 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.



Los compuestos de la Fórmula 3 se encuentran comercialmente disponibles y la literatura acerca de la síntesis describe muchos métodos generales para formar imidazoles; ver, por ejemplo, Grimmett, *Science of Synthesis* **2002**, 12, 325-528 y las referencias citadas en la misma. Bis(imidazolil)alcanos de la Fórmula 3 tales como 1,1'-(1,4-

butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol, y similares pueden prepararse por la reacción del dihaloalcano correspondiente (por ejemplo, 1,4-dibromobutano, 1,5-
5 dibromopentano, 1,6-dibromohexano) con 2 equivalentes de un imidazol opcionalmente sustituido en presencia de una base, de acuerdo con los procedimientos generales descritos por Diez-Barra et al., *Heterocycles* **1992**, 34(7), 1365-1373, Torres et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**,
10 25(3), 771-782, Sato, et al., *Heterocycles* **2003**, 60(4), 779-784, y Luo et al., *Heterocycles* **1995**, 41(7), 1421-1424.

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



en donde

R^2 es CH_3 o Cl ;

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

Z es CR^{14} o N ;

R^{11} es Cl , Br , CF_3 , OCF_2H u OCH_2CF_3 ;

15 R^{12} es F , Cl o Br ;

R^{13} es H , F o Cl ; y

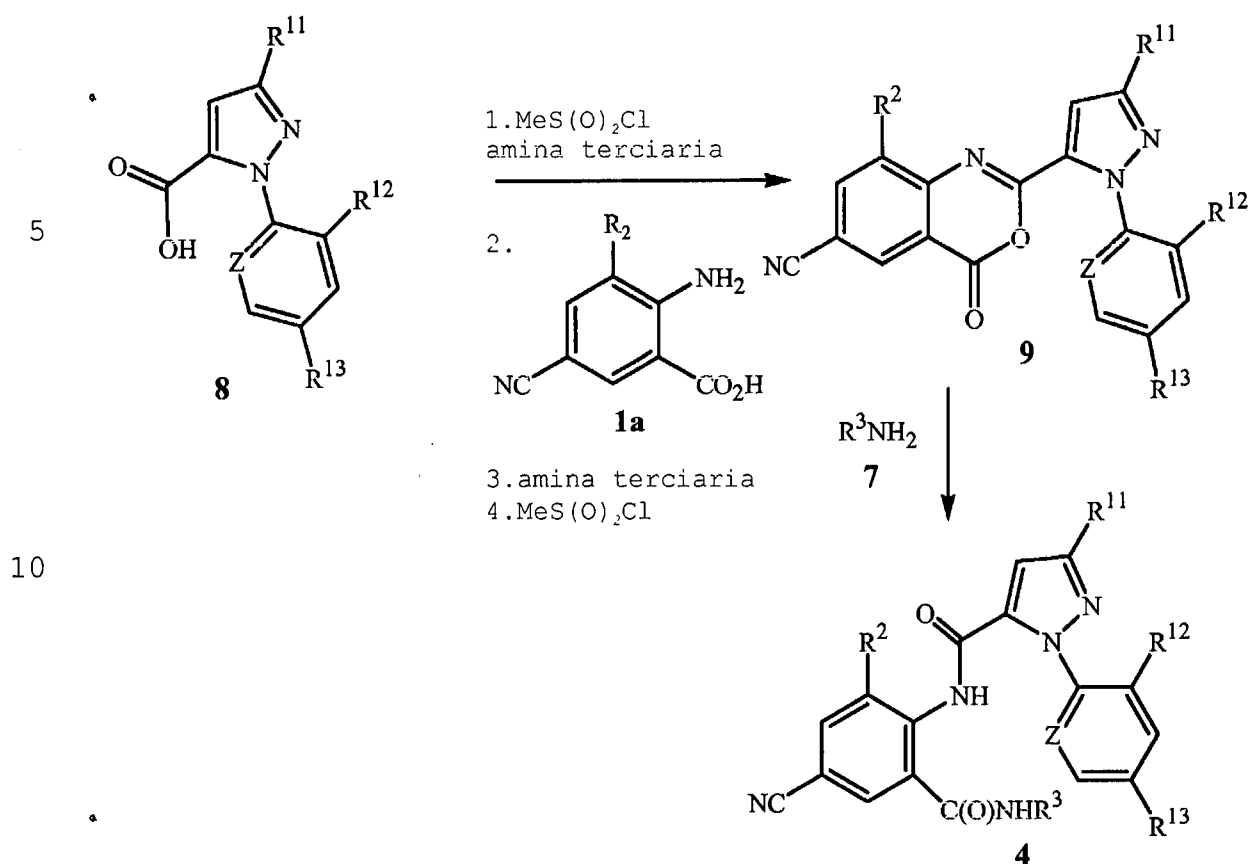
R^{14} es H , F , Cl o Br ;

• Para preparar un compuesto de la Fórmula 4 a partir de un compuesto de la Fórmula 1 se pueden utilizar varios métodos. 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

20

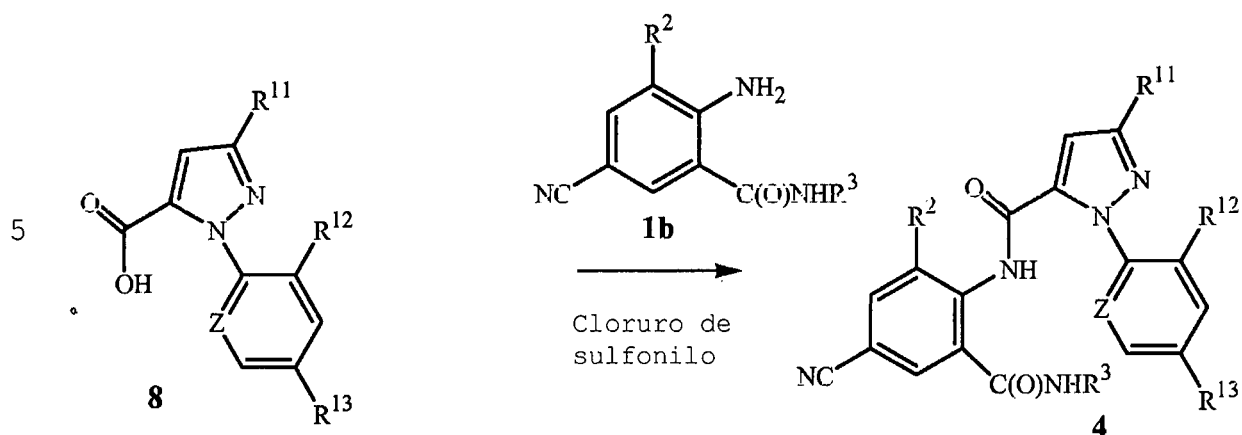
la cianobenzoxazinona con una amina de la Fórmula 7 proporciona un compuesto de la Fórmula 4. Las condiciones para el primer paso implican la adición secuencial de metanosulfonil cloruro en presencia de aminas terciarias, tales como trietilamina o piridina, a un pirazol de la Fórmula 8, seguido de la 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 una reseña general de la química de la benzoxazinona ver 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, 563-583. 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 muestra en el Esquema de reacción 6. En este método, se prepara un compuesto de la Fórmula 4 por la combinación de un compuesto de la Fórmula 1b (Fórmula 1 en donde R¹ es NHR³), un pirazol de la Fórmula 8 y cloruro de sulfonilo de acuerdo con el método general instruido en la publicación de la patente del PCT núm. WO 2006/062978, que se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

Esquema 6



10 Tal como se describe en la patente núm. WO 2006/062978, para esta transformación se pueden utilizar varias condiciones de reacción. Usualmente, se adiciona un cloruro de sulfonylo a una mezcla de los compuestos de las Fórmulas **1b** y **8** en presencia de un solvente y una base. En general, los cloruros de sulfonylo 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 opcionalmente seleccionados del grupo consistente de halógeno, alquilo de C_1-C_3 y nitro. Los cloruros de sulfonylo disponibles comercialmente incluyen cloruro de metanosulfonylo (R es CH_3), cloruro de propanosulfonylo (R es $(CH_2)_2CH_3$), cloruro de bencenosulfonylo (R es fenilo) y cloruro de *p*-toluenosulfonylo (R es 4 metilfenilo). Se prefiere el cloruro de metanosulfonylo por cuestiones de menor costo, facilidad de adición y menor

15

20

25

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. Usualmente, la relación molar del cloruro de sulfonilo al compuesto de la
5 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
10 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
15 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
20 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
25 triclorometano; éteres, tales como etil éter, metil terc-butil

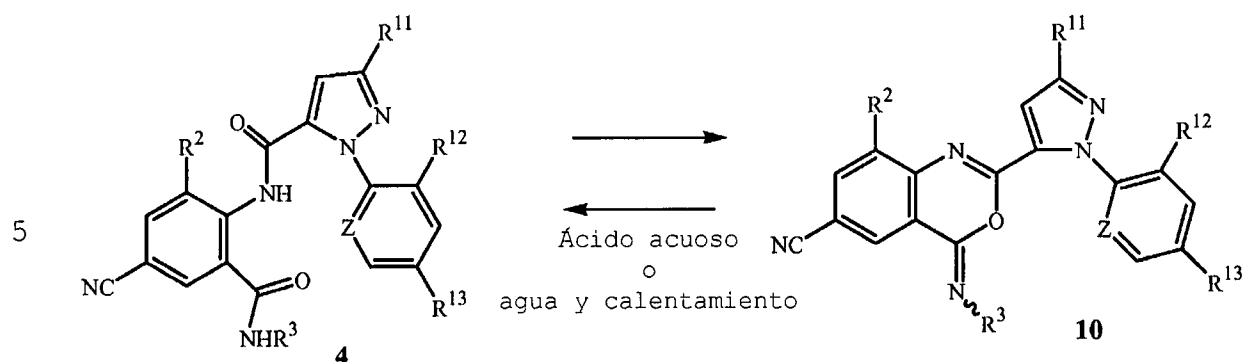
éter, tetrahidrofurano (THF) y *p*-dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, clorobenceno y diclorobenceno; aminas terciarias, tales como trialquilaminas, dialquilanilinas y, opcionalmente, piridinas sustituidas; y
5 mezclas de los anteriores. Los solventes preferidos incluyen acetonitrilo, 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 del Esquema de reacción 6 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 estequiométrico como bases. Cuando no se usa la base como solvente, la relación molar nominal entre la base y el cloruro de sulfonilo es, generalmente, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,2, y, de preferencia, 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 sales con ácidos carboxílicos de la Fórmula 8 son, a menudo, altamente solubles en solventes, tales como acetonitrilo. El método del Esquema de reacción 6 se ilustra en el Ejemplo 22 a continuación.

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, filtración y extracción. Como se describió en la patente núm. WO 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 ilustra a continuación, en el Esquema de reacción 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 presencia de una solvente
 orgánico adecuado (por ejemplo, acetonitrilo). El documento WO
 2006/062978 describe ejemplos específicos relevantes para el
 20 método del Esquema de reacción 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. El ejemplo 22 a continuación ilustra el método del
 Esquema de reacción 6 que incluye el tratamiento de la mezcla

de reacción con ácido clorhídrico acuoso antes de aislar el compuesto de la Fórmula 4.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula 10 se pueden convertir nuevamente en compuestos de la Fórmula 4 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, 5 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-
10 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, 15 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da 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
20 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
25 potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido

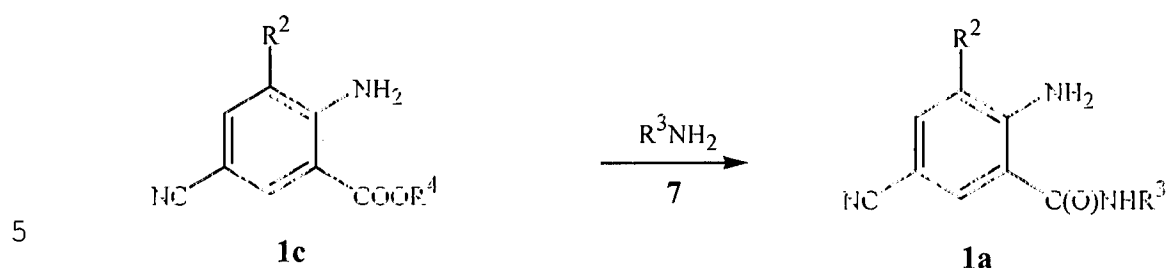
fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, proporciona ácidos carboxílicos. La publicación de la patente del PCT núm. WO 2003/016283 proporciona un ejemplo experimental relevante que ilustra el método de hidrólisis catalizada en base para la conversión de un éster en un ácido.

Alternativamente, los ácidos pirazol-5-carboxílicos de la Fórmula 8 pueden prepararse a partir de 4,5-dihidro-5-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilatos a través de una reacción de deshidratación catalizada con ácido para proporcionar ésteres, los que después se pueden convertir en los ácidos de la Fórmula 8. Las condiciones de reacción típicas implican tratar 4,5-dihidro-5-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilatos con un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, en un solvente orgánico, tal como ácido acético, a temperaturas entre 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 para la conversión de un éster en un ácido.

Las amidas antranílicas de la Fórmula 1a también se pueden preparar a partir de los ácidos o ésteres correspondientes de la Fórmula 1c (Fórmula 1 en donde R¹ es OR⁴ y R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄) como se muestra a continuación en el Esquema de reacción 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 presencia de 1-hidroxibenzotriazol). 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 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. Also T. Asano et al. informan la preparación de una amida antranílica de un ácido antranílico mediante un intermedio de anilina protegida con *N* o mediante un intermedio de 4*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-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 a partir del éster antranílico correspondiente por medio del uso de un 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 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 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 un polímero, tal como dicitclohexilcarbodiimida unida a un polímero, generalmente, en un solvente inerte, tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, como se describe, en general, en la publicación de la patente PCT núm. WO 2003/15518. También en

10

15

20

25

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 presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida y después poner en contacto el cloruro de acilo derivado con el compuestos de la Fórmula 1b en presencia de un depurador de ácidos, tal como una base amina (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina y análogos con soporte 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 de las mezclas de reacción mediante 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 lo tanto, los siguientes ejemplos se interpretarán como solamente ilustrativos, sin limitar la descripción en ningún sentido. Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos de síntesis, y el material de partida de cada Ejemplo no tiene que ser preparado necesariamente por una corrida preparativa particular cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos. En los ejemplos 13 a 16, las mezclas de reacción se analizaron

por HPLC en fase inversa (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8, fabricado por Agilent Technologies, 3,5 µm, 4,6 mm × 75 mm). El sistema de solvente fue el solvente A, agua con el pH ajustado a 2,5 por la adición de ácido fosfórico y el solvente B, acetonitrilo (gradiente comenzado a 0 minutos con 81 % de solvente A y 19 % de solvente B, y el solvente B se aumentó a 87 % durante 27 minutos; el flujo fue 1,5 ml/minuto). En los ejemplos 17 a 21, las mezclas de reacción se analizaron por HPLC en fase inversa (HP Zorbax® SB-fenilo, fabricado por Agilent Technologies, 3,5 µm, 4,6 mm × 15 mm). El sistema de solvente fue el solvente A, agua con el pH ajustado a 3,0 por la adición de ácido fosfórico y el solvente B, acetonitrilo (gradiente comenzado a 0 minutos con 83 % de solvente A y 17 % de solvente B, y el solvente B se aumentó a 95 % durante 15 minutos; el flujo fue 1,5 ml/minuto). Los espectros ¹H NMR se reportaron en ppm campo abajo del tetrametilsilano; s es singulete, d es doblete, m es multiplete, br s es singulete amplio, y br d significa doblete amplio.

20 Ejemplo de referencia 1

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

Un matraz de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador y tubería de fluoropolímero Teflon® (0,16 cm (1/16") I.D. × 0,32 cm (1/8") O.D.) (ubicado de manera

tal que el extremo de la tubería se sumergía debajo de la superficie de la mezcla de reacción) se cargó 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 (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. Un matraz de dos cuello, de 200 ml, equipado en un cuello con entubado para tubo de inmersión de Teflon® se cargó con bromo líquido (50,1 g) y el otro cuello se conectó al entubado de Teflon® en el matraz de 1000 ml. Después, se dejó fluir gas 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; durante ese tiempo todo el bromo se evaporó y el vapor de bromo dentro del gas 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 agregó 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 45 °C y luego se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 h. La
5 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.
10 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
15 compuesto de la Fórmula 1)

Un matraz de tres cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador, se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (99,1 % de pureza, 5,0 g,
20 0,02 mol) 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 añadió cianuro sódico (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (1,25 g, 0,024 mol, se
25 asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (0,57 g, 0,003 mol,

98 % de pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (2,15 g, 0,017 mol, 98 % de pureza). La mezcla se calentó hasta entre 158 y 167 °C por 5 h y después se dejó enfriar toda la noche. Se adicionó agua (20 ml) en gotas a la mezcla de reacción durante 5 minutos mientras se agitaba. Después de agitar durante 1 h adicional, se filtró la mezcla de reacción y los sólidos recolectados se lavaron con agua (3 x 10 ml), xilenos (10 ml) y se secaron a un peso constante en un horno de vacío a 80 °C para producir un compuesto del título como un sólido marrón claro (3,4 g).

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 2

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

15 Un matraz de tres cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador, se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 1) (5,0 g, 0,02 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 añadió cianuro sódico (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (1,25 g, 0,024 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de

20

25 cobre(I) (0,57 g, 0,003 mol, 98 % de pureza) y 1-metil-1*H*-

imidazol (1,40 g, 0,017 mol, 99 %). La mezcla se calentó hasta entre 160 y 165 °C por 6 h y después se transfirió a un frasco de 200 ml y se dejó enfriar toda la noche. Se
5 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
 xilenos (10 ml) y se secaron a un peso constante en un horno de vacío a 80 °C para producir un compuesto del título como
10 un sólido marrón claro (3,85 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,40 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,15 (br s, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 3

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se
 cargó con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por
20 el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente y se añadió cianuro sódico
25 (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (6,2 g,

0,121 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, 98 % de pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al
5 frasco de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 7 h, mientras se purgaba a través del lavador. Después de enfriar toda la noche, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 1 h. Se añadió etilenodiamina
10 (0,09 g, aproximadamente 0,015 mol, 99 % de pureza) a la mezcla, y la agitación se continuó por unos 15 minutos adicionales. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir
15 el compuesto del título como un sólido marrón claro (18,3 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 4

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por
25 el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol,

99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió cianuro sódico (5 (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (6,2 g, 0,121 mol, se asume, 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (5,4 g, 0,0425 mol, 93 % de pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al 10 frasco de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 6 h, mientras se purgaba a través del lavador. Después de enfriar toda la noche, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 1 h. Se añadió etilenodiamina 15 (0,09 g, aproximadamente 0,015 mol, 99 % de pureza) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó por unas 3,5 h adicionales. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir 20 el compuesto del título como un sólido marrón claro (19,0 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 5

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se cargó con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió cianuro sódico (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (7,7 g, 0,15 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-butil-1H-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, 98 % de pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al frasco de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 7 h, mientras se purgaba a través del lavador. Después de enfriar toda la noche, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (16,9 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 6

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por
10 el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió cianuro sódico (molido hasta
15 hacer un polvo justo antes del uso) (7,7 g, 0,15 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (7,6 g, 0,06 mol, 98 % de pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al frasco de reacción. La
20 mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 6,75 h, mientras se purgaba a través del lavador. Después de enfriar hasta 25 °C, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3
25 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante

en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (17,7 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

5

Ejemplo 7

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió cianuro sódico (molido hasta hacer un polvo justo antes del uso) (7,7 g, 0,15 mol, se asume 95 % de pureza) y yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-etil-1*H*-imidazol (5,9 g, 0,06 mol, 98 % de pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al frasco de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 8 h, mientras se purgaba a través del lavador. Después de enfriar toda la noche, se añadió agua (100 ml), y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado

se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (18,0 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44
5 *(br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 8

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un
10 agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición
lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se
cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por
el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 %
de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una
15 atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de
gas conectado con el condensador. La mezcla se agitó a
temperatura ambiente, y se añadió cianuro sódico (molido hasta
hacer un polvo justo antes del uso) (7,7 g, 0,15 mol, se asume
95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de
20 pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (9,5 g, 0,075 mol, 98 % de
pureza), después de ese tiempo el conducto de entrada de
nitrógeno se unió directamente al frasco de reacción. La
mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-
170 °C) por 6 h, mientras se purgaba a través del lavador.
25 Después de enfriar toda la noche, se añadió agua (100 ml) a la

mezcla de reacción, y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (17,0 g).

Ejemplo 9

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, embudo de adición lateral y lavador de hidróxido sódico/hipoclorito sódico se cargó con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (24,6 g, 0,10 mol, 99 % de pureza) y mesitileno (100 g) mientras se mantiene una atmósfera de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y se añadió cianuro sódico granular (Alfa Aesar®, 7,7 g, 0,15 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (2,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza) y 1-butil-1H-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, 98 % de pureza) a la mezcla de reacción, después de ese tiempo el conducto de entrada de nitrógeno se unió directamente al frasco de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (aproximadamente 166-170 °C) por 6 h, mientras se purgaba a través del lavador y después se dejó enfriar toda la noche. Se

añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 45 minutos. Se añadió más agua (25 ml) a la mezcla de reacción y la agitación continuó por unos 15 minutos adicionales. La mezcla se filtró, y el sólido recolectado se lavó con agua (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (16,8 g).

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

10

Ejemplo 10

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

Un matraz de tres cuellos, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 5,0 g, 0,02 mol) y mesitileno (20 g) mientras se mantenía un flujo de nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y se añadió polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 1,40 g, 0,027 mol, se asume 95 % de pureza), cianuro de cobre(I) (0,27 g, 0,003 mol, 99 % de pureza), yoduro sódico (0,45 g, 0,003 mol, 99 % de pureza) y 1-butil-1*H*-imidazol (1,9 g, 0,015 mol, 98 % de pureza). La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 167-168 °C) por 6 h y después se dejó

15

20

25

enfriar toda la noche. Se adicionó agua (20 ml) en gotas a la mezcla de reacción durante 5 minutos mientras se agitaba. Después de agitar por 1 h adicional, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido recolectado se lavó sucesivamente con agua (3 x 10 ml), mesitileno (10 ml) y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,4 g).

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

Ejemplo 11

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

Un reactor de 100-ml (sistema reactor de alta presión HP autoMATE construido de Hastelloy® C y producido por HEL, Inc., Lawrenceville, Nueva Jersey) se equipó con un agitador mecánico (construido de Hastelloy® C) con un agitador de doble turbina (la turbina inferior bombea hacia arriba y la turbina superior bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,87 g,

0,0045 mol), xilenos (30 g) y 1-butil-1H-imidazol (3,2 g, 0,0255 mol, 98 % de pureza). Se presurizó el reactor a 345 kPa con nitrógeno y después se purgó. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió cinco veces. La
5 agitación comenzó a 300 rpm y se sometió el reactor a prueba de pérdida mediante presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó, el conducto se cerró, y la mezcla de reacción se calentó a 170 °C por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó
10 reposar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se transfirió a un frasco de Erlenmeyer de 250 ml, y se añadió agua (30 g). Después de agitar por 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el sólido recolectado se lavó sucesivamente con agua (3 x 15 ml) y xilenos (15 ml), y se secó hasta un peso
15 constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,2 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,44 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

20 Ejemplo 12

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

Un reactor de 100-ml (sistema reactor de alta presión HP autoMATE construido de Hastelloy® C y producido por HEL, Inc.)
25 con un agitador mecánico (construido con Hastelloy® C) con un

agitador de doble turbina (la turbina inferior bombea hacia arriba y la turbina superior bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,87 g, 0,0045 mol), tolueno (30 g) y 1-butil-1*H*-imidazol (3,2 g, 0,0255 mol, 98 % de pureza). El reactor se presurizó a 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/ventilación de nitrógeno se repitió cinco veces. La agitación se comenzó a 300 rpm, y el reactor se probó para fugas por presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó, el conducto se cerró, y la mezcla de reacción se calentó a 170 °C por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó reposar durante el fin de semana. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un frasco de Erlenmeyer de 250 ml, y se añadió agua (30 g). Después de agitar por 1 h, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido recolectado se lavó sucesivamente con agua (3 x 15 ml) y tolueno (15 ml), y se secó hasta un peso constante en un horno al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,0 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 13

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

Un reactor de 100 ml (sistema reactor de alta presión HP autoMATE construido de Hastelloy® C y producido por HEL, Inc.) con un agitador mecánico (construido con Hastelloy® C)
10 con un agitador de doble turbina (la turbina inferior bombea hacia arriba y la turbina superior bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del
15 Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,87 g, 0,0045 mol) y xilenos (20 g). El reactor se presurizó a 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento
20 de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. La agitación comenzó a 300 rpm, y el reactor se probó para fugas por presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó a presión atmosférica, y una solución de 1-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, 99 % de pureza) en xilenos
25 (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El reactor se

presurizó hasta 345 kPa con nitrógeno y después se purgó. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. El conducto del reactor se cerró y la mezcla se calentó a 170 °C por 8 h. Después la mezcla de reacción se
5 enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó reposar toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (DMF) (el peso total de la mezcla de reacción después de la dilución con DMF fue 100 g) y se analizó por HPLC, la cual indicó 98 % de conversión de
10 la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

Ejemplo 14

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

15

Un reactor de 100-ml (sistema reactor de alta presión HP autoMATE construido de 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
20 arriba y la turbina superior bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de
25 cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de

pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,87 g, 0,0045 mol) y tolueno (20 g). El reactor se presurizó a 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. La
5 agitación comenzó a 300 rpm, y el reactor se probó para fugas por presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó a presión atmosférica, y una solución de 1-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, 99 % de pureza) en tolueno (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El reactor se presurizó a
10 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. El conducto del reactor se cerró, y la mezcla se calentó a 170 °C por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó reposar toda la noche.
15 Después, la mezcla de reacción se diluyó con DMF (el peso total de la mezcla de reacción después de la dilución con DMF fue 100 g) y se analizó por HPLC, la cual indicó 99 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

20

Ejemplo 15

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

Un reactor de 100-ml (sistema reactor de alta presión HP
25 autoMATE construido de 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 bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,87 g, 0,0045 mol) y xilenos (20 g). El reactor se presurizó a 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. La agitación comenzó a 300 rpm, y el reactor se probó para fugas por presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó a presión atmosférica y una solución de 4-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, 98 % de pureza) en xilenos (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. El reactor se presurizó a 345 kPa con nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. El conducto del reactor se cerró y la mezcla se calentó a 170 °C por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó reposar toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con DMF (el peso total de la mezcla de reacción después de la dilución con DMF fue 100 g) y se analizó por HPLC, la cual indicó 88 % de conversión

de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

Ejemplo 16

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

Un reactor de 100-ml (sistema reactor de alta presión HP autoMATE construido de Hastelloy® C y producido por HEL, Inc.) con un agitador mecánico (construido con Hastelloy® C)
10 con un agitador de doble turbina (la turbina inferior bombea hacia arriba y la turbina superior bombea hacia abajo). El reactor se purgó con nitrógeno, después se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se cargó sucesivamente con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del
15 Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 7,4 g, 0,03 mol), polvo de cianuro sódico (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, se asume 95 % de pureza), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 0,37 g, 0,0045 mol), 1,6-bis(imidazol-1-ilo)hexano (2,5 g, 0,011 mol) y xilenos (30 g). El reactor se presurizó a 345 kPa con
20 nitrógeno y después se ventiló. El procedimiento de presurización/purga del nitrógeno se repitió dos veces. La agitación comenzó a 300 rpm, y el reactor se probó para fugas por presurización a 690 kPa por 20 minutos. El reactor se purgó a presión atmosférica, el conducto después se cerró y
25 la mezcla de reacción se calentó a 170 °C por 12 h. La mezcla

de reacción se enfrió hasta entre 20 y 25 °C, y el reactor se purgó y se dejó reposar toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con DMF (el peso total de la mezcla de reacción después de la dilución con DMF fue 100 g) y se
5 analizó por HPLC, la cual indicó 93 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

Ejemplo 17

10 Una decimoséptima preparación de 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida

Un reactor de 125-ml (Advantage Series® 3400 Process Chemistry Workstation, vendido por Biotage) se equipó con un agitador mecánico (el eje construido de Hastelloy® C con
15 cojinete del agitador de polietereetercetona (PEEK) un agitador de tipo turbina de PEEK), sonda de temperatura (construida de Hastelloy® C) y un condensador de reflujo. El reactor se cargó con 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparado por el método del Ejemplo de referencia 1) (99 % de pureza, 9,8 g,
20 0,04 mol), yoduro de cobre(I) (98 % de pureza, 1,17 g, 0,006 mol) y cianuro sódico granular (Alfa Aesar®, 3,09 g, 0,060 mol, se asume 95 % de pureza). El reactor se purgó con nitrógeno a través de un conducto de entrada de gas conectado con el condensador, después una solución de 1-butil-1*H*-imidazol
25 (0,76 g, 0,006 mol, 98 % de pureza) en mesitileno (40 g) se

añadió a la mezcla de reacción. El agitador se encendió a 300 rpm, y la mezcla se calentó hasta reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió 20 °C y se dejó reposar toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con DMF (el peso total de la mezcla de reacción después de la dilución con DMF fue 130 g) y se analizó por HPLC, la cual indicó 97 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

10 Ejemplo 18

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

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 17 mediante el uso de una cantidad diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (1,52 g, 0,012 mol). El análisis de la mezcla de reacción por HPLC indicó 97 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

20 Ejemplo 19

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

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 17 mediante el uso de una cantidad diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (2,27 g, 0,018 mol). El análisis de la

mezcla de reacción por HPLC indicó 97 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

5 Ejemplo 20

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

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 17 mediante el uso de una cantidad diferente de
10 1-butil-1*H*-imidazol (3,03 g, 0,024 mol). El análisis de la mezcla de reacción por HPLC indicó 99 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

15 Ejemplo 21

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

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 17 mediante el uso de una cantidad diferente de
20 1-butil-1*H*-imidazol (3,82 g, 0,030 mol). El análisis de la mezcla de reacción por HPLC indicó 98 % de conversión de la 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, y que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida era el producto principal.

25 Ejemplo 22

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

A una mezcla de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (ver publicación de la patente PCT
5 núm. WO 2003/015519 por un método de preparación) (3,02 g, 0,010 mol) y 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (preparada por el método del Ejemplo 9, con la excepción de que la 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida se obtuvo de una fuente comercial y se usó el polvo de cianuro sódico de CyPlus®)
10 (1,99 g, 0,0105 mol) en acetonitrilo (16 ml) se añadió 3-picolina (2,92 ml, 0,030 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15 a 20 °C, y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,2 g, 0,071 mol) en forma de gotas. Después de agitar por 2 h a 20 °C, se añadió agua (7,5 ml) en forma
15 de gotas a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura a 20 a 25 °C. Después de 15 minutos, se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,50 ml), y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a 20 °C. La mezcla se filtró, y los sólidos recolectados se lavaron con acetonitrilo-agua (mezcla
20 3:1, 2 x 2 ml) y agua (2 x 2 ml), y se secaron con nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (4,86 g) como un sólido blanco hueso que se derrite a 206-208 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10,52 (br s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,66 (d, 3H), 2,21 (s, 3H).
25

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)

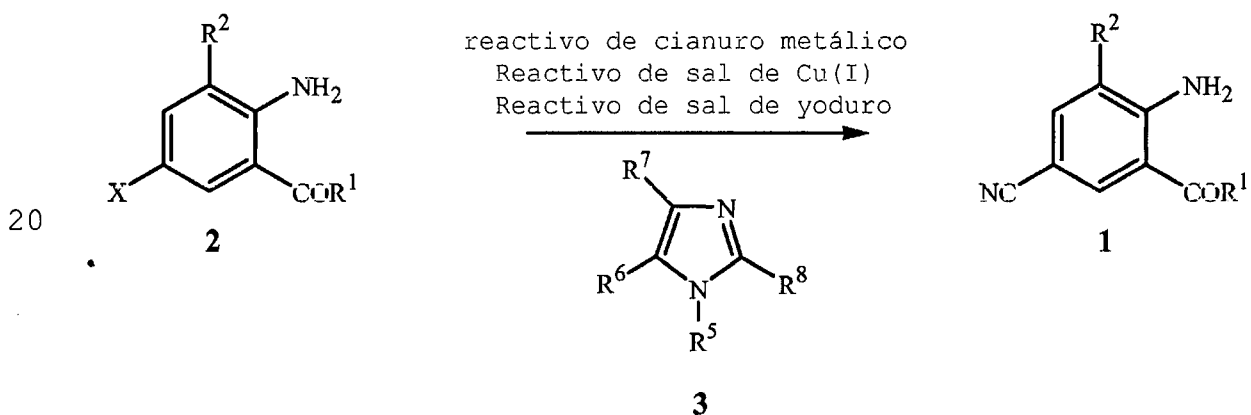
5 A una mezcla de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (ver publicación de la patente PCT núm. WO 2003/015519 por un método de preparación) (15 g, 0,049 mol, 97,4 % de pureza) y 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (ver publicación de la patente PCT núm. WO
10 2006/62978 por un método de preparación) (10,0 g, 0,0525 mol) en acetonitrilo (80 ml) se añadió 3-picolina (13,9 g, 0,148 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 15 a 20 °C, y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,2 g, 0,071 mol) en forma de gotas. Luego de 1 h, se agregó agua
15 (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 hasta 15 a 25 °C por 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos recolectados se lavaron con acetonitrilo-agua
20 (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.

15

Tabla 1



R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	Me	H	H	H
5	Me	Et	Me	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H
10	Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
15	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	Me	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	Me	H	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Me	H	H	H

20 R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	Me	H	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	Et	Me	H	H	H
5	Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H
10	Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H
15	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	Me	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	Me	H	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	Me	H	H	H

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

	<u>R^2</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	Me	H	H	H
	Me	Et	Me	H	H	H

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

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

R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
20	Me	H	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
5	Me	<i>s</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
10	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H

15 R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	H	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
20	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H

R^1 es NHR^3 , X es Br, y el 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>
	Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H
5	Me	t-Bu	n-Bu	H	H	H
	Me	c-Pr	n-Bu	H	H	H
	Me	c-PrCH ₂	n-Bu	H	H	H
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	n-Bu	H	H	H
10	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	n-Bu	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	n-Bu	H	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	n-Bu	H	H	H

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

15 hexacianoferrato(II) 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>
	Me	H	n-Bu	H	H	H
	Me	Me	n-Bu	H	H	H
	Me	Et	n-Bu	H	H	H
20	Me	n-Pr	n-Bu	H	H	H
	Me	i-Pr	n-Bu	H	H	H
	Me	n-Bu	n-Bu	H	H	H
	Me	i-Bu	n-Bu	H	H	H
	Me	s-Bu	n-Bu	H	H	H

25

R^1 es NHR^3 , X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) 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>
	Me	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
5	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H
10	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	<i>n</i> -Bu	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
15	Me	H	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Et	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Me	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

000186

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
	Me	<i>c</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
5	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
10	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
15	Me	H	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Et	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Me	<i>n</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
5	Me	1-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

10

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
15	Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	n-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	i-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	n-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
20	Me	i-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	s-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	t-Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	c-Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	c-PrCH ₂	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

25

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) 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>
•	Me	1-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
5	Me	2-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

10 R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
	Me	H	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
15	• Me	Me	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Et	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	n-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	i-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	n-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Me	i-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	s-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	t-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	c-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	c-PrCH ₂	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H

25

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
5	Me	2-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H

10 R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
	Me	H	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
15	Me	Et	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	n-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	i-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	n-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	i-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Me	s-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	t-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	c-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	c-PrCH ₂	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el 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>
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
5	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) 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>
	Me	H	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	Et	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
15	Me	<i>n</i> -Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Me	<i>t</i> -Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>c</i> -Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>c</i> -PrCH ₂	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	1-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	2-CH ₃ -c-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	1,1'-biciclopropil-2-ilo	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
5	Me	1,1'-biciclopropil-1-ilo	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ilo	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
10	Me	Me	Me	Me	H	H
	Me	Me	Me	H	Me	H
	Me	Me	H	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	Me
15	Me	Me	Me	H	Me	Me
	Me	Me	Et	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
20	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
	Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
5	Me	Me	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -octilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
10	Me	Me	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
15	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

20 R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

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

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Me	Me	H	H	Me
5	Me	Me	Me	H	Me	Me
	Me	Me	Et	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
10	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
	Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
15	Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -octilo	H	H	H
20	Me	Me	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
5	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

10 R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

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

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
•	Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
5	Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -octilo	H	H	H
10	Me	Me	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H
15	• Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

20

R¹ es NHR³, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Cl, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

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

25

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Cl, y el 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>
	Me	Me	Et	H	H	H
5	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

10

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Cl, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) 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>
	Me	Me	Me	H	H	H
15	Me	Me	Et	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
20	Me	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
25						

R^1 es NHR^3 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
	Cl	Me	Me	H	H	H
5	Cl	Me	Et	H	H	H
	Cl	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Cl	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
10	Cl	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es OR^4 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
15	Me	H	Me	H	H	H
	Me	Me	Me	H	H	H
	Me	Et	Me	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
20	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H
	Me	H	<i>n</i> -Bu	H	H	H

R¹ es OR⁴, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
5	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
10	Me	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Me	H	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Me	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Et	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
15	Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
20	Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Me	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Et	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹ es OR⁴, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
5	Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	H	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
10	Me	Me	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	Et	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
15	Me	<i>s</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H
	Me	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰	H	H	H

R¹ es OR⁴, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH-, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

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

R^1 es OR^4 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
	Cl	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H
5	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H
	Cl	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H
	Cl	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H
10	Cl	H	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	H
15	Cl	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	<i>s</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	H	H
	Cl	H	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Cl	Me	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	Et	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	<i>n</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	<i>i</i> -Pr	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	<i>n</i> -Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H

R^1 es OR^4 , R^9 y R^{10} se toman juntos como $-CH=N-CH=CH-$, X es Br, y el cianuro de metal es cianuro sódico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Cl	s-Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
5	Cl	i-Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	t-Bu	$(CH_2)_4NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	H	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	Me	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	Et	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
10	Cl	n-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	i-Pr	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	n-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	s-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	i-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
15	Cl	t-Bu	$(CH_2)_5NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	H	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	Me	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	Et	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	n-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
20	Cl	i-Pr	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	n-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	s-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	i-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H
	Cl	t-Bu	$(CH_2)_6NR^9R^{10}$	H	H	H

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

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Me	Me	Me	H	H
5	Me	Me	Me	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	Me
	Me	Me	Me	H	Me	Me
	Me	Me	Et	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
10	Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
15	Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
20	Me	Me	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -octilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
25						

R^1 es OR^4 , X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
	Me	Me	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
5	Me	Me	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H
	Me	Et	Et	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Et	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
10	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
	Me	Et	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>i</i> -Bu	H	H	H
15	Me	Et	<i>t</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -octilo	H	H	H
20	Me	Et	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H

R^1 es OR^4 , X es Br, y el cianuro de metal es cianuro potásico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
	Me	<i>n</i> -Pr	Et	H	H	H
5	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
10	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
	Me	<i>i</i> -Pr	Et	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
15	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me

R^1 es OR^4 , X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^7</u>	<u>R^8</u>
	Me	Me	Me	Me	H	H
	Me	Me	Me	H	Me	H
	Me	Me	Me	H	H	Me

.R¹ es OR⁴, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Me	Me	H	Me	Me
5	Me	Me	Et	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
10	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Me	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
	Me	Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H
	Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H
15	Me	Me	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -octilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
20	Me	Me	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Me	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H
	Me	Et	Et	H	H	H

R¹ es OR⁴, X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>
	Me	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	H
5	Me	Et	<i>i</i> -Pr	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	Me	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	H
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	Me
	Me	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	Me
10	Me	Et	<i>s</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>i</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>t</i> -Bu	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -pentilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -hexilo	H	H	H
15	Me	Et	<i>n</i> -heptilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -octilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -nonilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -decilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -decilo	Me	H	H
20	Me	Et	<i>n</i> -undecilo	H	H	H
	Me	Et	<i>n</i> -dodecilo	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	Et	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	H
	Me	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	H	H
25						

R^1 es OR^4 , X es Br, y el cianuro de metal es hexacianoferrato(II) potásico.

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

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 compuesto de la Fórmula 1 en el compuesto de la Fórmula 4 puede lograrse, por ejemplo, de acuerdo con
 20 el método del Esquema de reacción 6 mediante el uso de un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de un solvente, tal como acetonitrilo y una base, tal como 3-picolina. Para estas transformaciones, el reactivo de cianuro metálico es cianuro sódico, el reactivo
 25 de sal de cobre(I) y el reactivo de sal de yoduro son yoduro

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	Et	Br	F		Et	Br	F
5	<i>n</i> -Pr	Br	F		<i>n</i> -Pr	Br	F
	<i>i</i> -Pr	Br	F		<i>i</i> -Pr	Br	F
	<i>n</i> -Bu	Br	F		<i>n</i> -Bu	Br	F
	<i>i</i> -Bu	Br	F		<i>i</i> -Bu	Br	F
	<i>s</i> -Bu	Br	F		<i>s</i> -Bu	Br	F
10	<i>t</i> -Bu	Br	F		<i>t</i> -Bu	Br	F
	<i>c</i> -Pr	Br	F		<i>c</i> -Pr	Br	F
	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F		<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F		1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F		2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
15	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		
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	F
20	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Br	Cl		H	Br	Cl
	Me	Br	Cl		Me	Br	Cl
	Et	Br	Cl		Et	Br	Cl
	<i>n</i> -Pr	Br	Cl		<i>n</i> -Pr	Br	Cl

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Br	Br
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Br	Br
15	1-ilo				1-ilo		
	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
20	<i>i</i> -Pr	Cl	F		<i>i</i> -Pr	Cl	F
	<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
25	<i>c</i> -Pr	Cl	F		<i>c</i> -Pr	Cl	F

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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-	Cl	F		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
	2-ilo				2-ilo		
10	1,1'-biciclopropil-	Cl	F		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
	1-ilo				1-ilo		
	(1S,2R)-1,1'-	Cl	F		(1S,2R)-1,1'-	Cl	F
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
15	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	Et	Cl	Cl		Et	Cl	Cl
	n-Pr	Cl	Cl		n-Pr	Cl	Cl
	i-Pr	Cl	Cl		i-Pr	Cl	Cl
	n-Bu	Cl	Cl		n-Bu	Cl	Cl
20	i-Bu	Cl	Cl		i-Bu	Cl	Cl
	s-Bu	Cl	Cl		s-Bu	Cl	Cl
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Cl
	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Cl
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Cl
25	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl		2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl
5	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	(1R,2R)-1,1'-	Cl	Cl		(1R,2R)-1,1'-	Cl	Cl
10	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	Et	Cl	Br		Et	Cl	Br
	n-Pr	Cl	Br		n-Pr	Cl	Br
15	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
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	F
10	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	
	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	
	1-ilo				1-ilo		
	(1R,2S)-1,1'-	CF ₃	F	(1R,2S)-1,1'-	CF ₃	F	
15	biciclopropil-2-ilo			biciclopropil-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
	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl		1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
20	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-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		

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y			
Z es N.				Z es N.			
	R ³	R ¹¹	R ¹²		R ³	R ¹¹	R ¹²
5	H	CF ₃	Br		H	CF ₃	Br
	Me	CF ₃	Br		Me	CF ₃	Br
	t-Bu	CF ₃	Br		t-Bu	CF ₃	Br
	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br		1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br		2-CH ₃ -c-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
	t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F		t-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
	t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl		t-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
	t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br		t-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 ¹³ es H y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	1-ilo				1-ilo		
5	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
	2-ilo				2-ilo		
10	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
	1-ilo				1-ilo		
15	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 ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
5	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		
	1,1'-biciclopropil-	Br	F		1,1'-biciclopropil-	Br	F
10	1-ilo				1-ilo		
	(1R,2S)-1,1'-	Br	F		(1R,2S)-1,1'-	Br	F
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	(1R,2R)-1,1'-	Br	F		(1R,2R)-1,1'-	Br	F
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
15	H	Br	Cl		H	Br	Cl
	Me	Br	Cl		Me	Br	Cl
	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
20	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	H	Br	Br		H	Br	Br
25	Me	Br	Br		Me	Br	Br

	R ² es Me, X es Br, R ¹³ es H y Z			R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z		
	es CH.			es CH.		
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	t-Bu	Br	Br	t-Bu	Br	Br
5	c-Pr	Br	Br	c-Pr	Br	Br
	c-PrCH ₂	Br	Br	c-PrCH ₂	Br	Br
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br	1,1'-biciclopropil-	Br	Br
	2-ilo			2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br	1,1'-biciclopropil-	Br	Br
10	1-ilo			1-ilo		
	H	Cl	F	H	Cl	F
	Me	Cl	F	Me	Cl	F
	t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	F
	c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	F
15	c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	F
	1,1'-biciclopropil-	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	Cl	F
	2-ilo			2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	Cl	F
	1-ilo			1-ilo		
20	(1R,2R)-1,1'-	Cl	F	(1R,2R)-1,1'-	Cl	F
	biciclopropil-2-ilo			biciclopropil-2-ilo		
	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 ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Cl
5	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 ¹³ es H y Z				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z			
es CH.				es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es H y Z			R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es H y Z		
	es CH.			es CH.		
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl
5	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
	Et	OCF ₂ H	Br	Et	OCF ₂ H	Br
10	R ² es Me, X es Br, R ¹³ es F y Z			R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es F y Z		
	es N.			es N.		
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	H	Br	F	H	Br	F
15	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
	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	F
20	2-ilo			2-ilo		
	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
25						

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	<i>t</i> -Bu	Cl	Br		<i>t</i> -Bu	Cl	Br
15	<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-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
20	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
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
25	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es F y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	2-ilo				2-ilo		
5	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
10	<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
15	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		
20	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
	<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl		<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es F y Z				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es F y Z			
es N.				es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es Cl y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es Cl y Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es Cl y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	c-Pr	Br	Cl		c-Pr	Br	Cl
5	c-PrCH ₂	Br	Cl		c-PrCH ₂	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	Br	Cl
	(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Cl		(1R,2S)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Cl
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- 1-ilo	Br	Br		1,1'-biciclopropil- 1-ilo	Br	Br
	(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Br		(1R,2R)-1,1'- biciclopropil-2-ilo	Br	Br
	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 ¹³ es Cl y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	2-ilo				2-ilo		
5	H	Cl	Cl		H	Cl	Cl
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Cl
	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Cl
	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Cl
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Cl
10	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	H	Cl	Br		H	Cl	Br
15	Me	Cl	Br		Me	Cl	Br
	t-Bu	Cl	Br		t-Bu	Cl	Br
	c-Pr	Cl	Br		c-Pr	Cl	Br
	c-PrCH ₂	Cl	Br		c-PrCH ₂	Cl	Br
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
20	2-ilo				2-ilo		
	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
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es Cl y				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	F
5	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F		c-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
	t-Bu	CF ₃	Cl		t-Bu	CF ₃	Cl
	Me	CF ₃	Br		Me	CF ₃	Br
	Et	CF ₃	Br		Et	CF ₃	Br
15	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		
	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
	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
	1-ilo				1-ilo		
25							

R ² es Me, X es Br, R ¹³ es Cl y .Z es N.				R ² es Cl, X es Br, R ¹³ es Cl y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
5	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
	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl		c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
10	1,1'-biciclopropil- 2-ilo	OCF ₂ H	F		1,1'-biciclopropil- 2-ilo	OCF ₂ H	F
	Me	OCF ₂ H	Br		Me	OCF ₂ H	Br
	Et	OCF ₂ H	Br		Et	OCF ₂ H	Br
15 R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
20	H	Br	F		H	Br	Cl
	Me	Br	F		Me	Br	Cl
	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

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z			
es N.				es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
5	s-Bu	Br	F		s-Bu	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
	1-CH ₃ -c-Pr	Br	F		1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
10	2-CH ₃ -c-Pr	Br	F		2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
	1,1'-biciclopropil-	Br	F		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Br	F		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	1-ilo				1-ilo		
15	(1R,2S)-1,1'-	Br	F		(1R,2R)-1,1'-	Br	Cl
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Br	Br		H	Cl	F
	Me	Br	Br		Me	Cl	F
	Et	Br	Br		Et	Cl	F
20	n-Pr	Br	Br		n-Pr	Cl	F
	i-Pr	Br	Br		i-Pr	Cl	F
	n-Bu	Br	Br		n-Bu	Cl	F
	i-Bu	Br	Br		i-Bu	Cl	F
	s-Bu	Br	Br		s-Bu	Cl	F
25	t-Bu	Br	Br		t-Bu	Cl	F

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z			
es N.				es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
	H	Cl	Cl		H	Cl	Br
	Me	Cl	Cl		Me	Cl	Br
	Et	Cl	Cl		Et	Cl	Br
15	n-Pr	Cl	Cl		n-Pr	Cl	Br
	i-Pr	Cl	Cl		i-Pr	Cl	Br
	n-Bu	Cl	Cl		n-Bu	Cl	Br
	i-Bu	Cl	Cl		i-Bu	Cl	Br
	s-Bu	Cl	Cl		s-Bu	Cl	Br
20	t-Bu	Cl	Cl		t-Bu	Cl	Br
	c-Pr	Cl	Cl		c-Pr	Cl	Br
	c-PrCH ₂	Cl	Cl		c-PrCH ₂	Cl	Br
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z			
es N.				es N.			
	R ³	R ¹¹	R ¹²		R ³	R ¹¹	R ¹²
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-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
10	1-ilo				1-ilo		
	(1R,2R)-1,1'-	Cl	Cl		(1R,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
15	t-Bu	CF ₃	F		t-Bu	CF ₃	Cl
	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-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
	1-ilo				2-ilo		
20	(1R,2S)-1,1'-	CF ₃	F		1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
	biciclopropil-2-ilo				1-ilo		
	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
25	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br		1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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	H	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	1-ilo						
	H	OCF ₂ H	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	
10	Me	OCF ₂ H	F	t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	t-Bu	OCF ₂ H	F	2-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	1-ilo			1-ilo			
	H	OCF ₂ H	Cl	H	OCH ₂ CF ₃	Br	
15	Me	OCF ₂ H	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	
	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	
	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Br	
	2-ilo						
	H	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Br	
20				2-ilo			
	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	
R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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-	Br	F		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	2-ilo				2-ilo		
	1,1'-biciclopropil-	Br	F		1,1'-biciclopropil-	Br	Cl
	1-ilo				1-ilo		
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-	Br	Cl
15	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-	Br	Cl
	biciclopropil-2-ilo				biciclopropil-2-ilo		
	H	Br	Br		H	Cl	F
	Me	Br	Br		Me	Cl	F
20	<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
	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	F
	2-ilo				2-ilo		
25	1,1'-biciclopropil-	Br	Br		1,1'-biciclopropil-	Cl	F

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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		
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl		1,1'-biciclopropil-	Cl	Br
15	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 ¹³ es H y Z es CH.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es H y Z es CH.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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 ¹³ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
5	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	
	2-ilo			2-ilo			
	1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	
10	1-ilo			1-ilo			
	H	Br	Br	H	Cl	F	
	Me	Br	Br	Me	Cl	F	
	t-Bu	Br	Br	t-Bu	Cl	F	
	c-Pr	Br	Br	c-Pr	Cl	F	
	c-PrCH ₂	Br	Br	c-PrCH ₂	Cl	F	
15	1,1'-biciclopropil-	Br	Br	1,1'-biciclopropil-	Cl	F	
	2-ilo			1-ilo			
	(1R,2S)-1,1'-	Br	Br	(1R,2S)-1,1'-	Cl	F	
	biciclopropil-2-ilo			biciclopropil-2-ilo			
	H	Cl	Cl	H	Cl	Br	
	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br	
20	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br	
	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			
	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es F y Z es N.				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es F y Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F		<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F		<i>c</i> -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
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl		Me	OCF ₂ H	F
	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl		Et	OCF ₂ H	F
15	Me	CF ₃	Br		<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
	Et	CF ₃	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br		1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl
					2-ilo		
	<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br		Me	OCF ₂ H	Br
20	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br		Et	OCF ₂ H	Br
	1-ilo						

R² es Me, X es Cl, R¹³ es Cl y
Z es N.

R² es Me, X es Cl, R¹³ es Cl y
Z es N.

	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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'-bicyclopropyl- 2-ilo	Br	F		1,1'-bicyclopropyl- 2-ilo	Br	Cl
	1,1'-bicyclopropyl- 1-ilo	Br	F		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropyl-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'-bicyclopropyl- 1-ilo	Br	Br		1,1'-bicyclopropyl- 2-ilo	Cl	F
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropyl-2-ilo	Br	Br		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropyl-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
	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br		<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
25							

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es Cl y				R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es Cl y			
Z es N.				Z es N.			
	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>		<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</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	
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	
15	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	
	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	
20	Me	CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	F	
	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	Et	OCF ₂ H	F	
	Me	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl	
	Et	CF ₃	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	
	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	
				2-ilo			
	<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	
25	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Br	Et	OCF ₂ H	Br	

R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es Cl y			R ² es Me, X es Cl, R ¹³ es Cl y		
Z es N.			Z es N.		
<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R³</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>
1-ilo					

5 La presente descripción incluye la Tabla 3 la cual se
construye igual que la Tabla 2 anterior excepto que el
compuesto de la Fórmula **3** de la Tabla 2 (es decir, 1-metil-
1H-imidazol) se reemplaza con 1-butil-1H-imidazol (es decir,
R⁵ es n-Bu, R⁶, R⁷ y R⁸ son H) en la Tabla 3. R², R³, R¹¹, R¹²
10 y R¹³ en la Tabla 3 son como los enumerados en la Tabla 2.

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.

15

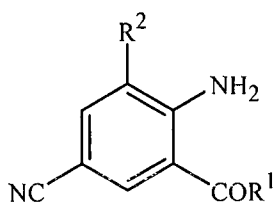
20

25

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



1

en donde

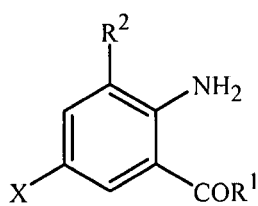
R¹ es NHR³ u OR⁴;

15 R² es CH₃ o Cl;

R³ es H, alquilo de C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; y

R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄;

20 que comprende poner en contacto (1) un compuesto de la
Fórmula 2

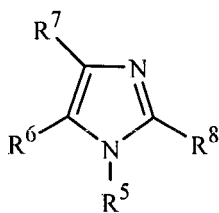
**2**

5

en donde X es Br o Cl;

con (2) un reactivo de cianuro metálico, (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

**3**

15

en donde

R⁵ es H, fenilo o bencilo; o C₁-C₁₂ alquilo opcionalmente sustituido con NR⁹R¹⁰;

20

cada R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente H, C₁-C₁₂ alquilo, fenilo o bencilo; o

R⁶ y R⁷ se toman juntos como -CH=CH-CH=CH-; y

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos como -CH=N-CH=CH- opcionalmente sustituido con hasta 3

sustituyentes opcionalmente seleccionados de C₁-
C₁₂ alquilo;

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

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado
5 además porque el reactivo de sal de cobre(I) y el reactivo
de sal de yoduro comprenden yoduro de cobre(I).

3. El método de la reivindicación 1, caracterizado
además porque al menos un compuesto de la Fórmula 3
comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo
10 consistente de 1-metil-1H-imidazol, 1-etil-1H-imidazol, 1-
propil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol, 1-pentil-1H-
imidazol, 1-hexil-1H-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-
butanodiil)bis-1H-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1H-
imidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1H-imidazol

15 4. El método de la reivindicación 3, caracterizado
además porque al menos un compuesto de la Fórmula 3
comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo
consistente de 1-metil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol, 4-
metilimidazol y 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1H-imidazol.

20 5. El método de la reivindicación 4, caracterizado
además porque al menos un compuesto de la Fórmula 3
comprende 1-metil-1H-imidazol o 1-butil-1H-imidazol.

6. El método de la reivindicación 1, caracterizado
además porque el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto
25 con un solvente orgánico adecuado para formar una mezcla y

después se añaden, secuencialmente, el reactivo de cianuro metálico, 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.

7. El método de la reivindicación 6, caracterizado
5 además porque el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente de xilenos, tolueno, clorobenceno, metoxibenceno, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, etilbenceno, (1-metiletil)benceno, naftalenos sustituidos con alquilo de C₁-
10 C₃, ShellSol A100 y ShellSol A150.

8. El método de la reivindicación 7, caracterizado
además porque el solvente orgánico adecuado comprende uno o más solventes seleccionados del grupo consistente de xilenos, tolueno, 1,2,4-trimetilbenceno, 1,3,5-
15 trimetilbenceno y 1-metilnaftaleno.

9. El método de la reivindicación 1, caracterizado
además porque el reactivo de cianuro metálico comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de cianuros de metales alcalinos, hexacianoferratos(II) de
20 metales alcalinos y cianuro de cobre(I).

10. El método de la reivindicación 9, caracterizado
además porque el reactivo de cianuro metálico comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente de cianuro de sodio, cianuro de potasio, hexacianoferrato (II)
25 de sodio y hexacianoferrato (II) de potasio.

11. El método de la reivindicación 10, caracterizado además porque el reactivo de cianuro metálico comprende o hexacianoferrato(II) potásico.

12. El método de la reivindicación 11, caracterizado además porque el reactivo de cianuro metálico comprende cianuro sódico.

13. 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 después añadir, secuencialmente, el reactivo de cianuro metálico, el reactivo de sal de cobre (I), el reactivo de sal de yoduro y el(los) compuesto(s) de la Fórmula 3, mantener la temperatura de la mezcla entre aproximadamente 145 y 180 °C por aproximadamente 5 a aproximadamente 8 h; dejar enfriar la mezcla entre aproximadamente 0 y 50 °C, añadir agua a la mezcla, agitar opcionalmente por aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h y después recuperar de la mezcla un compuesto de la Fórmula 1 como un sólido.

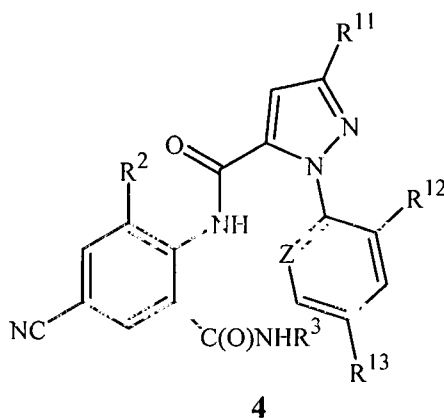
14. El método de la reivindicación 13, caracterizado además porque el compuesto de la Fórmula 1 es 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

15. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque X es Cl 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 después añadir secuencialmente el reactivo de cianuro metálico, el reactivo de sal de cobre(I), el reactivo de sal de yoduro y el compuesto o compuestos de la Fórmula 3, mantener la temperatura de la mezcla entre aproximadamente 150 y 200 °C por aproximadamente 5 a aproximadamente 24 h, enfriar la mezcla hasta entre aproximadamente 0 y 50 °C, añadir agua a la mezcla, opcionalmente con agitación aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h, y después recuperar a partir de la mezcla, un compuesto de la Fórmula 1 como un sólido.

16. El método de la reivindicación 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



en donde

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^{14} o N ;

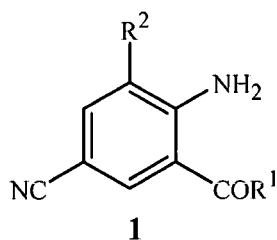
R^{11} es Cl , Br , CF_3 , OCF_2H u OCH_2CF_3 ;

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



en donde

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

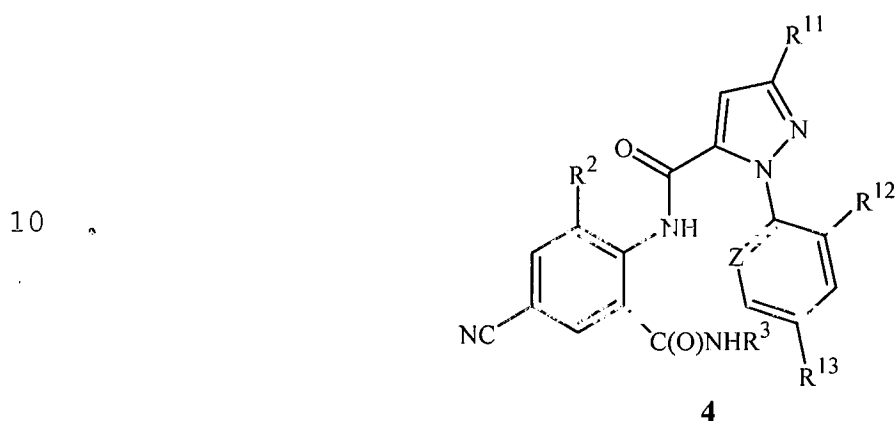
R^4 es H o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$;

caracterizado además porque:

el compuesto de la Fórmula 1 se prepara mediante el método de la reivindicación 1.

18. El método de la reivindicación 17, 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.

19. Un método para preparar un compuesto de la
5 Fórmula 4



15 en donde

R^2 es CH_3 o Cl;

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

20 Z es CR^{14} o N;

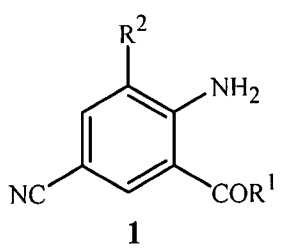
R^{11} es Cl, Br, CF_3 , OCF_2H u OCH_2CF_3 ;

R^{12} es F, Cl o Br;

R^{13} es H, F o Cl; y

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

25 por medio del uso de un compuesto de la Fórmula 1



5

en donde

R¹ es NHR³ u OR⁴; y
R⁴ es H o alquilo de C₁-C₄;

caracterizado además porque:

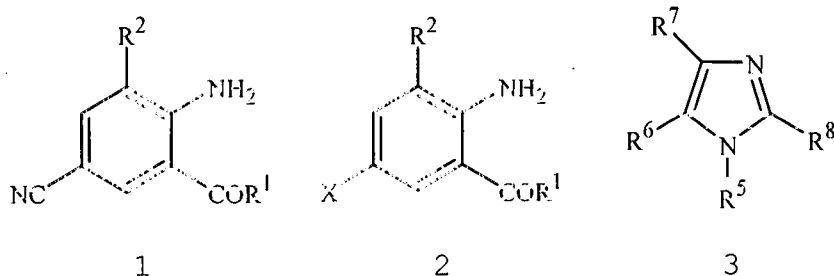
10

se usa como compuesto de la Fórmula 1 un
compuesto de la Fórmula 1 preparado de acuerdo
con la reivindicación 1.

20. El método de la reivindicación 19,
caracterizado además porque R² es CH₃, R³ es CH₃, R¹¹ es Br,
15 R¹² es Cl, R¹³ es H, y Z es N.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

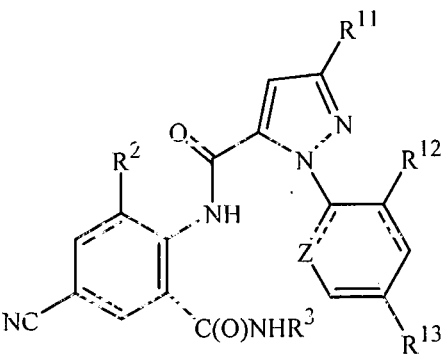
Se describe un método para preparar un compuesto de la
 Fórmula (1) que comprende poner en contacto un compuesto de
 la Fórmula (2) con un reactivo de cianuro metálico, un
 5 reactivo de sal de cobre(I), un reactivo de sal de yoduro y
 al menos un compuesto de la Fórmula (3)



en donde R^1 es NHR^3 o OR^4 ; R^2 es CH_3 o Cl ; R^3 es H, alquilo de
 $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo
 o metilciclopropilo; R^4 es H o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; X es Br o Cl; y
 15 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron en la descripción.

También se describe un método para preparar un compuesto
 de la Fórmula (4) en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} y Z son como se
 definieron en la descripción, que usa un compuesto de la
 Fórmula (1) caracterizado por la preparación del compuesto de
 la Fórmula (1) por el método descrito anteriormente o por
 20 medio del uso de un compuesto de la Fórmula (1) que se
 prepara por el método descrito anteriormente.

5



4

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
JAIMES A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
N° 19.130.702
MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

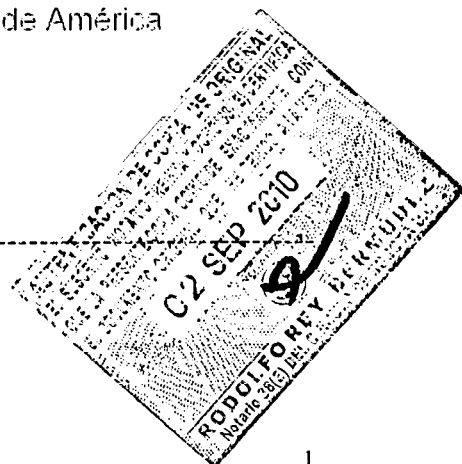
Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

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. Mecconahey

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 y procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado **junio 12, 2006**.

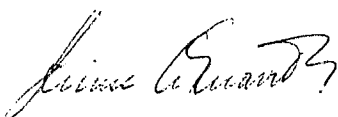

JAIME A. GARAVITO BURGOS
Notario Público
C.C. 19.130.702 de Bogotá
Ministerio de Justicia

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

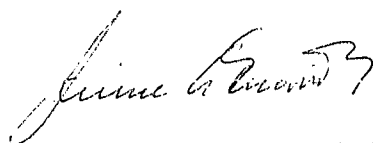
[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



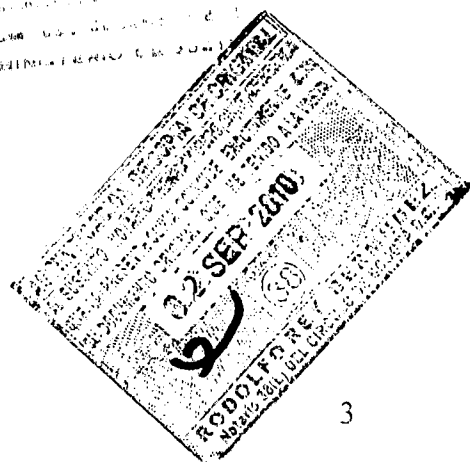
Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES-ESPAÑOL-INGLES
C.C. N° 19.130.702 DE BOGOTÁ
RESOLUCIÓN N° 034 DE 1983



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. 2009

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

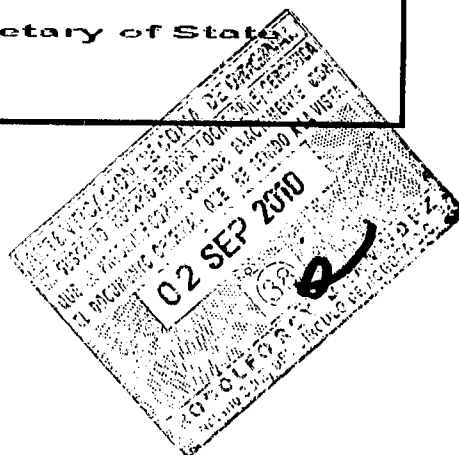
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harris Smith Winsor

Secretary of State



234

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, decide, 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

E.I. Du Pont de Nemours and Company

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**

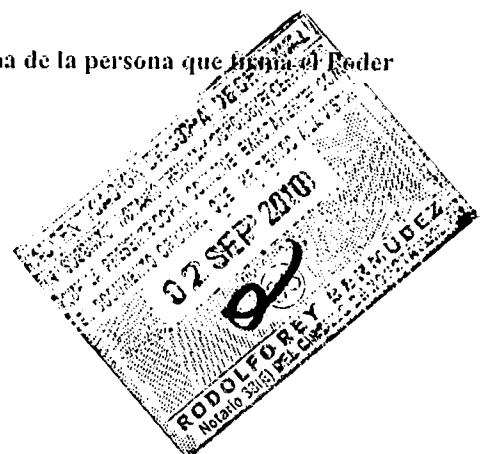
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera 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, decidir, 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

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 26th 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.

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.

Patricia Panariello

Patricia Panariello, Notary Public



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:





No. 10-109228-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 15:52:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 258

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	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 ☐	