BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie S.A.S
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

Doctor
José Luis Salazar
Director de Nuevas Creaciones (C)
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-123465- -00006-0000
Fecha: 2013-04-24 16:42:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

Referencia: Expediente No. 10.123.465
Solicitud de Patente de Invención titulada: "Método para preparar Chalconas de 3-Triflurometilo"

Solicitante: E.I. DuPont De Nemours and Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 449 DEL 11 DE DICIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 22123 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 10-123465-00005-0000 de fecha 6 de marzo de 2013:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Claridad de la solicitud

Su Despacho establece que el método que se reclama no menciona las variables que intervienen en él tales como condiciones de temperatura, velocidades de reacción, reactivos más específicos, etc., que hagan dicho método distinto de lo ya conocido.

1.2 Unidad de invención

Su Despacho establece que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a tres grupos inventivos

1.3 Nivel inventivo

Con relación al requisito de nivel inventivo su Despacho menciona que los documentos D1 (WO2007074789) y D2 (CA2252543) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud en estudio.

En forma resumida su Despacho argumenta lo siguiente:

"*La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento de D1 consiste en que dicha anterioridad no se especifican algunos detalles de condiciones de reacción.*
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento del documento D2 consiste en que no se especifica el compuesto de fórmula 1 de la presente solicitud.

De acuerdo al examinador el problema técnico que pretende resolver esta invención es: Cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para lograr un procedimiento alternativo para preparar trifluorometil-chalconas?

Establece su Despacho: "*... la utilización de la reacción de condensación aldólica para obtener chalconas, ya está divulgada en D (...) en consecuencia era obvio para la persona del oficio referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de encontrar una alternativa de síntesis de trifluorometil-chalconas al descrito en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud (...)*".

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Claridad de la solicitud

Con el fin de atender a las observaciones de su Despacho y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones en cualquier momento del trámite siempre y cuando no se presente ampliación a la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 14 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio esta sustentado completamente en la memoria descriptiva originalmente presentada.

Con relación a que se deben mencionar las variables o condiciones de reacción aclaramos a su Despacho que las condiciones para las reacciones difieren dependiendo de los reactivos. Dependiendo de los solventes utilizados, existe alguna variación del tiempo y la temperatura. Los esquemas de las páginas 63 a 81 muestran diferentes temperaturas que varían de 45 a 110 ° C. En los ejemplos, las temperaturas varían entre 45 y 85 °C y los tiempos de reacción van desde 6 a 15 horas.

El examinador podrá notar que el nuevo pliego reivindicatorio incluye las limitaciones de temperatura de 45-110°C así como el tiempo durante 6-15 horas.

Así mismo, se incluye una nueva reivindicación 14 en la cual se presenta la siguiente limitación:

"*... y un solvente seleccionado del grupo que consiste de: una mezcla de solvente aprótico polar y un solvente aprótico capaz de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; y acetonitrilo.*"

Con las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio así como con las explicaciones dadas anteriormente consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta cumple a cabalidad con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión

486.

2.2 Unidad de invención

Teniendo en cuenta las observaciones del examinador y de conformidad con el artículo 36 de Decisión 486 que permite al solicitante dividir su solicitud en cualquier momento del trámite me permito informar a su Despacho que para la presente invención se seleccionó el primer grupo es decir las reivindicaciones 1 a 13. Y junto con este escrito se presentan dos divisionales:

Para la divisional A se seleccionó el segundo grupo es decir, las reivindicaciones 14, 15, 20 a 22.

Para la divisional B se seleccionó el tercer grupo es decir, las reivindicaciones 16 a 19.

Teniendo en cuenta que para la presente solicitud se selecciono el primer grupo citado por su Despacho, es claro que se da por superada la observación de unidad de invención.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando "*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2.

Mi representada presenta los siguientes argumentos:

Respetuosamente se considera que su Despacho no está en lo correcto al sugerir que las enseñanzas de D2 cuando se combinan con D1 hacen la invención obvia. Se desea puntualizar que su Despacho a caracterizado de manera errónea el documento D2. La página

7 del documento D2 muestra los diferentes esquemas y productos de reacción utilizando el compuesto (3) de D2 ("D2-(3)" como material de partida. La tabla sugerida por el examinador en el examen de fondo muestra D2 - (3) como correspondiendo a la formula **2** de la presente invención. La tabla sugerida por el examinador en el examen de fondo muestra D2-(3) preparando el compuesto (10) de D2 ("D2-(10)", que se asevera corresponde a la formula **1** de la presente invención.

Como se muestra en la página 7 de D2, la reacción para producir D2-(10) hace reaccionar D2-(3) con el compuesto (9) de D2 ("D2-(9)"; $Ph_3P=CHCOR^7$). En la tabla de su Despacho, su Despacho indica que el compuesto (7) de D2 ("D2-(9)"; $H_3CC(=O)R^7$) es el compuesto correspondiente a la formula **3** de la presente invención. La tabla en D2 enseña que para producir D2-(10), D2-(3) se hace reaccionar con D2-(9).

El texto de D2 establece que la vinil cetona D2-(10) se puede preparar al hacer reaccionar el aldehído D2-(3) con una metil-cetona de D2-(7) en la presencia de NaOH o Ba(OH)2 y piperidina y piridina en un solvente de agua, tolueno o cloroformo (a 0-100°C durante 1-50 horas) para producir el compuesto (8) aldol de D2 ("D2-(8)"). D2-(8) se deshidrata luego a D2-(10) para utilizar ácido sulfúrico concentrado o ácido p-toluenosulfónico en un solvente de benceno y tolueno, y diclorometano y cloroformo (D2 párrafo que enlaza las páginas 7-8). La reacción alternativa es producir D2-(10) al hacer reaccionar D2-(3) con D2-(9).

La tabla sugerida por el examinador en el examen de fondo es una combinación del proceso de dos etapas y el proceso alternativo en el cual su Despacho listó la base y el solvente nunca utilizados de la manera sugerida por la tabla de su Despacho.

Proceso de dos etapas de D2:

D2-(3) + D2-(7) + (NaOH o $Ba(OH)_2$) + (piperidina y piridina) + (agua, tolueno o cloroformo → D2-(8)

D2-(8) + (ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico) + (benceno, tolueno, diclorometano o clororformo) → D2-(10).

Proceso alternativo de D2 (única etapa):

D2-(3) + (D2-(9); Ph_3P=CHCOR7) → D2-(10)

La presente invención:

Formula 2 + Formula 3 + (MOH or $M(OH)_2$ o una de las dos bases específicamente nombradas) + (solvente aprótico que puede formar azeotropo con bajo punto de ebullición con agua) → Formula 1

Si la tabla del examinador fuera una representación precisa de D2, esta mostraría el compuesto fosfolano D2-(9), no la metil cetona D2-(7) y no mostraría la base (NaOH o Ba(OH)2) y la descripción del solvente se limitaría a "solvente adecuado" en razón a que no se suministra otra descripción. De manera alternativa, se tendría que modificar para mostrar el proceso de dos etapas en el cual se produce primero el aldol mediante una reacción y luego se deshidrata para producir una vinil cetona en una segunda reacción. Su Despacho hace notar que D2 enseña que la condensación de aldol era conocida.

Un persona medianamente versada en la materia no concluiría a partir del documento D2 que el documento D1 se podría modificar de acuerdo con la enseñanza de D2 para producir la reacción tal como se reivindicó.

La combinación de los documentos no enseña el método reivindicado y la tabla de su Despacho es con el debido respecto una descripción errada de las enseñanzas de D2 que contiene omisiones significativas.

A diferencia de D2 que requiere la presencia de piperidina o piridina la descripción, particularmente las página 63-81 y los ejemplos en la presente solicitud no sugieren el uso de piperidina o piridina, ni mucho menos que se requiera la base. De manera similar , D2 describe que después de que se prepara el aldol se pude utilizar ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico para la reacción de deshidratación con el fin de producir la vinil cetona. En ninguna parte de la especificación se sugirió que se deba agregar ácido para la condensación del aldol.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

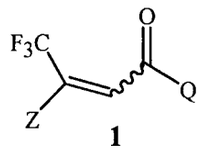
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 14 reivindicaciones
- Recibo de pago correspondiente a reivindicaciones adicionales
- Formulario único divisional A, recibo de pago divisional y memoria descriptiva junto con el pliego reivindicatorio.
- Formulario único divisional b, recibo de pago divisional y memoria descriptiva junto con el pliego reivindicatorio.

BOGMGT/BOGDMS-#1483919-V1-P2010_000062-0720.DOC

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD NO. 10.123.465

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**



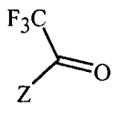
1

caracterizado porque

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

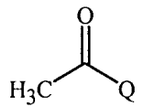
Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

el método comprende destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la Fórmula **3**



3

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

caracterizado porque M es Ca, Sr o Ba, carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

4a

caracterizado porque M^1 es Li, Na o K, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; en donde el agua se

destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base comprende un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla comprende, además, un solvente polar aprótico.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque M es Ca.

4. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el solvente polar aprótico comprende *N,N*-dimetilformamida.

5. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende éter metílico de *tert*-butilo.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base comprende un carbonato de metales alcalinos de la Fórmula **4a**.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque M^1 es K.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base comprende 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, caracterizado además porque el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende acetonitrilo.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2;

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, haloalquiltio de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6, dialquilamino de C_2-C_6, -CN o $-NO_2$;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_3-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, halocicloalquilo de C_3-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, alquilcarbonilo de C_2-C_7, haloalquilcarbonilo de

C_2-C_7, haloalquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, haloalquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, haloalquilsulfonilo de C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, halocicloalquilo de C_3-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, haloalquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, haloalquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, haloalquilsulfonilo de C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilcicloalquilo de C_4-C_7, cicloalquilalquilo de C_4-C_7, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilcicloalquilo de C_4-

C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6, dialquilamino de C_2-C_8, cicloalquilamino de C_3-C_6, alquilcarbonilo de C_2-C_7, alcoxicarbonilo de C_2-C_7, alquilaminocarbonilo de C_2-C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9, haloalquilcarbonilo de C_2-C_7, haloalcoxicarbonilo de C_2-C_7, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9, -OH, $-NH_2$, -CN o $-NO_2$; o Q^1;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, haloalquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, haloalquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de

C_1-C_6, haloalquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6, dialquilamino de C_2-C_6, alquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, -OH, $-NH_2$, -C(=O)OH, -CN o $-NO_2$;

cada Q^1 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, halocicloalquilo de C_3-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, haloalquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, haloalquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, haloalquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6, dialquilamino de C_2-C_6, -CN, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ y $-C(=O)OR^{10}$;

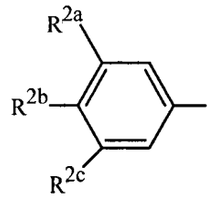
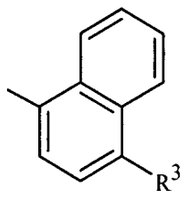
cada R^9 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilcicloalquilo de C_4-C_7, cicloalquilalquilo de C_4-C_7, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7;

cada R^{10} es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilcicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7;

cada R^{11} es independientemente H; o alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilcicloalquilo de C_4-C_7, cicloalquilalquilo de C_4-C_7, alquilcarbonilo de C_2-C_7, alcoxicarbonilo de C_2-C_7, alquilsulfonilo de C_1-C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1-C_6; y

cada W es independientemente O o S.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1-C_2 o haloalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7; y

R^5 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilaminocarbonilo de C_2-C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9; y

R^{5a} es alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1-C_2 y fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1-C_3.

12. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2; y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1-C_6, fluoroalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, fluoroalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6 o fluoroalquiltio de C_1-C_6;

que además comprende preparar el compuesto de la Fórmula **2** mediante

(1) con la formación de una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

5

caracterizado además porque X es Cl, Br o I,

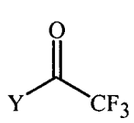
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

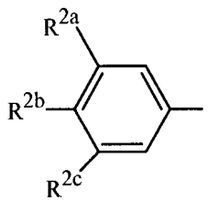
caracterizado además porque

Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1-C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1-C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque Z es



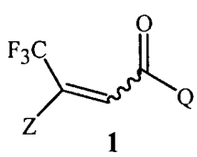
;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1-C_2 o fluoroalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

14. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**



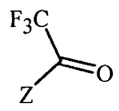
1

caracterizado porque

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

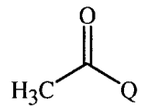
Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

el método comprende destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la Fórmula **3**



3

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

caracterizado porque M es Ca, Sr o Ba, carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

4a

caracterizado porque M^1 es Li, Na o K, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno,

y un solvente seleccionado del grupo que consiste de: una mezcla de solvente aprótico polar y un solvente aprótico capaz de formar un azeótropo de bajo punto

de ebullición con agua; y acetonitrilo; en donde el agua se destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [X] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898	Wilmington
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	63415000

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez Alvaro	79.143.366	20.281
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Av. 82 No. 10 62 Piso 5	1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898	Wilmignton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	63415000

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. 10.123.465	Expediente No.
De:	No. de divisionales 2	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No _____ **Fecha** DD MM AA

6. Anexos

x	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
x	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
x	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
x	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Alvaro Correa Ordoñez
Nombre y apellidos

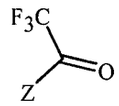
Firma

79.143.366
C.C.

20.261
Tarjeta Profesional

REIVINDICACIONES DIVISIONAL A de la solicitud 10.123.465

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**



2

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2; y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1-C_6, fluoroalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, fluoroalcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6 o fluoroalquiltio de C_1-C_6;

el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

Z–X

5

caracterizado porque X es I,

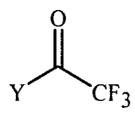
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

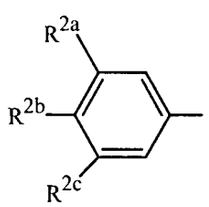
caracterizado porque

Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1-C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1-C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es



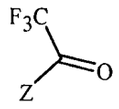
;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1-C_2 o fluoroalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

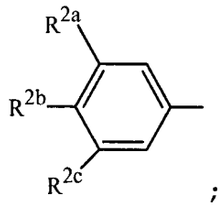
3. Un compuesto de la Fórmula **2**



2

caracterizado porque

Z es



;

R^{2a} es CF_3; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste de

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona; y

1-[3-bromo-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona.

5. Un compuesto que es 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [X] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898	Wilmington
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	63415000

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez Alvaro	79.143.366	20.281
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Av. 82 No. 10 62 Piso 5	1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898	Wilmignton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	63415000

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. **10.123.465**	Expediente No.
De:	No. de divisionales 2	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No _____ **Fecha** DD MM AA

6. Anexos

x	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
x	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
x	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
x	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Alvaro Correa Ordoñez
Nombre y apellidos

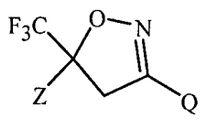
Firma

79.143.366
C.C.

20.281
Tarjeta Profesional

REIVINDICACIONES DIVISIONAL B de la solicitud 10.123.465

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



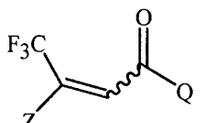
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

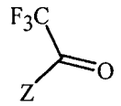
con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



1

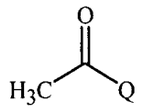
en donde dicho compuesto de formula 1 se prepara por el siguiente método:

destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la Fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

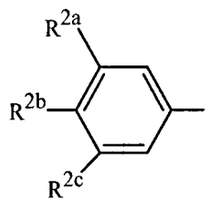
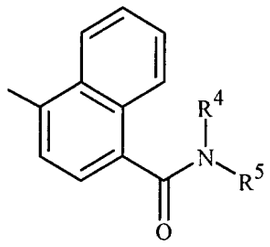
4a

caracterizado porque M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno,

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; en donde el agua se destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1-C_2 o haloalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

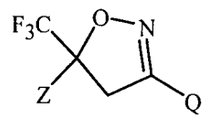
R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7; y

R^5 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilaminocarbonilo

de C_2-C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9.

3. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



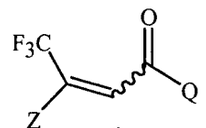
7

donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

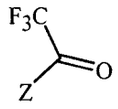
con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



1

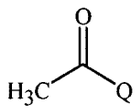
caracterizado por utilizar como dicho compuesto de la Fórmula **1** un compuesto de la Fórmula **1** preparado por el siguiente método:

destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la Fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$M(OH)_2$

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$(M^I)_2CO_3$

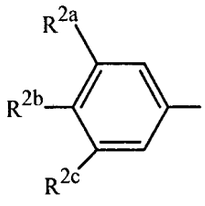
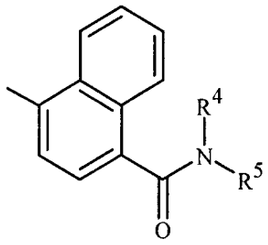
4a

en donde M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno,

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; en donde el agua se destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1-C_2 o haloalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7; y

R^5 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente

seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, alquilsulfinilo de C_1-C_6, alquilsulfonilo de C_1-C_6, alquilaminocarbonilo de C_2-C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9.

FC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____ / 04 / 2 / AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7	10-123405. 9		
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	**Otro**

Observaciones:

FOLIADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0026665

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2013 - 07:55:41

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557939340	15/03/2013	99.857.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-123465- -00006-0000

Fecha: 2013-04-24 16:42:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0026666

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2013 - 07:55:41

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557939340	15/03/2013	99.857.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-123465- -00006-0000
Fecha: 2013-04-24 16:42:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

40.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0026462

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2013 - 07:55:41

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557939340	15/03/2013	99.857.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA	124.000.00	124.000.00
				$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-123465- -00006-0000
Fecha: 2013-04-24 16:42:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

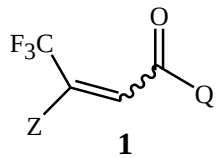
METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con un método para preparar chalconas de 3-trifluorometilo e intermedios de trifluoroacetilo. La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos de trifluoroacetilo y halo útiles como materias primas e intermedios para el método mencionado anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**



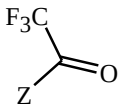
1

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

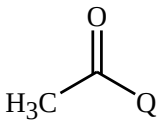
Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

que comprende agua destilada de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

4a

en donde M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**, en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido; el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

5

en donde X es Cl, Br o I,

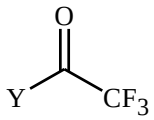
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o

R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**, en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2; y cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6; el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

Z–X

5

en donde X es I,

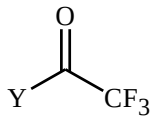
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner la mezcla de reacción en contacto con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

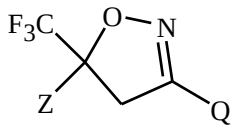
Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-.

La presente invención también se relaciona con el método descrito anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula **1** de un compuesto de la Fórmula **2** y un compuesto de la Fórmula **3**, en donde el método se caracteriza, además, por la preparación del compuesto de la Fórmula **2** de los compuestos de las Fórmulas **5** y **6**, mediante el método descrito anteriormente.

La presente invención también se relaciona con un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**. El método se caracteriza porque (a) el compuesto de la Fórmula **1** se prepara mediante el método descrito anteriormente, o (b) se usa un compuesto de la Fórmula **1** preparado mediante el método descrito anteriormente como el compuesto de la Fórmula 1.

La presente invención se relaciona, además, con compuestos novedosos de las Fórmulas **2** y **5**, útiles como materias primas para los métodos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se usa en la presente descripción, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, “contiene” o “que contiene”, o cualquier otra variante de éstos, pretenden abarcar una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, una mezcla, 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, mezcla, proceso, método, 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 (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 cantidad de instancias (es decir, incidencias) del elemento o componente. Por consiguiente, “un(a)” o “unos(as)” deben interpretarse para incluir uno o por lo menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente

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

En las menciones anteriores, el término “alquilo”, usado solo o en palabras compuestas, tales como “alquiltio” o “haloalquilo”, incluye alquilos de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

“Alcoxi” incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. “Alquiltio” incluye porciones alquiltio de cadena lineal o ramificada, tales como metiltio, etiltio y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. “Alquilsulfinilo” incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Los ejemplos de “alquilsulfinilo” incluyen $CH_3S(O)$-, $CH_3CH_2S(O)$-, $CH_3CH_2CH_2S(O)$-, $(CH_3)_2CHS(O)$- y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Los ejemplos de “alquilsulfonilo” incluyen $CH_3S(O)_2$-, $CH_3CH_2S(O)_2$-, $CH_3CH_2CH_2S(O)_2$-, $(CH_3)_2CHS(O)_2$- y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. El “alquilamino”, “dialquilamino” y similares se definen análogamente a los ejemplos anteriores.

“Cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “alquilcicloalquilo” indica una sustitución alquilo en una

porción cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, *i*-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" indica una sustitución cicloalquilo en una porción alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otras porciones cicloalquilo enlazadas a grupos alquilo de cadena recta o ramificada.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas, tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno", el alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. De manera similar, "fluoroalquilo" se refiere a que el alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de flúor. Los ejemplos de "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halógeno" incluyen F_3C-, $ClCH_2$-, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2-. Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "haloalquilsulfinilo", "haloalquilsulfonilo" y similares se definen análogamente al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O-, CCl_3CH_2O-, $HCF_2CH_2CH_2O$- y CF_3CH_2O-. Los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl_3S-, CF_3S-, CCl_3CH_2S-

y $ClCH_2CH_2CH_2S$-. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $CF_3S(O)$-, $CCl_3S(O)$-, $CF_3CH_2S(O)$- y $CF_3CF_2S(O)$-. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)_2$-, $CCl_3S(O)_2$-, $CF_3CH_2S(O)_2$- y $CF_3CF_2S(O)_2$-. El término "halodialquilamino" indica dialquilamino, en donde por lo menos uno de los componentes amino se sustituye con por lo menos un halógeno. Los ejemplos de "halodialquilamino" incluyen $CH_2ClCH_2N(CH_3)$- y $(CF_3CH_2)_2N$-.

"Alquilcarbonilo" indica porciones alquilo de cadena recta o ramificada enlazadas a una porción C(=O). Algunos ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $CH_3C(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2C(=O)$- y $(CH_3)_2CHC(=O)$-. Algunos ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)$-, $CH_3CH_2OC(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$-, $(CH_3)_2CHOC(=O)$- y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxicarbonilo.

En la presente descripción y reivindicaciones, los radicales "SO_2" y "$S(O)_2$" se refieren a sulfonilo, "-CN" se refiere a ciano, "$-NO_2$" se refiere a nitro y "-OH" se refiere a hidroxi.

La cantidad total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica con el prefijo "C_i-C_j", en donde i y j son números de 1 a 9. Por ejemplo, alquilsulfonilo de C_1-C_4 indica de metilsulfonilo a butilsulfonilo, que incluye posibles isómeros. Alcoxicarbonilo de C_2 indica $CH_3OC(O)$-; alcoxicarbonilo de C_3 indica $CH_3CH_2C(O)$-; y alcoxicarbonilo de C_4 incluye $(CH_3)_2CHC(O)$- y $CH_3CH_2CH_2C(O)$-.

Cuando un compuesto se sustituye con un sustituyente que comprende un subíndice que indica que la cantidad de sustituyentes puede exceder 1, los sustituyentes (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, para $(R^v)_r$ en U-1 de la Exhibición 1, r es 1, 2, 3, 4 ó 5. Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno (por ejemplo, $-NR^4R^5$ en la definición de R^3, en donde R^4 o R^5 puede ser hidrógeno en la Modalidad 2), entonces cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que es equivalente al grupo que no se sustituye. Cuando se indica que un grupo variable está opcionalmente unido a una posición, por ejemplo, $(R^v)_r$ en U-41 de la Exhibición 1, en donde r puede ser 0, entonces en esa posición puede haber hidrógeno aun cuando no se haya indicado en la definición del grupo variable. Cuando se dice que una o más posiciones en un grupo “no están sustituidas” o son “no sustituidas”, entonces los átomos de hidrógeno están unidos para ocupar cualquier valencia libre.

Los términos “anillo heterocíclico” o “heterociclo” indican un anillo o sistema de anillos en el cual por lo menos un átomo que forma la cadena principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente, un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. El

término “miembro del anillo” se refiere a un átomo u otra porción (por ejemplo, C(=O), C(=S), S(O) o $S(O)_2$) que forma la cadena principal de un anillo. A menos que se indique de otra manera, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcial o completamente insaturado, además, un anillo heterocíclico insaturado puede ser parcial o completamente insaturado. Por lo tanto, la mención de “anillo heterocíclico” sin indicar si es saturado o insaturado es sinónima de la mención de “anillo heterocíclico saturado o insaturado”. Cuando un anillo heterocíclico insaturado cumple con la regla de Hückel, entonces el anillo también se denomina “anillo heteroaromático” o “anillo heterocíclico aromático”. “Aromático” indica que cada uno de los átomos del anillo se encuentra prácticamente en el mismo plano y tiene un *orbital-p* perpendicular al plano del anillo y que los electrones π (4n + 2), en donde n es un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir la regla de Hückel. A menos que se indique de otra manera, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillos pueden estar unidos mediante cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un hidrógeno en el carbono o nitrógeno.

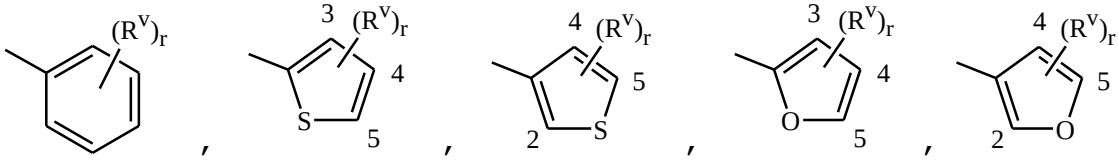
El término “opcionalmente sustituido”, en relación con fenilo o 1-naftalenilo en las definiciones de Z y Q, se refiere

a grupos que son no substituidos o que tienen por lo menos un sustituyente que no es hidrógeno. Como Z y Q se encuentran en la periferia de las porciones de las moléculas que experimentan la reacción en los métodos presentes, una amplia variedad tanto de cantidades como de tipos de sustituyentes es compatible con los presentes métodos. Como se usa en la presente descripción se debe aplicar las siguientes definiciones, a menos que se indique de otra manera. El término “opcionalmente sustituido” se usa indistintamente con la frase “sustituido o no sustituido” o con el término “(no) sustituido”. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

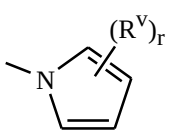
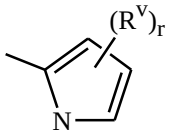
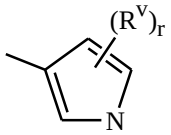
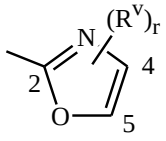
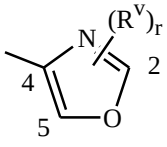
Cuando R^3 o Q^1 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, puede estar unido al resto de la Fórmula **1** mediante cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno, a menos que se describa de otra manera. Como se indica en la Modalidad 1B, R^3 o Q^1 puede ser (entre otros) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 1B. Un ejemplo de fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes es el anillo que se ilustra como U-1 en la Exhibición 1, en donde R^v es tal como se define en la Modalidad 1B para R^3 o Q^1 y r es un entero de 0 a 5.

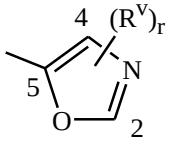
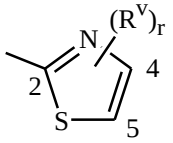
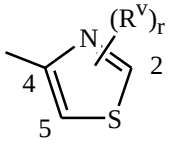
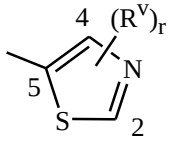
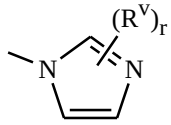
Como se indicó anteriormente, R^3 o Q^1 puede ser (entre otros) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 2. Los ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyen los anillos U-2 a U-61 que se ilustran en la Exhibición 1, en donde R^v es cualquier sustituyente, tal como se define en la Modalidad 2 para R^3 o Q^1 y r es un entero de 0 a 4 limitado por la cantidad de posiciones disponibles en cada grupo U. Dado que U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 y U-43 tienen solamente una posición disponible, en estos grupos U r está limitado a los enteros 0 ó 1, y r es 0 significa que el grupo U no está sustituido y que un hidrógeno está presente en la posición indicada por $(R^v)_r$.

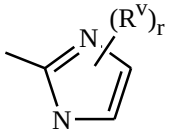
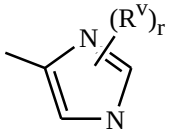
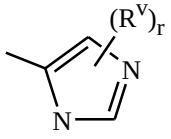
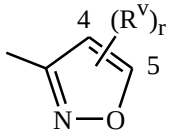
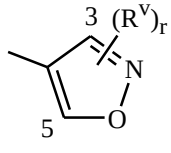
Exhibición 1

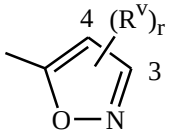
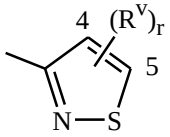
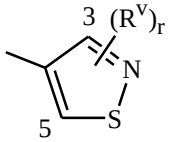
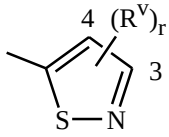
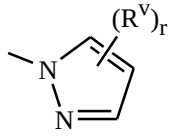


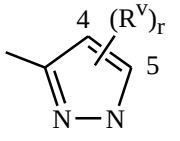
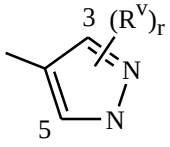
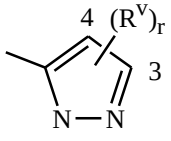
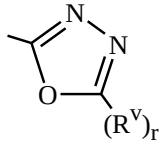
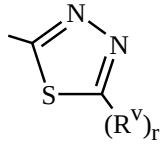
U-1 , U-2 , U-3 , U-4 , U-5 ,

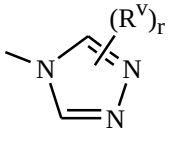
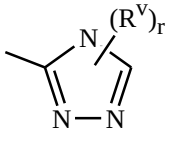
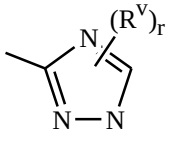
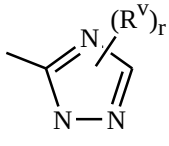
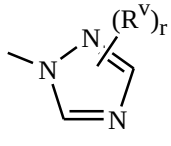

U-6 ,

U-7 ,

U-8 ,

U-9 ,

U-10 ,

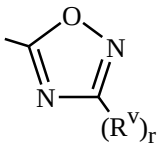
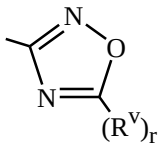
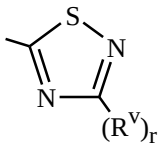
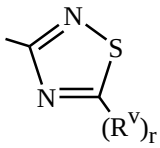
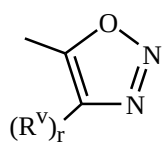

U-11 ,

U-12 ,

U-13 ,

U-14 ,

U-15 ,

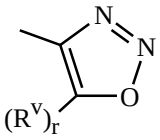
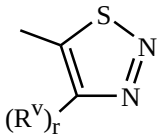
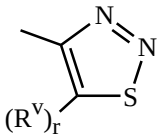
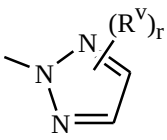
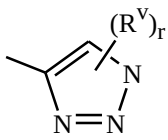

U-16 ,

U-17 ,

U-18 ,

U-19 ,

U-20 ,

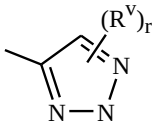
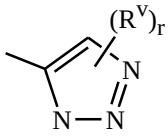
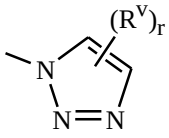
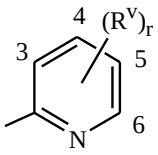
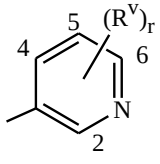

U-21 ,

U-22 ,

U-23 ,

U-24 ,

U-25 ,

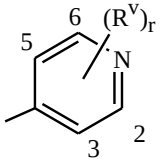
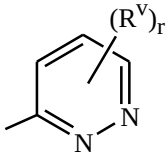
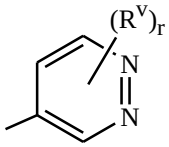
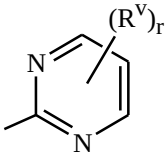
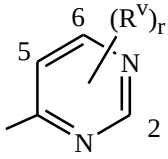

U-26 ,

U-27 ,

U-28 ,

U-29 ,

U-30 ,

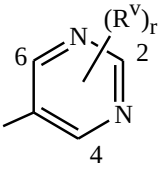
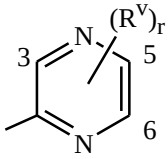
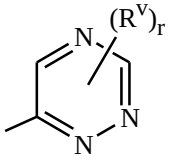
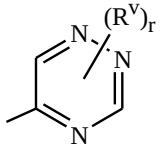
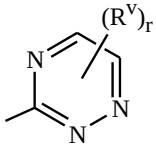

U-31 ,

U-32 ,

U-33 ,

U-34 ,

U-35 ,


U-36 ,

U-37 ,

U-38 ,

U-39 ,

U-40 ,

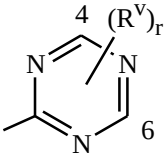

U-41 ,

U-42 ,

U-43 ,

U-44 ,

U-45 ,


U-46 ,

U-47 ,

U-48 ,

U-49 ,

U-50 ,


U-51 ,

U-52 ,

U-53 ,

U-54 ,

U-55 ,


U-56 ,

U-57 ,

U-58 ,

U-59 ,

U-60

y

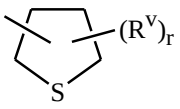

U-61 .

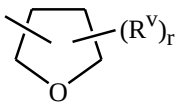
Nótese que cuando R^3 o Q^1 es un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 2 para R^3 o Q^1, uno o dos miembros del anillo de carbono del heterociclo pueden estar, opcionalmente, en la forma oxidada de una porción carbonilo.

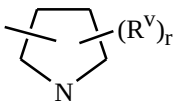
Algunos ejemplos de un anillo heterocíclico saturado o no aromático insaturado de 5 ó 6 miembros incluyen los anillos G-1 a G-35 como se ilustran en la Exhibición 2. Debe mencionarse que cuando el punto de unión en el grupo G se ilustra como un punto flotante, el grupo G puede unirse al resto de la Fórmula **1** a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo G mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes opcionales que corresponden a R^v se pueden unir a cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Para estos anillos G, r es, generalmente, un entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo G.

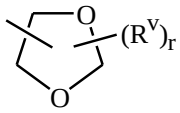
Note que cuando R^3 o Q^1 comprende un anillo seleccionado de G-28 a G-35, G^2 se selecciona de O, S o N. Note que cuando G^2 es N, el átomo de nitrógeno puede completar su valencia por medio de sustitución, ya sea con H o con los otros sustituyentes que corresponden a R^v, tal como se define en la Modalidad 1B.

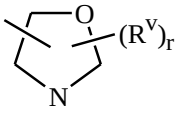
Exhibición 2

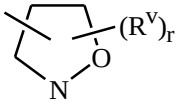

G-1 ,

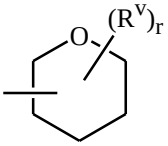

G-2 ,

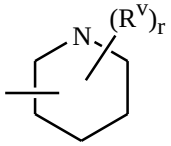

G-3 ,

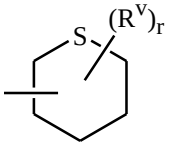

G-4 ,

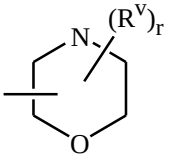

G-5 ,

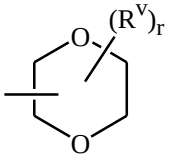

G-6 ,

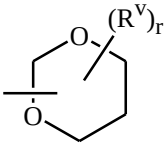

G-7 ,

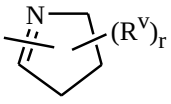

G-8 ,

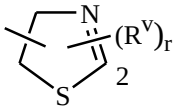

G-9 ,

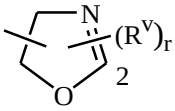

G-10 ,

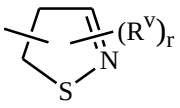

G-11 ,

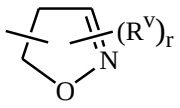

G-12 ,

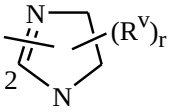

G-13 ,

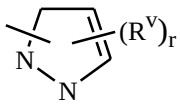

G-14 ,

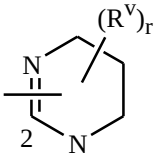

G-15 ,

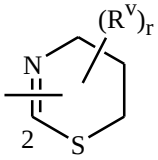

G-16 ,

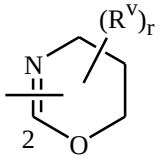

G-17 ,

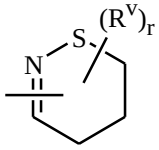

G-18 ,

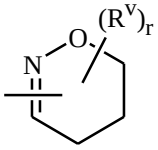

G-19 ,

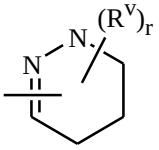

G-20 ,

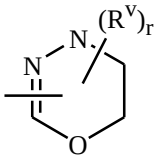

G-21 ,

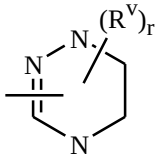

G-22 ,

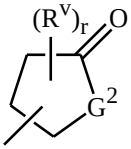

G-23 ,

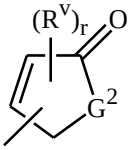

G-24 ,

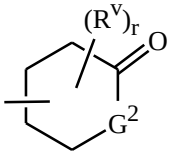

G-25 ,

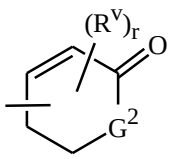

G-26 ,

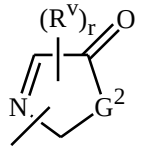

G-27 ,

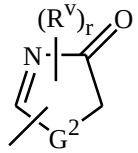

G-28 ,

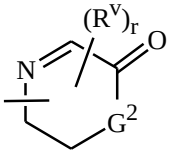

G-29 ,

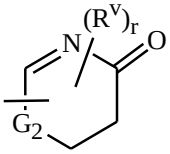

G-30 ,



,


,


,


y


.

G-31 G-32 G-33 G-34 G-35

Debe mencionarse que cuando R^V es H y está unido a un átomo, se considera que ese átomo no está sustituido. Los átomos de nitrógeno que requieren sustitución para completar su valencia están sustituidos con H o R^V. Debe mencionarse que cuando el punto de unión entre $(R^V)_r$ y el grupo U se ilustra como un punto flotante, $(R^V)_r$ puede estar unido a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible del grupo U. Debe mencionarse que cuando el punto de unión en el grupo U se ilustra como un punto flotante, el grupo U puede unirse al resto de la Fórmula **1** a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo U mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Debe mencionarse que algunos grupos U pueden sustituirse solamente con menos de 4 grupos R^V (por ejemplo, U-2 a U-5, U-7 a U-48 y U-52 a U-61).

En la técnica se conoce una amplia variedad de métodos de síntesis para facilitar la preparación de anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos; Para revisiones más extensas, véase la colección de ocho volúmenes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees, editores en jefe, Pergamon Press, Oxford, 1984 y la

serie de doce volúmenes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, editores en jefe, Pergamon Press, Oxford, 1996.

En algunos casos en la presente descripción las relaciones se indican en una sola cifra, que se relaciona con el número 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4: 1.

En el contexto de la presente invención "decantador" se refiere a un dispositivo con la capacidad de eliminar por separado una fase líquida superior (es decir, menos densa) y/o una fase líquida inferior (es decir, más densa) de un líquido (por ejemplo, condensado azeotrópico) que comprende dos fases líquidas. Una trampa de Dean-Stark es un ejemplo de un tipo de decantador.

Las modalidades de la presente invención incluyen:

Modalidad 1. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1** que comprende agua destilada de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad 1A. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad 1B. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base comprende un carbonato de metales alcalinos de la Fórmula **4a**.

Modalidad 1C. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base comprende 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos.

Modalidad 1D. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1.

Modalidad 1E. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1A.

Modalidad 1F. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1B.

Modalidad 1G. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1C.

Modalidad 2. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 1G, en donde

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, haloalquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, haloalquinilo de C_3–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6

miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6,

alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_8, cicloalquilamino de C_3–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalcoxicarbonilo de C_2–C_7, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, -OH, $-NH_2$, -CN o $-NO_2$; o Q^1;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_4, alcoxicarbonilo de C_2–C_4, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_7, -OH, $-NH_2$, -C(=O)OH, -CN o $-NO_2$;

cada Q^1 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ y $-C(=O)OR^{10}$;

cada R^9 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^{10} es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7;

cada R^{11} es independientemente H; o alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilsulfonilo de C_1–C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1–C_6; y

cada W es independientemente O o S.

Modalidad 2A. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde Q es fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad 2B. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde Q es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad 2C. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, $-C(W)N(R^4)R^5$, $-C(W)OR^5$ o -CN; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, -CN, $-C(W)N(R^4)R^5$ y $-C(O)OR^5$.

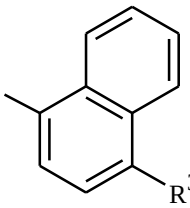
Modalidad 2D. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^4 es independientemente H o alquilo de C_1–C_6.

Modalidad 2E. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

Modalidad 2F. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9 o -CN; o Q^1.

Modalidad 2G. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada Q^1 es independientemente un anillo piridinilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro halógenos.

Modalidad 2H. El método de conformidad con la Modalidad 2B, en donde

Q es  ; y

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^5$.

Modalidad 2I. El método de conformidad con la Modalidad 2H, en donde

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7.

Modalidad 2J. El método de conformidad con la Modalidad 2I, en donde R^4 es H.

Modalidad 2K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2J, en donde

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9; y

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6 o alquinilo de C_2–C_6, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1–C_2 y fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1–C_3.

Modalidad 2L. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2K, en donde

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con fenilo.

Modalidad 2M. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2L, en donde

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$.

Modalidad 2N. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2J, en donde

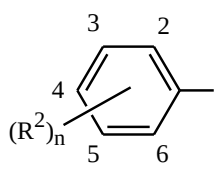
R^3 es $C(O)OR^5$.

Modalidad 2O. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2K a 2L, en donde

R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

Modalidad 3. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 2O, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN o $-NO_2$.

Modalidad 3A. El método de conformidad con la Modalidad 3, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo fenilo.

Modalidad 3B. El método de conformidad con la Modalidad 3 ó 3A, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

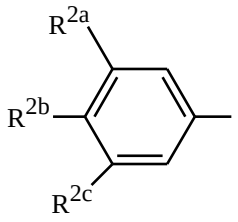
Modalidad 3C. El método de conformidad con la Modalidad 3 ó 3A, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6 o -CN.

Modalidad 3D. El método de conformidad con la Modalidad 3C, en donde cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 3E. El método de conformidad con la Modalidad 3D, en donde cada R^2 es independientemente halógeno o CF_3.

Modalidad 3F. El método de conformidad con la Modalidad 3E, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl o CF_3.

Modalidad 3G. El método de conformidad con la Modalidad 3A, en donde Z es



;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2; R^{2b} es H, halógeno o ciano; y R^{2c} es H, halógeno o CF_3.

Modalidad 3H. El método de conformidad con la Modalidad 3G, en donde R^{2a} es CF_3 o halógeno; y R^{2c} es H, CF_3 o halógeno.

Modalidad 3I. El método de conformidad con la Modalidad 3H, en donde R^{2a} es CF_3.

Modalidad 3J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3G a 3I, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 3K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3G a 3J, en donde R^{2c} es CF_3 o halógeno.

Modalidad 3L. El método de conformidad con la Modalidad 3K, en donde R^{2c} es CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 3M. El método de conformidad con la Modalidad 3L, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 3N. El método de conformidad con la Modalidad 3L, en donde R^{2c} es CF_3, Cl o Br.

Modalidad 3O. El método de conformidad con la Modalidad 3N, en donde R^{2c} es Cl o Br.

Modalidad 3P. El método de conformidad con la Modalidad 3O, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Modalidad 3Q. El método de conformidad con la Modalidad 3O, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

Modalidad 4. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5** al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con (a) metal magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo; y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**.

Modalidad 4A. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 2O y 3 a 3Q que también se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **2** mediante el método de conformidad con la Modalidad 4.

Modalidad 4B. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl o I.

Modalidad 4C. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Br o I.

Modalidad 4D. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl o Br.

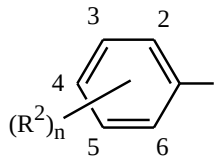
Modalidad 4E. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl.

Modalidad 4F. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Br.

Modalidad 4G. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es I.

Modalidad 4H. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4 a 4G, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6;

siempre y cuando X sea Cl, cada R^2 es independientemente F, Cl, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad 4I. El método de conformidad con la Modalidad 4H, en donde cuando X es Br, cada R^2 es independientemente F, Cl, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6; y cuando X es Cl, cada R^2 es independientemente F, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad 4J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3, 4H y 4I, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos en las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo fenilo.

Modalidad 4K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4H, 4I y 4J, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6 o fluoroalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 4L. El método de conformidad con la Modalidad 4K, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o fluoroalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 4M. El método de conformidad con la Modalidad 4L, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4N. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4H a 4M, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos a las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo.

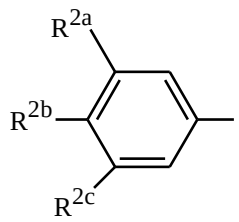
Modalidad 4O. El método de conformidad con la Modalidad 4N, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4P. El método de conformidad con la Modalidad 4O, en donde por lo menos un R^2 es CF_3.

Modalidad 4Q. El método de conformidad con la Modalidad 4P, en donde un R^2 es CF_3 y el otro R^2 es Cl o Br.

Modalidad 4R. El método de conformidad con la Modalidad 4Q, en donde un R^2 es CF_3 y el otro R^2 es Cl.

Modalidad 4S. El método de conformidad con la Modalidad 3A o 3H, en donde Z es



;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2; R^{2b} es H, F, Cl o Br; y R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4T. El método de conformidad con la Modalidad 4S, en donde R^{2a} es CF_3, F, Cl o Br; y R^{2c} es H, CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 4U. El método de conformidad con la Modalidad 4T, en donde R^{2a} es CF_3.

Modalidad 4V. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4U, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 4W. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4V, en donde R^{2c} es CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 4X. El método de conformidad con la Modalidad 4W, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 4Y. El método de conformidad con la Modalidad 4W, en donde R^{2c} es CF_3, Cl o Br.

Modalidad 4Z. El método de conformidad con la Modalidad 4Y, en donde R^{2c} es Cl o Br.

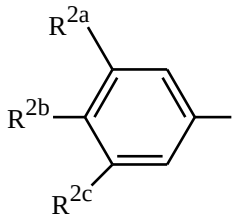
Modalidad 4ZA. El método de conformidad con la Modalidad 4Z, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Modalidad 4ZB. El método de conformidad con la Modalidad 4Z, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

Modalidad 4ZC. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4ZB, en donde X es I.

Modalidad 5. Un compuesto de la Fórmula **2** como se describe en la Breve descripción de la invención, en donde

Z es



;

R^{2a} es CF_3; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno.

Modalidad 5A. Un compuesto de la Modalidad 5, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 5B. Un compuesto de la Modalidad 5 ó 5A, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 5C. Un compuesto de la Modalidad 5B, en donde R^{2c} es Cl o Br.

Modalidad 5D. Un compuesto de la Modalidad 5C seleccionado del grupo que consiste de:

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona; y

1-[3-bromo-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona.

Modalidad 5E. Un compuesto de la Fórmula **5** como se describe en la Breve descripción de la invención, que es 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno.

Modalidad 6. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde M es Ca (es decir, el hidróxido de metales alcalinotérreos es hidróxido cálcico).

Modalidad 6A. El método de conformidad con la Modalidad 1A, 1E o 6, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,1.

Modalidad 6A1. El método de conformidad con la Modalidad 6A, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,5.

Modalidad 6B. El método de conformidad con la Modalidad 6A1, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,8.

Modalidad 6C. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1A, 1E o 6 a 6B, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 1.

Modalidad 6D. El método de conformidad con la Modalidad 1B o 1F, en donde M^1 es K (es decir, el carbonato de metales alcalinos es carbonato potásico).

Modalidad 6E. El método de conformidad con la Modalidad 1B, 1F o 6D, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,01.

Modalidad 6F. El método de conformidad con la Modalidad 6E, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,03.

Modalidad 6G. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1B, 1F o 6D a 6F, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 0,2.

Modalidad 6H. El método de conformidad con la Modalidad 1C o 1G, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,01.

Modalidad 6I. El método de conformidad con la Modalidad 6H, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y

el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,03.

Modalidad 6J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1C, 1G, 6H o 6I, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 0,2.

Modalidad 7. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde el solvente polar aprótico comprende una amida o sulfóxido (incluso mezclas de éstos).

Modalidad 7A. El método de conformidad con la Modalidad 7, en donde el solvente polar aprótico comprende uno o más de *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona y sulfóxido de metilo.

Modalidad 7B. El método de conformidad con la Modalidad 7, en donde el solvente polar aprótico comprende una amida.

Modalidad 7C. El método de conformidad con la Modalidad 7B, en donde el solvente polar aprótico comprende uno o más de *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona.

Modalidad 7D. El método de conformidad con la Modalidad 7C, en donde el solvente polar aprótico comprende *N*,*N*-dimetilformamida.

Modalidad 8. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende un éter.

Modalidad 8A. El método de conformidad con la Modalidad 8, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende éter metílico de *tert*-butilo.

Modalidad 8B. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 1B, 1C, 1F, 1G o 6D a 6J, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende acetonitrilo.

Modalidad 8C. El método de conformidad con la Modalidad 8A, en donde el solvente polar aprótico comprende *N*,*N*-dimetilformamida.

Modalidad 8D. El método de conformidad con la Modalidad 8C, en donde el *éter metílico de tert*-butilo y la *N*,*N*-dimetilformamida se encuentran en una relación en peso en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.

Modalidad 9. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 65 °C.

Modalidad 9A. El método de conformidad con la Modalidad 9, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 70 °C.

Modalidad 9B. El método de conformidad con la Modalidad 9A, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 75 °C.

Modalidad 9C. El método de conformidad con la Modalidad 1B, 1C, 1F o 1G, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 65 °C.

Modalidad 9D. El método de conformidad con la Modalidad 9C, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 80 °C.

Modalidad 9E. El método de conformidad con la Modalidad 9D, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 85 °C.

Modalidad 9F. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 9 a 9E, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 110 °C.

Modalidad 9G. El método de conformidad con la Modalidad 9F, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 100 °C.

Modalidad 9H. El método de conformidad con la Modalidad 9G, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 90 °C.

Modalidad 10. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con metal magnesio.

Modalidad 10A. El método de conformidad con la Modalidad 10, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1.

Modalidad 10B. El método de conformidad con la Modalidad 10A, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,02.

Modalidad 10C. El método de conformidad con la Modalidad 10B, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,05.

Modalidad 10D. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 10 a 10C, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2.

Modalidad 10E. El método de conformidad con la Modalidad 10D, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,1.

Modalidad 10F. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con un haluro de alquilmagnesio.

Modalidad 10G. El método de conformidad con la Modalidad 10F, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio de C_1–C_4.

Modalidad 10H. El método de conformidad con la Modalidad 10F o 10G, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio secundario.

Modalidad 10I. El método de conformidad con la Modalidad 10H, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de isopropilmagnesio.

Modalidad 10J. El método de conformidad con la Modalidad 10I, en donde el haluro de alquilmagnesio es cloruro de isopropilmagnesio.

Modalidad 10K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 10F a 10J, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1.

Modalidad 10L. El método de conformidad con la Modalidad 10K, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,05.

Modalidad 10M. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 10F a 10L, en donde la relación

molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2.

Modalidad 10N. El método de conformidad con la Modalidad 10M, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,15.

Modalidad 10O. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **6** es trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo.

Modalidad 11. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el solvente etéreo comprende uno o más de éter etílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano.

Modalidad 11A. El método de conformidad con la Modalidad 11, en donde el solvente etéreo comprende éter etílico o tetrahidrofurano.

Modalidad 11B. El método de conformidad con la Modalidad 11A, en donde el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano.

Modalidad 11C. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4, 4A u 11 a 11B, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con (a) metal magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente de hidrocarburo aromático además del solvente etéreo.

Modalidad 11D. El método de conformidad con la Modalidad 11C, en donde el solvente de hidrocarburo aromático comprende uno o más de benceno, tolueno y xileno.

Modalidad 11E. El método de conformidad con la Modalidad 11D, en donde el solvente de hidrocarburo aromático comprende tolueno.

Las modalidades de la presente invención, que incluyen las modalidades 1–11E anteriores, así como cualquier otra modalidad descrita en la presente descripción, se pueden combinar de cualquier manera y las descripciones de las variables en las modalidades no solamente se relacionan con los métodos descritos anteriormente para preparar los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **7**, sino también con los compuestos iniciales y los compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **7** mediante estos métodos.

Las combinaciones de las modalidades 1–11E se ilustran mediante las siguientes modalidades:

Modalidad A. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende agua destilada de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2;

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN o $-NO_2$;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, haloalquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, haloalquinilo de C_3–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6

miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6,

alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_8, cicloalquilamino de C_3–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalcoxicarbonilo de C_2–C_7, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, -OH, $-NH_2$, -CN o $-NO_2$; o Q^1;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_4, alcoxicarbonilo de C_2–C_4, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_7, -OH, $-NH_2$, -C(=O)OH, -CN o $-NO_2$;

cada Q^1 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ y $-C(=O)OR^{10}$;

cada R^9 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^{10} es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7;

cada R^{11} es independientemente H; o alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilsulfonilo de C_1–C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1–C_6; y

cada W es independientemente O o S.

Modalidad A1. El método de conformidad con la Modalidad A, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad A2. El método de conformidad con la Modalidad A o A1, en donde Q es fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad A3. El método de conformidad con la Modalidad A o A1, en donde Q es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad A4. El método de conformidad con la Modalidad A, A1 o A2, en donde

cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1–C_6;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, $-C(W)N(R^4)R^5$, -

$C(W)OR^5$ o -CN; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, -CN, $-C(W)N(R^4)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

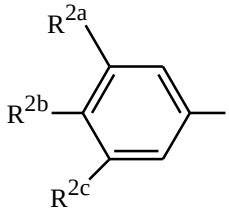
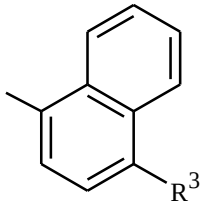
cada R^4 es independientemente H o alquilo de C_1–C_6;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9 o -CN; o Q^1; y

cada Q^1 es independientemente un anillo piridinilo opcionalmente sustituido con hasta 4 halógenos.

Modalidad A5. El método de conformidad con la Modalidad A3, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9; y

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6 o alquinilo de C_2–C_6, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1–C_2 y fenilo opcionalmente

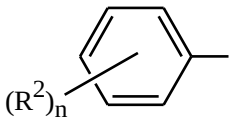
sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1–C_3.

Modalidad A6. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$.

Modalidad A7. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

Modalidad B. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6;

que además comprende preparar el compuesto de la Fórmula **2** de la siguiente manera

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

5

en donde X es Cl, Br o I,

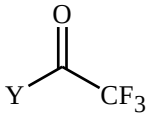
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

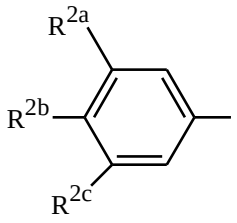
Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

Modalidad B1. El método de conformidad con la Modalidad B, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad B2. El método de conformidad con la Modalidad B o B1, en donde Z es



;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

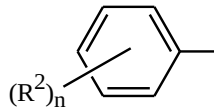
R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad C. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5** al

poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con (a) metal de magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo; y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**, en donde

X es I;

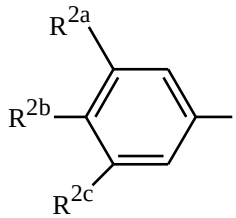
Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad C1. El método de conformidad con la Modalidad C, en donde Z es



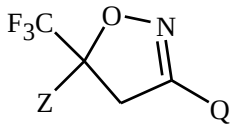
;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad D. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



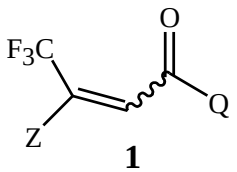
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



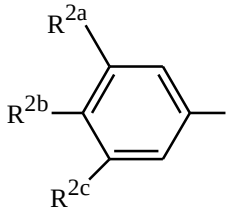
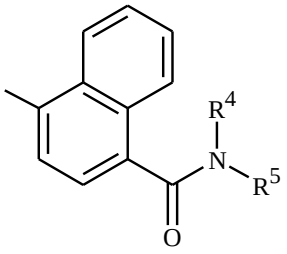
1

caracterizado por: la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el

método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad D1. El método de conformidad con la Modalidad D, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad D2. El método de conformidad con la Modalidad D o D1, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

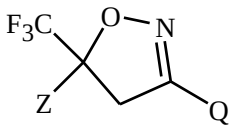
R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi,

alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C1–C6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

Modalidad E. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



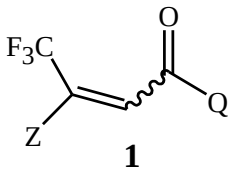
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



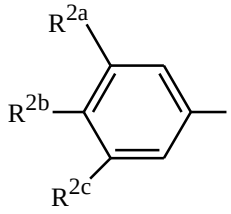
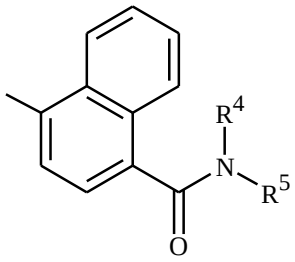
1

caracterizado por: el uso como compuesto de la Fórmula **1** un compuesto de la Fórmula **1** preparado

mediante el método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad E1. El método de conformidad con la Modalidad E, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad E2. El método de conformidad con la Modalidad E o E1, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

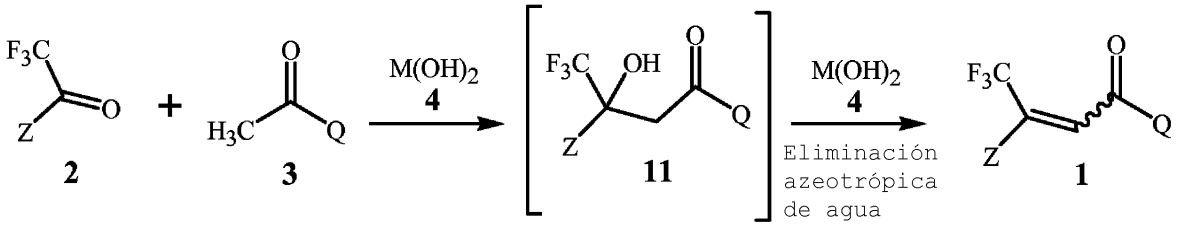
R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

En los siguientes Esquemas 1–10, las definiciones de Z, Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y W en los compuestos de las fórmulas **1** a **7** y **11** a **15** son tal 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 manera. La Fórmula **1a** es un subgrupo de la Fórmula **1**. La Fórmula **5a** es un subgrupo de la Fórmula **5**. Las Fórmulas **7a**, **7b**, **7c**, 7**d**, **7e** y **7f** son subgrupos de la Fórmula **7**. La Fórmula **13a** es un subgrupo de la Fórmula **13**.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1 se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, un hidróxido de metal alcalinotérreo base de la Fórmula **4**, un solvente polar aprótico y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1



en donde M es Ca, Sr o Ba.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, sino que bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y la Fórmula **3**, así como el uso de cantidades equimolares es, típicamente, lo más rentable. Sin embargo, los pequeños excesos molares de uno de los reactivos no perjudican la reacción y si uno de los reactivos es mucho menos costoso o de preparación más accesible, se puede preferir el uso de un ligero exceso (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) para asegurar la conversión completa del reactivo más costoso o de preparación menos accesible.

Se ha descubierto que los hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y los compuestos con la capacidad de formarlos en contacto con agua son

particularmente eficaces en proporcionar una alta producción de compuestos de la Fórmula **1**. Estas bases de hidróxido de metales alcalinotérreos incluyen hidróxidos de calcio, estroncio o bario, de los cuales se prefiere el hidróxido de calcio por su bajo costo. Los hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** se pueden formar in situ de compuestos con la capacidad de formar hidróxidos de metales alcalinotérreos en contacto con agua (que se identifican en la presente como "precursores de hidróxido de metales alcalinotérreos"), tales como hidruros de metales alcalinotérreos. Los precursores de hidróxido de metales alcalinotérreos pueden reaccionar con el agua presente en la mezcla de reacción, incluso con agua formada por la reacción, para formar los hidróxidos de metales alcalinotérreos correspondientes. Se prefiere los hidruros de metales alcalinotérreos como precursores, debido a que su reacción para formar hidróxidos de metales alcalinotérreos remueve el agua formada por la reacción sin destilación. Se prefiere, particularmente, el hidruro cálcico como precursor de hidróxido de metales alcalinotérreos debido a su disponibilidad comercial y su costo relativamente bajo. Aunque el hidruro cálcico es favorable para la eliminación directa del agua, se prefiere la adición de hidróxido cálcico para formar la mezcla de reacción para el método del Esquema

1, en el cual el agua se remueve por destilación azeotrópica, debido a que el hidróxido cálcico no forma gas de hidrógeno y es más fácil de aumentar de forma gradual e intrínsecamente es más seguro de usar que un hidruro metálico de gran escala.

El hidróxido de metales alcalinotérreos se agrega para formar la mezcla de reacción de tal manera que la relación molar entre el hidróxido de metal alcalinotérreo y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentra, típicamente, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 proporciona una rápida velocidad de reacción y alto rendimiento.

En el presente método la mezcla de reacción comprende tanto un solvente polar aprótico como un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua. El solvente polar aprótico puede comprender una mezcla de compuestos de solvente polar aprótico, pero es, típicamente, un único compuesto de solvente polar aprótico. Como se comprende, generalmente, en la técnica, solvente aprótico se refiere a un compuesto líquido que no tiene porciones -OH ni -NH en su estructura molecular. Además, como se entiende, generalmente, en la técnica, solvente polar se refiere a un compuesto líquido con una constante dieléctrica mayor que 15. Para el presente método los solventes polares apróticos de especial

importancia son lo suficientemente polares para ser miscibles con agua en todas las proporciones a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 25 °C). Con la máxima preferencia, el solvente polar aprótico tiene un punto de ebullición mayor que el punto de ebullición del azeótropo de bajo punto de ebullición, de manera que el solvente polar aprótico no se remueva de la mezcla de reacción. Estas propiedades las proporcionan mejor los solventes de amida y sulfóxido, que están disponibles comercialmente a precios relativamente bajos. Solventes de amida se refiere a compuestos solventes que contienen una porción molecular de carboxamida. Los ejemplos comunes de solventes de amida son *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidinona. Los solventes de sulfóxido comprenden una porción molecular de sulfóxido; Los ejemplos comunes incluyen sulfóxido de dimetilo (también denominado sulfóxido de metilo) y sulfolano. Se prefiere más la *N*,*N*-dimetilformamida, debido a que proporciona excelentes resultados, tiene un punto de ebullición sustancialmente mayor que el agua, pero se puede eliminar fácilmente mediante destilación y está disponible comercialmente a un precio relativamente bajo.

En el presente método la inclusión de un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua facilita la eliminación por destilación del agua formada como subproducto. Comúnmente, el solvente

aprótico es un compuesto solvente único, pero también puede ser una mezcla de compuestos solventes (por ejemplo, isómeros de xileno). Azeótropo de bajo punto de ebullición se refiere a un azeótropo con un punto de ebullición menor que el punto de ebullición del agua y que el punto de ebullición del solvente aprótico. Por definición, los azeótropos de bajo punto de ebullición que contienen agua tienen puntos de ebullición normales menores que 100 °C (es decir, el punto de ebullición normal del agua). De este modo, el punto de ebullición del azeótropo de bajo punto de ebullición será sustancialmente menor que los puntos de ebullición de los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **3** y estos compuestos permanecerán en la mezcla de reacción durante la destilación. Como se mencionó anteriormente, preferentemente, el solvente polar aprótico y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición se seleccionan de modo que el solvente polar aprótico tenga un punto de ebullición mayor que el azeótropo para que el solvente polar aprótico no se remueva durante la destilación. Los solventes apróticos que forman azeótropos con agua se conocen bien en la técnica y se ha publicado compendios que enumeran sus puntos de ebullición (véase, por ejemplo, *Azeotropic Data*, número 6 en Advances in Chemistry Series, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, particularmente, las páginas 6–12). Los ejemplos de solventes apróticos adecuados que forman azeótropos de bajo

punto de ebullición con agua incluyen ésteres, tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno y éteres, tales como éter metílico de *tert*-butilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Preferentemente, el azeótropo formado por el solvente aprótico y agua contiene un porcentaje más alto de agua que lo soluble en el solvente aprótico a temperatura ambiente (por ejemplo, 15–35 °C); por lo tanto, facilita la separación de agua a gran escala del azeótropo condensado en una trampa de decantación y recicla el solvente aprótico reducido en agua a la mitad de la columna de destilación. Por lo tanto, los solventes apróticos inmiscibles en agua, tales como acetato de etilo, benceno, tolueno y éter metílico de *tert*-butilo, se prefieren más que el tetrahidrofurano y el 1,4-dioxano, que son miscibles con agua.

Se ha descubierto que el éter metílico de *tert*-butilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El éter metílico de *tert*-butilo forma un azeótropo con agua que alcanza su punto de ebullición a 52,6 °C y que contiene 4 % de agua y 96 % de éter metílico de tert-butilo y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir rápidamente el agua mediante destilación de la mezcla de reacción. Además, el agua es soluble en éter metílico de *tert*-butilo en una proporción de únicamente aproximadamente 1 %. Por lo tanto, en las preparaciones de gran escala en donde la cantidad de éter metílico de *tert*-butilo en la trampa del decantador no es

suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa se separará en una capa superior que comprende éter metílico de *tert*-butilo que contiene únicamente aproximadamente 1 % de agua, que se puede reenviar a la mitad de la columna de destilación y una capa inferior que comprende, predominantemente, agua, la cual se puede eliminar. Además, los puntos de ebullición relativamente bajos del éter metílico de *tert*-butilo y su azeótropo con agua facilitan la selección de una amplia variedad de temperaturas de reacción con el ajuste de la proporción del éter metílico de *tert*-butilo combinado con un solvente polar aprótico que tiene un punto de ebullición mayor que 100 °C, particularmente, mayor que 120 °C (por ejemplo, *N*,*N*-dimetilformamida). Por ejemplo, las mezclas de reacción que comprenden mucho más éter metílico de *tert*-butilo que *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) pueden llegar al punto de ebullición a temperaturas de mezcla no mucho mayores que 55 °C, mientras que una mezcla de reacción que comprende poco éter metílico de *tert*-butilo con relación a DMF puede llegar al punto de ebullición a una temperatura de mezcla mayor que 100 °C. Típicamente, el *éter metílico de tert*-butilo y la N,*N*-dimetilformamida se encuentran en una relación en peso en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.

La reacción del método del Esquema 1 se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente

65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan a puntos de ebullición menores que 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene 1,5 % de agua), que retrasa la eliminación de agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 70 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 75 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

Los compuestos de las Fórmulas **2** y **3**, el hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** (o un precursor, como un hidruro de metales alcalinotérreos), el solvente polar aprótico y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición se pueden combinar en cualquier orden conveniente para formar la mezcla de reacción.

El progreso de la reacción se puede monitorear mediante métodos convencionales, tales como cromatografía de capa fina, HPLC y análisis de alícuotas ^{1}H NMR. Después de terminar la reacción, la mezcla se enfría, típicamente,

hasta temperatura ambiente y el producto se aísla mediante métodos convencionales, tales como filtración, extracción, destilación y cristalización. Por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y otros sólidos se pueden eliminar principalmente mediante filtración. Se puede agregar agua al filtrado, seguido de un ácido fuerte (como ácido clorhídrico) para neutralizar cualquier base restante y ayudar a eliminar los solventes polares, como DMF. La separación de la fase orgánica, el lavado adicional con agua para eliminar los solventes polares, tales como DMF, el secado de los desecantes, tales como sulfato magnésico o tamices moleculares y después la evaporación del solvente dejan el producto, frecuentemente, como un sólido cristalino que se puede recristalizar de solventes, tales como hexanos.

Para las preparaciones en gran escala en las que el secado con desecantes es poco práctico, la fase orgánica separada se puede secar y concentrar al eliminar mediante destilación tanto el agua como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo con agua (posteriormente denominado en la presente “solvente azeotrópico de reacción”). Después, el residuo se puede diluir con un solvente no polar que tenga un punto de ebullición mayor que el solvente azeotrópico de reacción (por ejemplo, fracción de hexanos con una temperatura de ebullición normal de 65–

70 °C cuando el solvente azeotrópico de reacción es *éter metílico de tert*-butilo) y la destilación puede continuar con la eliminación del solvente azeotrópico de reacción residual y, opcionalmente, algo del solvente no polar. Frecuentemente, el enfriamiento de la mezcla que comprende el producto y el solvente no polar causa la cristalización del producto. Alternativamente, el solvente no polar se puede eliminar mediante destilación adicional o evaporación para que abandone el producto.

En vez de aislar el producto, puede ser más conveniente trasladarlo a un solvente útil para una reacción posterior (por ejemplo, el método del Esquema 6). Después de eliminar mediante destilación tanto el agua como el solvente azeotrópico de reacción, el residuo se puede diluir con un solvente útil en la reacción subsiguiente (denominado en la presente “reemplazo del solvente de reacción”). Pequeñas cantidades residuales de solvente azeotrópico de reacción pueden ser aceptables en la reacción subsiguiente. Alternativamente, si el reemplazo del solvente de reacción tiene un punto de ebullición mayor que el solvente azeotrópico de reacción (por ejemplo, el tetrahidrofurano como reemplazo del solvente de reacción cuando el solvente azeotrópico de reacción es éter metílico de *tert*-butilo), el solvente azeotrópico de reacción residual se puede eliminar fácilmente mediante destilación.

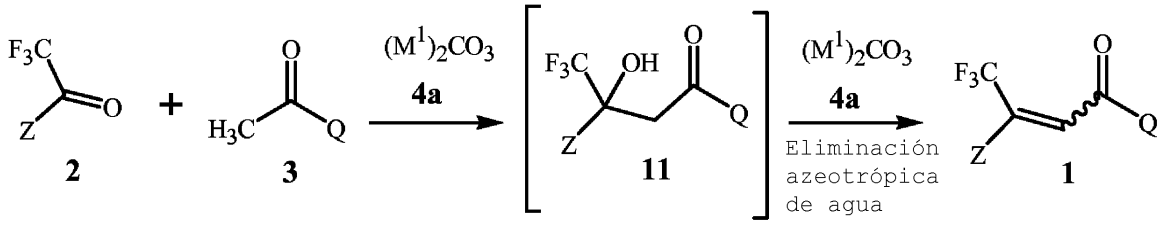
El método del Esquema 1 proporciona, típicamente, el compuesto de la Fórmula **1** como una mezcla de los isómeros geométricos *E* y *Z* (que se indican con una línea ondulada en la Fórmula **1**), en donde puede predominar un isómero. Los métodos de purificación, tales como la recristalización, proporcionan, frecuentemente, productos purificados que contienen principal y exclusivamente un solo isómero geométrico.

En un método alternativo para preparar los compuestos de la Fórmula **1**, los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** se ponen en contacto con un hidruro de metales alcalinotérreos, como el hidruro cálcico, en presencia de un solvente polar aprótico, como DMF sin necesidad de incluir un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua o agua destilada de la mezcla. En este método, el hidruro de metales alcalinotérreos funciona como fuente de base para catalizar la condensación y como agente de secado para eliminar el agua formada como subproducto. Dado que el hidruro de metales alcalinos funciona como el principal agente de secado, la estequiometría requiere una relación molar de por lo menos 0,5 con relación a los compuestos de las Fórmulas **2** y **3**. Típicamente, una relación de aproximadamente 1,3 proporciona una velocidad rápida de reacción y un alto rendimiento de los productos. Los hidruros de metales alcalinotérreos tienen, generalmente, poca solubilidad en solventes inertes a ellos, por lo que el tamaño pequeño de las

partículas mejora la transferencia de la masa, así como la disponibilidad de estos reactivos para reaccionar (por ejemplo, con agua). Aunque, típicamente, se requiere una relación molar de hidruro de metal alcalino y el compuesto de la Fórmula **3** no mayor que aproximadamente 2 para mejores resultados (es decir, alta conversión y rendimiento del producto), un tamaño grande de las partículas de los hidruros de metales alcalinotérreos puede requerir una relación molar del hidruro y el compuesto de la Fórmula **3** mayor que 2 para mejores resultados. Este método se realiza, típicamente, a una temperatura de por lo menos aproximadamente 45 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 55 °C y, típicamente, no mayor que aproximadamente 100 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 80 °C.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1a, se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base de carbonato de metal alcalino de la Fórmula **4a** y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1a



en donde M^1 es Li, Na o K.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, en su lugar y bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y de la Fórmula **3**, tal como se describe para el Esquema 1.

Se ha descubierto que los carbonatos de metal alcalino de la Fórmula **4a** son particularmente eficaces en proporcionar altas producciones de compuestos de la Fórmula **1**. Estas bases de carbonato de metales alcalinos incluyen carbonato de litio, sódico o potásico, de los cuales se prefiere el carbonato potásico debido a su bajo costo.

Se agrega el carbonato de metales alcalinos para formar la mezcla de reacción de tal manera que la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentre, típicamente, en el intervalo de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 proporciona la conversión completa de los compuestos de la Fórmula **3** en compuestos de la Fórmula **1**. El carbonato de metales alcalinos se puede agregar a la mezcla de reacción en pequeñas porciones, de modo que la velocidad de reacción se pueda controlar y la velocidad de generación de agua en el recipiente de reacción pueda coincidir con la velocidad de eliminación de agua mediante la destilación del azeótropo de solvente/agua.

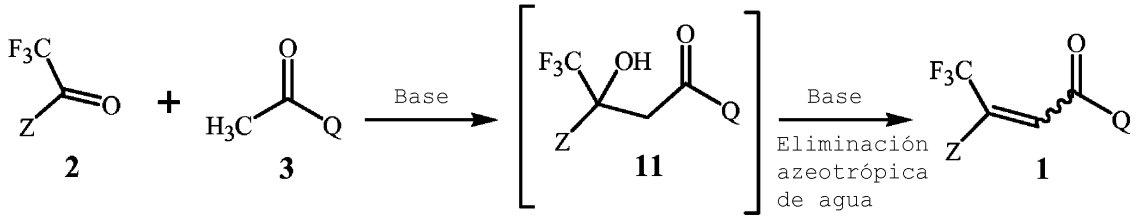
En el método del Esquema 1a, se ha descubierto que el acetonitrilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El acetonitrilo forma un azeótropo de agua que llega a su punto de ebullición a 76,5 °C y que contiene aproximadamente 16,3 % de agua y aproximadamente 83,7 % de acetonitrilo en peso y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir agua rápidamente mediante destilación de la mezcla de reacción.

La reacción del método del Esquema 1a se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. La temperatura de reacción es, típicamente, por lo menos aproximadamente 65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan al punto de ebullición por debajo de 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por

ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene 1,5 % de agua) que retrasa la eliminación del agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 80 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 85 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1b, se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base seleccionada de 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y mezclas de éstos y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1b



en donde la base es 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, en lugar de eso y bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y de la Fórmula **3**, tal como se describe para el Esquema 1.

Se ha descubierto que el 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o la mezclas de éstos son particularmente eficaces en proporcionar altas producciones de compuestos de la Fórmula **1**. Tanto el 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno como el 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno son líquidos a 25 °C. En gran escala (es decir, comercial), se puede agregar líquidos a una mezcla de reacción con más precisión y menos pérdida de material en comparación con los sólidos.

El 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos se agrega para formar la mezcla de reacción, de tal manera que la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentre, típicamente, en el

intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 proporciona una velocidad rápida de reacción y alto rendimiento de productos. El 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una meza de éstos puede agregarse a la mezcla de reacción en pequeñas porciones a fin de controlar la velocidad de reacción y que la velocidad de generación de agua en el vaso de reacción pueda igualar la velocidad de eliminación de agua mediante destilación del azeótropo de solvente/agua.

En el método del Esquema 1b, se ha descubierto que el acetonitrilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El acetonitrilo forma un azeótropo de agua que alcanza su punto de ebullición a 76,5 °C y que contiene 16,3 % de agua y 83,7 % de acetonitrilo en peso y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir agua rápidamente mediante destilación de la mezcla de reacción.

La reacción del método del Esquema 1b se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan al punto de ebullición por debajo de 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene

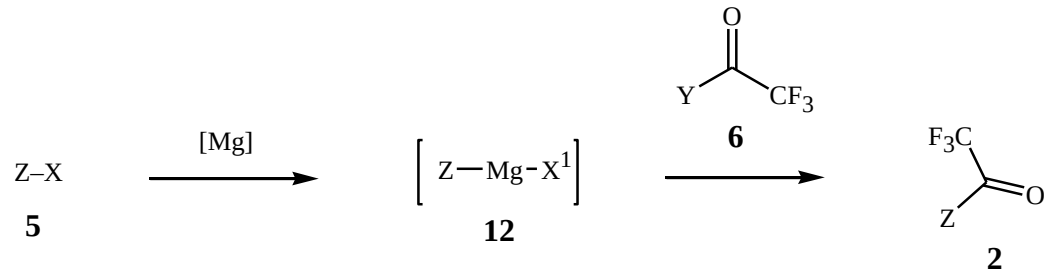
1,5 % de agua), lo que retrasa la eliminación de agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 80 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 85 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

Con respecto a los métodos de los Esquemas 1, 1a y 1b y el método alternativo descrito anteriormente para preparar compuestos de la Fórmula **1**, en sus definiciones más amplias, Z en las fórmulas **1** y **2** es fenilo opcionalmente sustituido y Q en las fórmulas **1** y **3** es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido. Q y Z son adjuntos no directamente involucrados en la condensación y deshidratación del aldol que proveen los compuestos de la Fórmula **1**. Las condiciones de reacción para los presentes métodos son relativamente leves y por lo tanto incluyen una amplia variedad de sustituyentes opcionales en fenilo y 1-naftalenilo. Sólo las funcionalidades más reactivas a las bases de hidróxido son susceptibles a ser afectadas. Por lo tanto, los sustituyentes particulares en las porciones de fenilo y 1-naftalenilo de Q y Z que se describen en las modalidades (por ejemplo, 1 a 1G, 2 a 2O, A a A7) y en

otras secciones de la presente descripción deben considerarse meramente ilustrativos, a medida que el campo de utilidad de los presentes métodos sea más general.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 2, se prepara un compuesto de la Fórmula **2** del compuesto correspondiente de la Fórmula **5** con la formación de un intermedio de reactivo de Grignard (representado como Fórmula **12**) y después se hace reaccionar el reactivo de Grignard con un compuesto de la Fórmula **6**.

Esquema 2



En una modalidad del presente método, un compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con metal magnesio en presencia de un solvente etéreo para formar un reactivo de Grignard. En el contexto de la presente descripción y reivindicaciones, un solvente etéreo contiene uno o más compuestos orgánicos que consisten en átomos seleccionados de hidrógeno, carbono y oxígeno y que tienen por lo menos un enlace éter (es decir, C-O-C) pero sin ninguna otra funcionalidad. Los ejemplos

comunes de éteres incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, pero otros éteres, tales como diglime de butilo (1,1'-[oxibis(2,1-etanodiiloxi)]bisbutano), también se usan para preparar y usar reactivos de Grignard. Típicamente, en esta modalidad el solvente etéreo comprende éter dietílico o tetrahidrofurano. Con mayor frecuencia, el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano. Cuando el reactivo de Grignard se prepara con el uso del metal magnesio, X^1 en el Esquema 2 es el mismo que X si no se agrega otras especies aniónicas a la mezcla de reacción. Para preparar reactivos de Grignard de metal magnesio, el metal se encuentra, típicamente, en la forma de viruta, fragmentos o polvo para proporcionar un área de superficie alta para la reacción. Típicamente, el metal magnesio está en contacto con el compuesto de la Fórmula **5** a una temperatura de por lo menos aproximadamente 0 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 20 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 25 °C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 65 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 40 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 35 °C. Dado que la estequiometría requiere por lo menos cantidades equimolares del metal magnesio con relación al compuesto de la Fórmula **5** para finalizar la conversión, la relación molar del metal magnesio y el

compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,02 y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,05. Aunque los excesos mayores del metal magnesio se pueden usar, éstos no brindan ningún beneficio e incrementan los residuos sólidos. Típicamente, la relación molar del metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,1.

Alternativamente, en otra modalidad del presente método, el reactivo de Grignard se prepara al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con un haluro de alquilmagnesio. Para un ejemplo de este método general para formar reactivos de Grignard, véase J. L. Leazer and R. Cvetovich, *Org. Syn.* **2005**, *82*, 115-119. El haluro de alquilmagnesio es, típicamente, un haluro de alquilmagnesio secundario que es más reactivo que un haluro de alquilmagnesio primario. Típicamente, el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio de C_1-C_4. Es de interés el haluro de alquilmagnesio por ser un haluro de isopropilmagnesio, particularmente, cloruro de isopropilmagnesio. En esta modalidad del presente método, X^1 en el Esquema 2 representa una mezcla de aniones proporcionados por X en el compuesto de la Fórmula **5** y por el haluro del haluro de alquilmagnesio. Por ejemplo, si X es

I y el haluro de alquilmagnesio es cloruro de isopropilmagnesio, entonces X^1 representa una mezcla de Cl y I (presentes como aniones). En esta modalidad, el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con el haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo. Típicamente, el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con el haluro de alquilmagnesio a una temperatura de por lo menos –30 °C, con mayor frecuencia, por lo menos –20 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente –10 °C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 40 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 20 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 10 °C. Típicamente, en esta modalidad, el solvente etéreo comprende éter dietílico, tetrahidrofurano o una mezcla de éstos y, con mayor frecuencia, el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano. Dado que la estequiometría requiere por lo menos cantidades equimolares de haluro de alquilmagnesio con relación al compuesto de la Fórmula **5** para finalizar la conversión, la relación molar del haluro de alquilo de magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,05. Aunque se puede usar excesos mayores de haluro de alquilmagnesio, éstos pueden reaccionar posteriormente con el compuesto de la Fórmula **6** de modo que

se requiera más compuesto de la Fórmula **6** y se produzca más subproducto. Típicamente, la relación molar del haluro de alquilo de magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,15. Sin embargo, se puede preferir cantidades mayores de haluro de alquilmagnesio para compensar las impurezas del agua en el solvente de reacción.

Como se conoce bien en la técnica, los reactivos de Grignard reaccionan muy rápidamente con solventes que contienen grupos hidróxido, incluso agua y, por lo tanto, los solventes para preparar y usar reactivos de Grignard deben contener tan poca agua impura como sea posible, es decir, deben ser anhidros. Además, debido a que los reactivos de Grignard reaccionan con oxígeno, las mezclas de reacción se protegen, preferentemente, del oxígeno, por ejemplo, recubriéndolas con nitrógeno o gas argón.

Para ambas modalidades de este método y, particularmente, la modalidad que forma el reactivo de Grignard con el uso de un haluro de alquilmagnesio, el método se puede realizar en presencia de un solvente de hidrocarburo aromático además del solvente etéreo. El término “solvente de hidrocarburo aromático” en el presente método indica un solvente que comprende uno o más compuestos de hidrocarburo aromático. Los compuestos de hidrocarburo aromático contienen únicamente

átomos de carbono e hidrógeno y para aromaticidad comprenden por lo menos un anillo benceno, el cual se puede sustituir con porciones de hidrocarburo, tales como grupos alquilo. Los solventes de hidrocarburo aromático comprenden, comúnmente, uno o más de benceno, tolueno y xileno (presente, típicamente, como una mezcla de isómeros). El margen de seguridad de la producción de gran escala mejora debido a que los solventes de hidrocarburo aromático llegan a un punto de ebullición más elevado que los solventes etéreos comunes, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, que incluyen los solventes de hidrocarburo aromático en la mezcla de reacción que forman el reactivo de Grignard. La formación de reactivos de Grignard es, generalmente, exotérmica y en caso de pérdida de enfriamiento y de pérdida posterior del solvente etéreo de punto de ebullición más bajo, la presencia del solvente del hidrocarburo aromático de punto de ebullición más alto reducirá la reacción. Para el presente método se prefiere, particularmente, el tolueno como solvente de hidrocarburo aromático debido a su bajo costo, relativamente baja toxicidad, bajo punto de congelación y su punto de ebullición moderadamente alto.

De conformidad con este método, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5** después se pone en contacto con un compuesto de la Fórmula **6** para proporcionar un compuesto de la Fórmula **2**. El compuesto de la Fórmula **6** se pone en contacto,

típicamente, con la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard a una temperatura de por lo menos aproximadamente –80 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente –25 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente –5 °C. La temperatura es, típicamente, no mayor que aproximadamente 0 °C. Típicamente, el compuesto de la Fórmula **6** se agrega a la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard en solución y se usa un exceso del compuesto de la Fórmula **6** con relación al reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5**. Alternativamente, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5** se puede agregar a un exceso del compuesto de la Fórmula **6**. Cuando el reactivo de Grignard se prepara de metal magnesio, la relación molar del compuesto de la Fórmula **6** con relación al compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1,05 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no mayor que aproximadamente 1,3 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,2. Cuando el reactivo de Grignard se prepara de un haluro de alquilmagnesio, la cantidad de haluro de alquilmagnesio que se usa es más relevante que la cantidad del compuesto de la Fórmula **5** con relación al compuesto de la Fórmula **6**, ya que el haluro de alquilmagnesio en exceso también puede reaccionar con el compuesto de la Fórmula **6**. En

la presente modalidad, la relación del compuesto de la Fórmula **6** y el haluro de alquilmagnesio que se usa es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1,05 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no mayor que aproximadamente 1,3 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,2.

La mezcla de reacción se altera, típicamente, por la adición de un ácido mineral acuoso, como ácido clorhídrico, y la extracción del producto en un solvente orgánico inmiscible en agua y moderadamente polar, tal como éter dietílico, diclorometano o tolueno. Usualmente, el compuesto de la Fórmula **2** se obtiene en una mezcla con su derivado de hidrato y su derivado de alquil hemicetal (del subproducto de alcanol formado del compuesto de la Fórmula **6** cuando Y es OR^{11}). Uno o ambos derivados del compuesto de la Fórmula **2** se pueden convertir, favorablemente, en el compuesto de la Fórmula **2** mediante tratamiento (es decir, contacto) con un ácido fuerte, como un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, en presencia de un solvente orgánico aprótico y la eliminación de agua y/o alcanol formado mediante destilación. Preferentemente, el solvente orgánico aprótico es inmiscible con agua. Típicamente, el solvente orgánico aprótico comprende uno o más solventes seleccionados de hidrocarburos, tales como heptano o tolueno, e hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano. Durante la destilación, la mezcla

de reacción en el contenedor se calienta, típicamente, hasta por lo menos aproximadamente 45 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 80 °C, típicamente, a no más que aproximadamente 120 °C, con mayor frecuencia, a no más que aproximadamente 110 °C y, con la máxima frecuencia, a no más que aproximadamente 100 °C. Los solventes, tales como heptano, tolueno y 1,2-dicloroetano y sus azeótropos con agua y alcanoles tienen puntos de ebullición normales que se ajustan a estas temperaturas de reacción. Se prefiere los solventes, tales como tolueno, que forman azeótropos de bajo punto de ebullición con agua y alcanoles. Después de la eliminación del agua y de los alcanoles, la destilación se puede continuar para eliminar el solvente y se continúa a presión reducida para aislar el compuesto de productos de la Fórmula **2**.

El método del Esquema 2 es particularmente útil cuando X es I (es decir, yodo), debido a que ésto facilita la preparación de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde Z es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados no sólo de F, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, alquiltio y fluoroalquiltio, sino también de Cl y Br, que serían más propensos a reaccionar con metal magnesio o haluros de alquilmagnesio si X fuera Cl o Br. Aunque los reactivos de Grignard se preparan, con mayor frecuencia, de compuestos de cloro o bromofenilo, se ha descubierto que los compuestos de

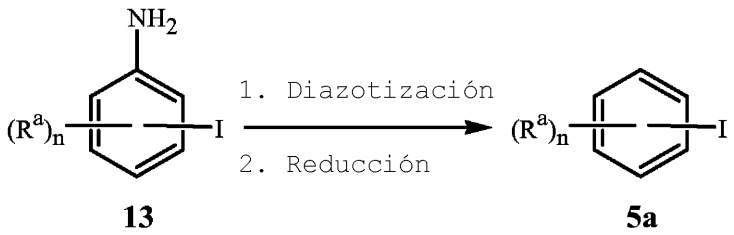
yodofenilo (es decir, X es I) funcionan bien en la formación de reactivos de Grignard y, además, cuando X es I, el anillo fenilo se puede sustituir con halógenos en otras posiciones, particularmente, en las posiciones 3 y 5 (con relación a X), lo cual es especialmente útil para formar compuestos insecticidas de 4,5-dihidroisoxazol.

Es importante el método del Esquema 2, en donde X es I y Z es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 5 con relación a X con sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y CF_3, particularmente, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es CF_3, Cl o Br, más particularmente, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl o Br y, con la máxima particularidad, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl.

Los compuestos de las Fórmulas **5** y **6** se pueden preparar mediante una amplia variedad de métodos conocidos en la técnica. Muchos de estos compuestos son conocidos y hay una cantidad considerable disponible comercialmente. La modalidad mencionada anteriormente del método del Esquema 2 requiere compuestos de la Fórmula **5**, en donde X es I (por ejemplo, 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno). Estos compuestos se pueden preparar mediante el método que se ilustra en el Esquema 3. En el presente método, se diazotiza un compuesto de la Fórmula **13** para formar un intermedio de sal de

diazonio, que después se reduce para formar el compuesto de la Fórmula **5a** (es decir, la Fórmula **5**, en donde X es I).

Esquema 3



13 **5a**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H.

En el presente método, un compuesto de la Fórmula **13** está en contacto con nitrito sódico en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Usualmente, para mejores resultados, se requiere dos o más equivalentes molares del ácido mineral, con relación a la cantidad de moles del compuesto de la Fórmula **5a** que se usa en la reacción. La reacción se realiza, típicamente, en un solvente adecuado, tal como ácido clorhídrico acuoso o ácido acético. Usualmente, para la preparación de la sal de diazonio se usa una temperatura en el intervalo de aproximadamente –5 a aproximadamente 5 °C. Después, la sal de diazonio de un compuesto de la Fórmula **13** se pone en contacto con un agente reductor, tal como ácido hipofosforoso o etanol para proporcionar un compuesto de la Fórmula **5a**. La reacción de

reducción se realiza, usualmente, en el mismo solvente que se usó para la formación de la sal de diazonio, a una temperatura de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 °C. El producto de la Fórmula **5a** se puede aislar mediante técnicas estándar, tales como cristalización, extracción y destilación. La diazotización y reducción de anilinas mediante este método general se conoce bien y ha sido analizado; véase, por ejemplo, N. Kornblum, *Org. Reactions* **1944**, *2*, 262–340.

La 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina, 4-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)bencenoamina y 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)bencenoamina son de especial importancia como compuestos de la Fórmula **13** para preparar 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno como el compuesto de la Fórmula **5a** mediante este método.

Los compuestos de la Fórmula **13** se pueden preparar de compuestos de la Fórmula **14** mediante yodación, tal como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4

14 **13**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H.

En el presente método, un compuesto de la Fórmula **14** está en contacto con un reactivo de yodación, tal como monocloruro de yodo, en un solvente adecuado, como agua o ácido acético. Opcionalmente, se puede incluir ácido clorhídrico en la mezcla de reacción para incrementar la solubilidad del compuesto de la Fórmula **14** y el monocloruro de yodo en el medio de reacción. Usualmente, sólo se necesita aproximadamente un equivalente molar de monocloruro de yodo para convertir completamente el compuesto de la Fórmula **14** en el compuesto de la Fórmula **13**. Los mayores excesos molares de monocloruro de yodo se pueden usar para acortar el tiempo de reacción, pero con un costo de proceso aumentado. La reacción se puede realizar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, típicamente, a una temperatura de aproximadamente 50 °C. El producto de la Fórmula **13** se puede aislar mediante métodos convencionales, tales como filtración, extracción y destilación.

Tal como se ilustra en el Esquema 5, los compuestos de la Fórmula **13a** que contienen por lo menos una porción de cloro o bromo también se pueden preparar al poner en contacto los compuestos correspondientes de la Fórmula **13** con un agente de cloración o bromación adecuado, tal como

cloro, ácido clorhídrico/peróxido de hidrógeno o ácido bromhídrico/peróxido de hidrógeno.

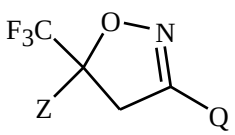
Esquema 5

13 **13a**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H; por lo menos un R^b es Cl (de cloración) o Br (de bromación) y las otras instancias de R^b son sustituyentes de R^a de la Fórmula **13**; y p = n + cantidad de átomos de cloro o bromo de la cloración o bromación, respectivamente.

La reacción se realiza en un solvente, como agua o ácido acético. El intervalo de temperatura puede ser de 0 a 100 °C, y se prefiere un intervalo de temperatura de 25 a 50 °C.

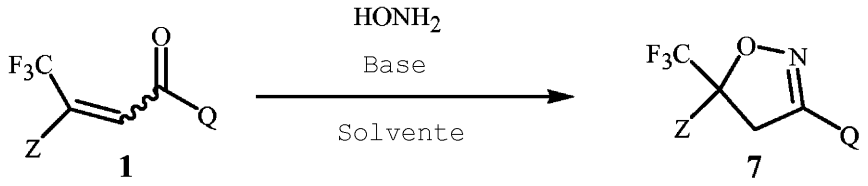
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la Fórmula **1** preparados mediante el método del Esquema 1 son útiles para preparar compuestos de la Fórmula **7**.



7

Existe una gran variedad de rutas posibles para la preparación de compuestos de la Fórmula **7** a partir de los compuestos de la Fórmula **1**. En un método, tal como se muestra en el Esquema 6, un compuesto de la Fórmula **1** está en contacto con hidroxilamina y una base para formar un compuesto de 5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol de la Fórmula **7**.

Esquema 6



La hidroxilamina se puede generar de una sal ácida mineral, tal como sulfato de hidroxilamina o cloruro de hidroxilamina, mediante tratamiento con una base en un solvente adecuado, o se puede obtener comercialmente como solución acuosa al 50 %. En el presente método antes del contacto con una enona de la Fórmula **1**, la hidroxilamina o una sal ácida mineral de ésta está en contacto, típicamente, con una base. Cuando se usa una sal ácida mineral de hidroxilamina, la base está en contacto en una cantidad que excede la cantidad necesaria para convertir la sal ácida mineral de hidroxilamina en hidroxilamina. La base no se consume en la reacción del Esquema 6 y parece actuar como catalizador para la ciclización deseada. Se requiere la

deprotonación de la hidroxilamina con una base antes del contacto con una enona de la Fórmula **1** para obtener buenos productos, ya que en ausencia de la base, la reacción de la hidroxilamina con las enonas puede permitir productos aparte de los compuestos de la Fórmula **1**. Por lo tanto, aunque frecuentemente se usa aproximadamente un equivalente molar de base (además de cualquier base usada para convertir una sal ácida mineral de hidroxilamina en hidroxilamina) con relación a hidroxilamina, menos de un equivalente molar de base puede brindar excelentes resultados. Se puede usar más de un equivalente molar (por ejemplo, hasta aproximadamente 5 equivalentes molares) de base con relación a la hidroxilamina, siempre y cuando la base en exceso no reaccione con la enona de la Fórmula **1** o el isoxazol de la Fórmula **7**.

Se puede usar un exceso molar de uno a tres equivalentes de hidroxilamina con relación a la enona de la Fórmula **1**. Para asegurar la conversión eficiente, completa y rentable de la enona de la Fórmula **1** en el isoxazol de la Fórmula **7**, de manera adecuada para la producción de gran escala, se ha descubierto que entre aproximadamente uno y aproximadamente dos equivalentes molares de hidroxilamina con relación a la enona de la Fórmula **1** es, típicamente, lo más adecuado.

Las bases adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o

carbonato potásico, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico y bases orgánicas. Las bases orgánicas preferidas son las bases amina que tienen por lo menos un par de electrones libres disponibles para protonación, tales como piridina, trietilamina o *N*,*N*-diisopropiletilamina. Se puede usar bases débiles, tales como piridina, pero las bases más fuertes que deprotonan eficazmente la hidroxilamina, tales como un alcóxido de metales alcalinos o un hidróxido de metales alcalinos, proporcionan, típicamente, mejores resultados. Debido a que el agua es un solvente especialmente útil para deprotonar hidroxilamina, así como para formar hidroxilamina de sus sales, las bases compatibles con agua son especialmente importantes. Los ejemplos de bases fuertes solubles y compatibles con agua son los hidróxidos de metales alcalinos. Se prefiere el hidróxido sódico porque es económico y funciona bien para deprotonar hidroxilamina, formando así la sal sódica de hidroxilamina en solución acuosa. Frecuentemente, se usa alcóxidos de metales alcalinos en solución en un alcanol inferior, frecuentemente, el alcanol corresponde al alcóxido.

El método del Esquema 6 se realiza en presencia de un solvente adecuado. Para mejores resultados el solvente debe ser inerte a la base y a la hidroxilamina y debe tener la capacidad de disolver la enona de la Fórmula **1**. Los solventes orgánicos adecuados incluyen alcoholes, éteres,

nitrilos o hidrocarburos aromáticos. Los solventes miscibles en agua, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano) o nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) actúan bien con las bases del hidróxido de metales alcalinos. Los solventes no nucleofílicos (por ejemplo, éteres y nitrilos) proporcionan, frecuentemente, los mejores resultados. Particularmente, cuando se usa un solo solvente, los solventes más preferidos son el tetrahidrofurano y el acetonitrilo.

Alternativamente, es posible que se prefiera más realizar la reacción con una mezcla de dos solventes que se forman al poner en contacto una solución de la enona de la Fórmula **1** en un solvente, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo, con una solución de hidroxilamina y una base, como hidróxido sódico, en un segundo solvente que actúa como cosolvente en la mezcla de solventes. El agua es particularmente útil como cosolvente, debido a que las sales ácidas minerales de hidroxilamina y las bases del hidróxido de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, son particularmente solubles en agua. Se prefiere especialmente la generación rápida de hidroxilamina de su sal ácida mineral y la deprotonación posterior de hidroxilamina facilitada mediante agua, así como la solubilidad y estabilidad de las especies deprotonadas en agua. En la producción de gran escala se prefiere soluciones en vez de lechadas, porque son más fáciles de manejar y transferir en el

equipo de proceso. Cuando el agua es el cosolvente, el otro solvente es, típicamente, un solvente miscible en agua, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo.

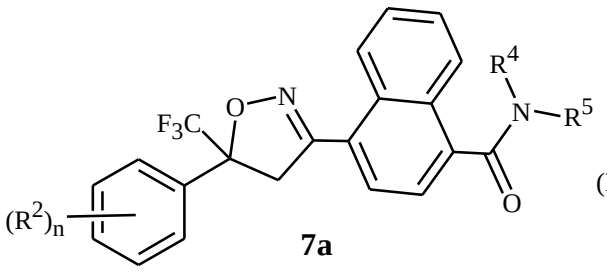
Otros solventes hidroxílicos polares, tales como alcanoles inferiores (por ejemplo, metanol, etanol), también son particularmente útiles como cosolventes, debido a que, al igual que el agua, disuelven fácilmente las sales ácidas minerales de hidroxilamina y los hidróxidos de metal alcalino. Los alcanoles inferiores pueden brindar mejores resultados en comparación con el agua como cosolvente, cuando los otros solventes no son miscibles en agua, por ejemplo, el éter metílico de *tert*-butilo. Cuando se usa un alcanol inferior como cosolvente, particularmente con otro solvente que no es miscible en agua, frecuentemente, la base agregada es un alcóxido de metales alcalinos en vez de un hidróxido de metales alcalinos.

Siempre y cuando esté presente la base para deprotonar hidroxilamina, la hidroxilamina, la base y la enona de la Fórmula **1** se pueden contactar de varias maneras en el método del Esquema 6. Por ejemplo, una mezcla formada de hidroxilamina y la base (típicamente, en un solvente como el agua) se puede agregar a la enona de la Fórmula **1** (típicamente, en un solvente como el tetrahidrofurano o el acetonitrilo). Alternativamente, la hidroxilamina y la base se pueden agregar simultáneamente aparte de la enona de la Fórmula **1**. En otra modalidad, la enona de la Fórmula **1** (típicamente, en un solvente tal como

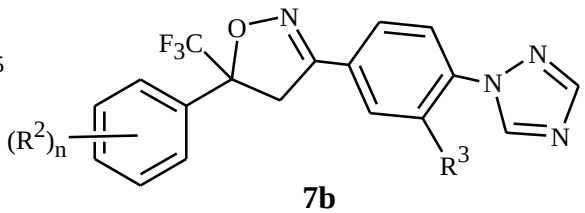
tetrahidrofurano o acetonitrilo) se puede agregar a una mezcla formada de la hidroxilamina y la base (típicamente, en un solvente tal como agua). En estas modalidades de ejemplo se puede usar otras combinaciones de solvents; por ejemplo, metanol con éter metílico de *tert*-butilo en vez de agua con tetrahidrofurano o acetonitrilo.

El método del Esquema 6 se puede realizar a una temperatura de reacción entre aproximadamente 0 y 150 °C o, de modo más conveniente, entre 20 y 40 °C. El producto de la Fórmula **7** se aísla mediante los métodos usuales conocidos para aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen extracción y cristalización.

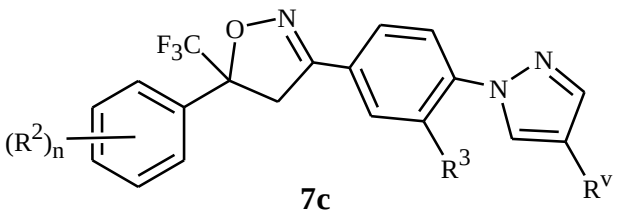
Los compuestos de las Fórmulas **7a**, **7b** y **7c** son subgrupos de los compuestos de la Fórmula **7** particularmente importantes como insecticidas.



7a



7b

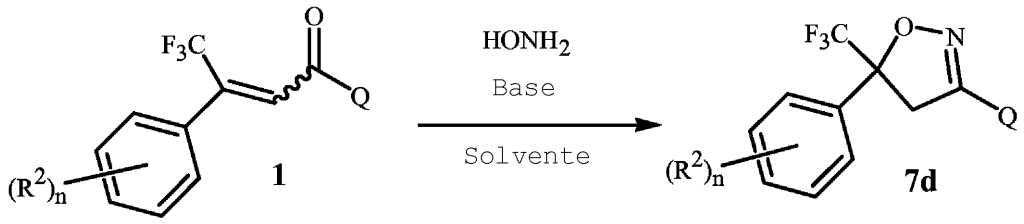


7c

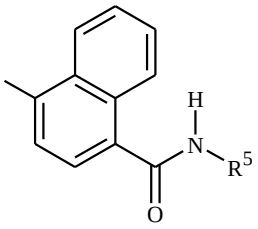
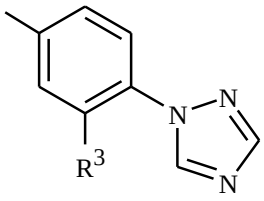
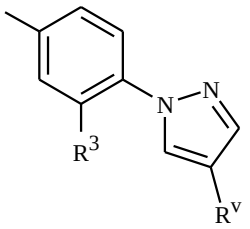
en donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^v son tal como se define en la Breve descripción de la invención, la Exhibición 1 y las modalidades, y n es un entero de 0 a 5.

Por lo tanto, para la preparación de los compuestos de las Fórmulas **7a**, **7b** y **7c** son especialmente importantes las modalidades del método del Esquema 6 que se indican en el Esquema 7, en donde el compuesto de la Fórmula **1** se prepara mediante el método del Esquema 1.

Esquema 7



en donde

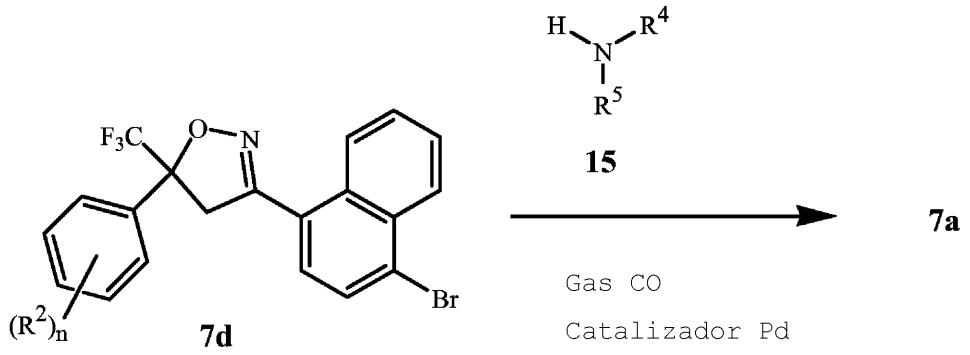
Q es  ,  o  .

(es decir, Fórmula **7a**) (es decir, Fórmula **7b**) (es decir, Fórmula **7c**)

Los compuestos de la Fórmula **7 se pueden preparar**, frecuentemente, de otros compuestos de la Fórmula **7** por

medio de la modificación de sustituyentes. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula **7a** se pueden preparar mediante la aminocarbonilación de los compuestos de la Fórmula **7d** con compuestos amina adecuadamente sustituidos de la Fórmula 15, tal como se indica en el Esquema 8.

Esquema 8



Esta reacción se realiza, típicamente, con un bromuro de arilo de la Fórmula **7d**, en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de CO. Los catalizadores de paladio que se usan para este método comprenden, típicamente, paladio en un estado formal de oxidación de 0 (es decir, Pd(0)) o 2 (es decir, Pd(II)). Una amplia variedad de los compuestos y complejos que contienen paladio son útiles como catalizadores para este método. Los ejemplos de compuestos y complejos que contienen paladio útiles como catalizadores en el método del Esquema 8 incluyen $PdCl_2(PPh_3)_2$ (dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), $Pd(PPh_3)_4$

(tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), $Pd(C_5H_7O_2)_2$ (acetilacetonato de paladio(II)), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

Generalmente, el método del Esquema 8 se realiza en una fase líquida y, por consiguiente, para la máxima eficacia, preferentemente, el catalizador de paladio tiene buena solubilidad en la fase líquida. Los solventes útiles incluyen, por ejemplo, éteres, tales como 1,2-dimetoxietano, amidas, tales como *N*,*N*-dimetilacetamida, e hidrocarburos aromáticos no halogenados, tales como tolueno.

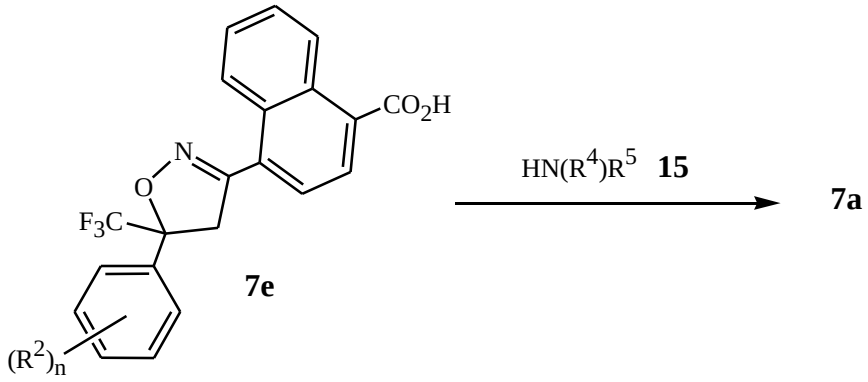
El método del Esquema 8 puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas que varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 °C. Son de interés las temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 °C, que proporcionan, por lo general, velocidades rápidas de reacción y altos rendimientos de producto. Los métodos y procedimientos generales para la aminocarbonilación con un bromuro de arilo y una amina son muy conocidos en la literatura; véase, por ejemplo, H. Horino et al., *Synthesis* **1989**, 715; y J. J. Li, G. W. Gribble, editores, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist,* **2000**.

Los compuestos de la Fórmula **7d** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula

1, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula **7a** también se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula **7e** con un compuesto amino adecuadamente sustituido de la Fórmula **15**, tal como se indica en el Esquema 9.

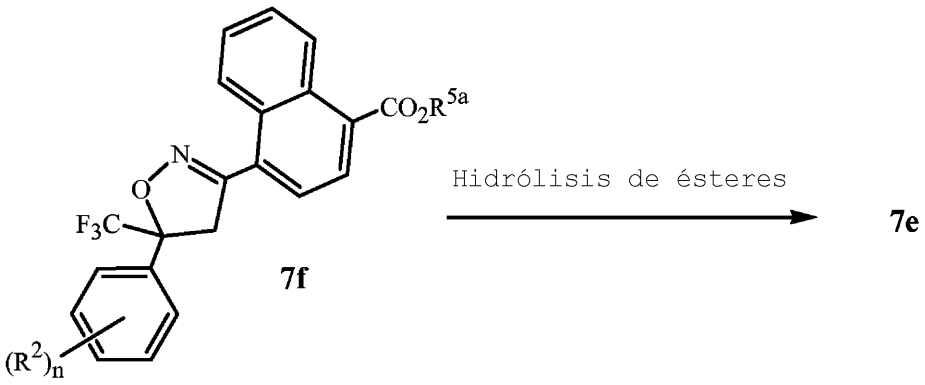
Esquema 9



Esta reacción se realiza, generalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico o diimidazol de carbonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina o *N*,*N*-diisopropiletilamina en un solvente aprótico anhidro, tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, típicamente, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 70 °C.

Los compuestos de la Fórmula **7e** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula **1**, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula **7e** se pueden preparar mediante hidrolización de los compuestos de éster de la Fórmula **7f**, tal como se indica en el Esquema 10.

Esquema 10



en donde R^{5a} es, por ejemplo, metilo o etilo.

En este método, un éster de la Fórmula **7f** se convierte en un ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula **7e** mediante procedimientos generales muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un éster metílico o etílico de la Fórmula **7f** con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano, seguido de acidificación produce el ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula **7e**.

Los compuestos de la Fórmula **7f** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula **1**, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención.

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. En los siguientes ejemplos, las etapas ilustran un procedimiento para cada etapa de una transformación sintética total, y la materia prima para cada etapa puede no haberse preparado necesariamente mediante un proceso de preparación determinado cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Los porcentajes son en peso, excepto para las mezclas de solventes para cromatografía o en donde se indique de otra manera. Las partes y los porcentajes para las mezclas de solventes para cromatografía son en volumen, a menos que se indique de otra manera. Los espectros de ^{1}H RMN se reportan en ppm menores que el tetrametilsilano; “s” significa singulete, “d” significa doblete, “t” significa triplete, “q” significa cuadruplete, “m” significa multiplete, “dd” significa doblete

de dobletes, “dt” significa doblete de tripletes y “br” significa amplio.

Ejemplo 1

Preparación de metil 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se colocó una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (5,36 g, 23,4 mmol), 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (5,68 g, 23,4 mmol), hidróxido cálcico (0,172 g, 2,3 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (16 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas, cuya salida se condensó y se alimentó en un decantador lleno, principalmente, con éter metílico de *tert*-butilo. Dentro del aparato, se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador se conectó para reenviar el condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Este arreglo garantizó que el éter metílico de *tert*-butilo húmedo (que contiene agua disuelta) del decantador no se reenviara al recipiente de reacción. Una válvula de drenaje en el fondo del decantador permitió la eliminación del éter metílico de *tert*-butilo, además del agua, del decantador. La mezcla de reacción

se calentó para destilar el azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción contenía, inicialmente, éter metílico de *tert*-butilo, la mezcla llegó al punto de ebullición a una temperatura que no excedió mucho el punto de ebullición normal del éter metílico de *tert*-butilo (por ejemplo, aproximadamente 65–70 °C). La reacción parecía continuar relativamente lento a esta temperatura, de modo que el condensado se drenó gradualmente de la trampa del decantador para eliminar el éter metílico de *tert*-butilo. A medida que disminuía la concentración del metilo de *tert*-butilo en la mezcla de reacción, incrementaba la temperatura de la mezcla en ebullición. El éter metílico de *tert*-butilo se removió al drenar el decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 75 a 80 °C. Para mantener este intervalo de temperatura, se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente 15 horas. Durante este período de

tiempo, se agregó una porción adicional de hidróxido cálcico (1,34 g, 18,1 mmol) para incrementar la velocidad de reacción.

Para aislar el producto, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido recolectado se lavó con éter metílico de *tert*-butilo (10 ml). Se agregó agua (100 ml) y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó y se evaporó para dar como resultado un producto en forma de un sólido amarillo (10,1 g, 95 % de rendimiento) que se funde a 91–91,5 °C (después de la recristalización de hexanos). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de hexanos.

IR (nujol) 1723, 1670, 1560, 1280, 1257, 1230, 1186, 1171, 1132, 1098, 1022, 804 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,78–8,76 (m, 1H), 8,32–8,30 (m, 1H) 8,02 (d, *J*=7,6 Hz, 1H) 7,65–7,62 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,06 (m, 1H), 6,94 (d, *J*=1,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó hidróxido sódico (50 %, 3,50 g, 43,7 mmol) a una solución de sulfato de hidroxilamina (1,8 g, 11,0 mmol) en agua (22 ml). Cuando la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó gota a gota una porción de la mezcla (~50 %) durante 4 minutos al metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-

4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregó una porción (~10 %) adicional de la mezcla acuosa. La mezcla se agitó durante 15 minutos más. La mezcla se dividió entre ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (50 ml). La fase orgánica se evaporó y el sólido obtenido se mezcló en metanol caliente. La mezcla se enfrió y se filtró para darle al producto como un sólido blanco (4,50 g, 87 %) que se funde a 137,3–138 °C (después de la recristalización de metanol). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de metanol.

IR(nujol) 1716, 1569, 1518, 1433, 1332, 1309, 1288, 1251, 1192, 1167, 1139, 1114, 1102, 1027, 1006, 910, 867, 855 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,80–8,78 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,69–7,66 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 3H), 7,46 (t, *J*=2 Hz, 1H), 4,27 (1/2ABq, *J*=17 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (1/2ABq, *J*=17 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de metil 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (5,36 g, 23,5 mmol), 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (7,28 g, 23,5 mmol), hidróxido cálcico (1,40 g, 18,9 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (16 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) se llevó a ebullición con el aparato que comprende un columna de Oldershaw de diez placas y el decantador descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, para la eliminación del azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. El éter metílico de *tert*-butilo se removió mediante el drenaje gradual de la trampa del decantador hasta que la temperatura de mezcla fue 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente

10 horas. Durante este período de tiempo no se agregó hidróxido cálcico adicional a la mezcla de reacción.

Para aislar el producto, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter metílico de *tert*-butilo y el filtrado se lavó con agua (30 ml) y se diluyó con éter de *tert*-butilo. La mezcla se evaporó para darle al producto como un sólido amarillo (12,1 g, 99 %) que se funde a 91,5–92 °C (después de la recristalización de hexanos). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de hexanos.

IR (nujol) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,74–8,72 (m, 1H), 8,23–8,21 (m, 1H) 7,99 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,64–7,57 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,47 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó hidróxido sódico (50 %, 1,53 g, 38,2 mmol) a sulfato de hidroxilamina (1,57 g, 9,57 mmol) en agua (18 ml). Se agregó gota a gota una porción de la solución (~51 %, ~9,8 mmol de hidroxilamina) al metil 4-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 9,61 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml).

Después de ~45 minutos, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico (1 N, 100 ml) y se extrajo con éter (3 x 80 ml).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (80 ml), se secaron y se evaporaron. El material se mezcló en metanol caliente, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se recolectó con filtración y se secó al vacío para darle al producto como un sólido blanco (4,14 g, 80 % de producción) que se funde a 130–131 °C (después de la recristalización de metanol). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de metanol.

IR (nujol) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,14–8,09 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 7,70–7,67 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,39 (½ ABq, *J*=17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (½ ABq, *J*=17,6 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Preparación alterna de metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,42 g, 5,84 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,5 ml) a hidruro cálcico (0,280 g, 6,66 mmol). Se agregó una solución de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (1,34 g, 5,88 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,5 ml) a la mezcla. La

mezcla se calentó hasta 45–50 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de 4 horas más a 60 °C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota al ácido clorhídrico (1 N, 100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para obtener el producto (2,7 g, 102 % de producción), que contenía un poco de *N*,*N*-dimetilformamida. El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal se registró de la siguiente manera.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,78–8,75 (m, 1H), 8,33–8,30 (m, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,66–7,61 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,04 (m, 1H), 6,94 (d, *J*=2 Hz, 2H) 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 4

Preparación de 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina

Se agregó gota a gota monocloruro de yodo (17,2 g, 108 mmol) en ácido clorhídrico (36 %, 21,4 g) y agua (35 ml) a 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenoamina (20,0 g, 102 mmol) en ácido clorhídrico (36 %, 20,7 g) y agua (140 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante un total de 8 horas. Se agregó hidróxido sódico (50 %, 33,5 g, 419 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml) y los extractos se secaron y se evaporaron para obtener el producto como un aceite (31,83 g, 97 % de producción).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,78 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H).

Ejemplo 5

Preparación de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno

Se agregó 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina (es decir, el producto del Ejemplo 4) (31,8 g, 98,9 mmol) a ácido clorhídrico (36 %, 190 ml) y la mezcla se calentó hasta 55–60 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó nitrito sódico (13,6 g, 197 mmol) en agua (36 ml) durante 30 minutos. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se mezcló a 0–5 °C durante 70 minutos. Se agregó gota a gota ácido hipofosforoso (50 %, 36,5 ml, 351 mmol) a 5–10 °C durante 40 minutos. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se calentó espontáneamente con brevedad hasta 35 °C y después se enfrió hasta 10–20 °C. Después de agitar la mezcla a 10–20 °C durante 2 horas, ésta se almacenó en un refrigerador durante la noche. Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con éter (2 x 250 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. La destilación dio como resultado un producto en la forma de aceite (19,93 g, 66 % de rendimiento), punto de ebullición 98–112 °C a 2,0 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona

Se agregó gota a gota una solución de tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 36,0 ml, 71,8 mmol) a una solución de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno (es decir, el producto del Ejemplo 5) (20,0 g, 65,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a –5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0–5 °C. Se agregó gota a gota trifluoroacetato de metilo (10,0 g, 78,1 mmol) a la mezcla, mientras se mantenía la temperatura de 0–5 °C. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se agitó durante 90 minutos.

Se agregó gota a gota ácido clorhídrico (1 N, 100 ml) a la mezcla a 0–5 °C. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml).

Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El aceite se disolvió en tolueno (55 ml) y se agregó monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,100 g, 0,525 mmol) a la mezcla. La mezcla se llevó a punto de ebullición durante 30 minutos y los azeótropos de agua/tolueno metanol/tolueno se removieron mediante destilación a presión atmosférica. La destilación se continuó a presión reducida para dar como resultado un producto en la forma de aceite (12,4 g, 69 % de rendimiento), punto de ebullición 93–103 °C a 6,7 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,21–8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 7

Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Etapa A: Preparación de cloruro de 4-acetil-1-naftalencarbonilo

Se agregó cloruro de tionilo (35,00 g, 0,29 mol) a una solución de ácido 4-acetil-1-naftalencarboxílico (51,70 g, 0,24 mol) en tolueno (350 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 8,5 horas. Después de enfriar el solvente hasta 25 °C, se removió a presión reducida para dar como resultado un producto titulado en forma de sólido blancuzco (55,1 g, 98,7 % de rendimiento).

IR (nujol) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245,1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,72–8,69 (m, 1H), 8,50 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,44–8,41 (m, 1H), 7,82 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,76–7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se agregó gota a gota una solución de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (21,90 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) durante 15 minutos a una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa A (32,50 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (160 ml) a una temperatura de 25 a 30 °C. La mezcla resultante

se mezcló durante 10 minutos más a 25 °C. Después se agregó gota a gota una solución de trietilamina (14,20 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) durante 44 minutos a 25 °C y la mezcla se mezcló durante 20 minutos más a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo caliente (50 ml). Después la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (40 ml) gota a gota. La mezcla se enfrió más hasta 0 °C y se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (100 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 50 °C) para proporcionar un producto titulado como un sólido blancuzco (37 g, 75 % de rendimiento) que se fusiona a 169–169 °C.

IR (nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1}.

^1H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,95 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J*=6,5, 2 Hz, 1H), 8,37–8,33 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,70–7,60 (m, 3H), 4,07–3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Etapa C: Preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla del producto del Ejemplo 7, Etapa B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (9,00 g,

32,5 mmol), hidróxido cálcico (1,05 g, 14,2 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas, cuya salida se condensó y se alimentó en un decantador lleno, principalmente, con éter metílico de *tert*-butilo. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador se conectó para reenviar el condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Este arreglo garantizó que el éter metílico de *tert*-butilo húmedo (que contiene agua disuelta) del decantador no se reenviara al recipiente de reacción. Una válvula de drenaje en el fondo del decantador permitió la eliminación del éter metílico de *tert*-butilo, además del agua, del decantador. La mezcla de reacción se calentó para destilar el azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción contenía, inicialmente, éter metílico de *tert*-butilo, la mezcla llegó al punto de ebullición a una temperatura que no excedió mucho el punto de ebullición normal del éter metílico de *tert*-butilo (por

ejemplo, aproximadamente 65–70 °C). La reacción continuó, relativamente, lentamente a esta temperatura, de modo que el condensado se drenó gradualmente de la trampa del decantador para eliminar el éter metílico de *tert*-butilo. A medida que disminuía la concentración de éter metílico de *tert*-butilo en la mezcla de reacción, incrementaba la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición. El éter metílico de *tert*-butilo se removió al drenar el decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente 6 horas.

Para aislar el producto la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se agregó a la mezcla de éter metílico de *tert*-butilo (50 ml) y 1 N ácido clorhídrico (100 ml). La fase orgánica se separó y se agregó heptano (60 ml) gota a gota. La mezcla se filtró para proporcionar un producto titulado en forma de una mezcla de isómeros sólida blancuzca (14 g, 81 % de rendimiento) que se funde a 174,5–177 °C.

IR (nujol) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1104 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): (isómero principal) 8,91 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,73 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,44–8,30 (m, 2H), 8,18 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,97–7,61 (m, 7H), 4,06–3,95 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se agregó gota a gota hidróxido sódico acuoso (50 %, 3,04 g, 38,0 mmol) a una solución mezclada de sulfato de hidroxilamina (1,48 g, 9,02 mmol) en agua (28 ml) a 25 °C. Después de finalizar esta adición se agregó gota a gota el producto del Ejemplo 7, Etapa C (10,00 g, 16,33 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) durante 40 minutos. Después de finalizar la adición, la mezcla se mezcló durante 30 minutos más. El solvente se removió bajo presión reducida y se agregó 1 N de ácido clorhídrico (100 ml). La mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporizaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se enfrió hasta 0 °C y se filtró para permitir el producto titulado como un sólido blanco (7,84 g, 77 % de producción) que se funde a 107–108,5 °C (después de la recristalización de acetonitrilo).

IR (nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,98 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 8,74 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4H, m).

Ejemplo 7A

Preparación alterna de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Etapa A: Preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (100,00 g, 267,23 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (86,92 g, 288,6 mmol) y acetonitrilo (500 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición, en ese momento la temperatura de la parte superior de la columna era 82 °C. Se agregó en porciones carbonato potásico a la mezcla de reacción para controlar la velocidad de reacción. Inicialmente, se agregó 0,40 g de

carbonato potásico seguido secuencialmente de adiciones individuales de 0,1 g a los 30, 60, 120 y 180 minutos, así como adiciones de 0,40 g a los 240 y 300 minutos después de la adición inicial de carbonato potásico. Antes de la adición a la mezcla de reacción, el carbonato potásico se remojó en una pequeña cantidad de acetonitrilo (se usó aproximadamente 3 ml de acetonitrilo para remojar las cantidades de 0,40 g de carbonato potásico y aproximadamente 2 ml de acetonitrilo para remojar las cantidades de 0,1 g de carbonato potásico). El azeótropo de acetonitrilo/agua (bp 76,5 °C) se removió continuamente de la parte superior de la columna a medida que se fue formando. Después de la adición final de carbonato potásico, la mezcla se llevó a punto de ebullición durante 60 minutos más. Después de un período total de 6 horas desde la adición inicial de carbonato potásico, se removió acetonitrilo mediante destilación hasta haber removido un total de 265 ml de acetonitrilo y de azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (48 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 30 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos y después se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo: agua (96 ml, 26:5 acetonitrilo: agua).

El producto se secó en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 55 °C) durante la noche para dar

como resultado un producto en forma de sólido blancuzco (150,51 g como una mezcla de isómeros, 92,2 % de producción).

El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

Etapa B: Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Una solución de hidróxido sódico (15,10 g de una solución acuosa al 50 %, 0,19 mmol) en agua (volumen total 67,5 ml) y una solución de sulfato de hidroxilamina (7,75 g, 47,3 mmol) en agua (volumen total 67,5 ml) se agregó simultáneamente al producto del Ejemplo 7A, Etapa A (51,90 g, 81,78 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) a 25 °C durante 75 minutos. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 180 minutos más. La mezcla se acidificó hasta aproximadamente pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (concentrado, aproximadamente 11 g). La capa acuosa se removió y la solución orgánica restante se calentó hasta llegar al punto de ebullición. Se agregó acetonitrilo y el destilado de acetonitrilo/tetrahidrofurano se removió hasta que la temperatura del destilado alcanzó 82 °C, que indicaba que se había removido todo el tetrahidrofurano. Se permitió que la mezcla enfriara hasta 25 °C y el acetonitrilo se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en

acetonitrilo (200 ml), se enfrió hasta 0 °C y la mezcla resultante se filtró para proporcionar un producto titulado en forma de sólido blanco (43,45 g, 84 % de rendimiento).

El espectro del ^{1}H NMR del producto fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa D.

Ejemplo 7B

Alternativamente, preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (50,00 g, 135,1 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (43,93 g, 145,8 mmol) y acetonitrilo (250 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición y, en ese momento, la temperatura de la parte superior de la columna era 82 °C. Se agregó en porciones 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a la mezcla de reacción para controlar la velocidad de reacción. Inicialmente, se agregó 0,20 g de DBU, seguido posteriormente por adiciones individuales de 0,052 g a los 30, 90, 150 y 210 minutos y

adiciones de 0,20 g a los 270 y 330 minutos después de la adición inicial de DBU. cada porción individual de DBU se diluyó con acetonitrilo (2 ml) antes de la adición a la mezcla de reacción. El azeótropo de acetonitrilo/agua (bp 76,5 °C) se removió constantemente de la parte superior de la columna a medida que se fue formando. Después de la adición final de DBU, la mezcla se llevó a punto de ebullición durante 60 minutos más. Después de un período total de 6 horas desde la adición inicial de DBU, se removió acetonitrilo mediante destilación hasta haber removido un total de 138 ml de acetonitrilo y de azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (24 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 30 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos y después se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo: agua (48 ml, 26:5 acetonitrilo: agua).

El producto se secó en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 55 °C) durante la noche para dar como resultado un producto en forma de sólido blancuzco (76,0 g en forma de mezcla de isómeros, 92,0 % de producción).

El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

Ejemplo 8

Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se calentó a reflujo una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (10,43 g, 37,71 mmol), hidróxido cálcico (1,25 g, 16,9 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (27 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (44 ml). El azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua se removió tal como se describe en el Ejemplo 7, Etapa C. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad de éter metílico de *tert*-butilo suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas predominantemente con agua y éter metílico de *tert*-butilo. El éter metílico de *tert*-butilo se removió mediante el drenaje gradual de la trampa del decantador hasta que la temperatura de reacción fue 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se comenzó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación fue aproximadamente 4,5 horas.

La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se vertió en una mezcla de 0,5 N de ácido clorhídrico (100 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (50 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se evaporizó y el residuo se cristalizó de hexanos (40 ml) para proporcionar un producto titulado en forma de sólido amarillo (13,24 g, 79 % de rendimiento) que se fusiona a 90–90,5 °C (después de la recristalización de hexanos).

IR (nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,77–8,73 (m, 1H), 8,28–8,25 (m, 1H), 8,0 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,67–7,60 (m, 3H), 7,40 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó gota a gota hidróxido sódico acuoso (50 %, 2,08 g, 25,5 mmol) a una solución mezclada de sulfato de hidroxilamina (1,07 g, 6,52 mmol) en agua (20 ml) a 25 °C. Después de finalizar esta adición se agregó gota a gota el producto del Ejemplo 8, Etapa A (5 g, 10,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 40 min. Después de finalizar la adición, la mezcla se mezcló durante 30 minutos más. La fase orgánica se separó y se agregó a ácido clorhídrico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El solvente

orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió otra vez en ácido acético (16 ml) y después se calentó hasta 100 °C. Se agregó agua (2 ml) gota a gota y la mezcla se enfrió hasta 50 °C. En la mezcla se colocó una pequeña cantidad de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato preparado previamente y después se enfrió hasta 25 °C. Se agregó agua (2 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con ácido acético: agua (8 ml: 2 ml). El sólido se secó en un horno de vacío para dar un producto titulado en forma de sólido blanco (3,91 g, 76 % de rendimiento) que se fusiona a 111,5–112 °C (después de la recristalización de acetonitrilo).

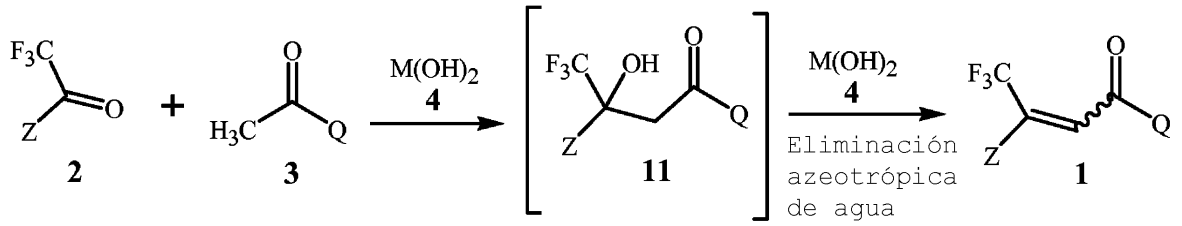
IR (nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,90–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=7,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72–7,67 (m, 3H) 7,55 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,34 (1/2 ABq, *J*=17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, J=17,3 Hz, 1H).

Las siguientes Tablas 1–8 identifican las combinaciones específicas de los reactivos, intermedios y productos, e ilustran los métodos de la presente invención. Estas tablas describen, específicamente, compuestos así como transformaciones particulares. En estas tablas: Et significa etilo, Me significa metilo, CN significa ciano, Ph significa

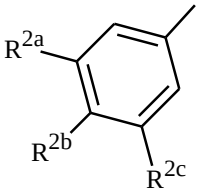
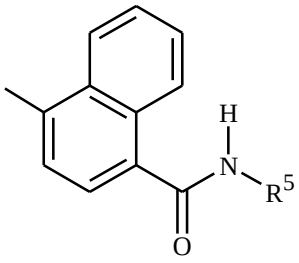
fenilo, Py significa piridinilo, *c*-Pr significa ciclopropilo, *i*-Pr significa isopropilo, *n*-Pr significa propilo normal, *s*-Bu significa butilo secundario, *t*-Bu significa butilo terciario, SMe significa metiltio, $S(O)_2$ significa sulfonilo y Thz significa tiazol. Las concatenaciones de grupos se abrevian similarmente; por ejemplo, "$S(O)_2Me$" se refiere a metilsulfonilo.

Las Tablas 1–6 se relacionan con el método del Esquema 1 para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1**. Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11**.



En las transformaciones de ejemplo representadas en las Tablas 1–6, M es Ca y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende *N*,*N*-dimetilformamida como el solvente polar aprótico y éter metílico de *tert*-butilo como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 1

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2 Cl
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CH_2F	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2 F
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2SMe
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	CH_2CH_2S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH_2S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2S(=O)Me
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me
Br	H	Br	CH_2CH_2S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2S$(O)_2$Me
Br	H	Br	CH(Me)CH_2S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2S$(O)_2$Me
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$S$(O)_2$Me
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CF_3	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2 SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3

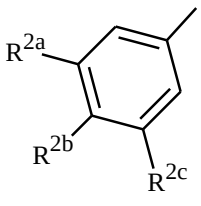
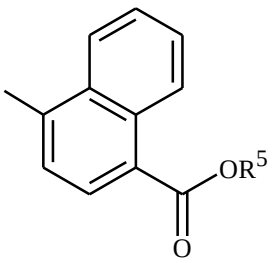
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

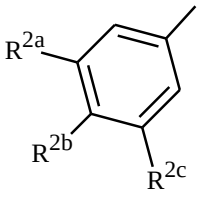
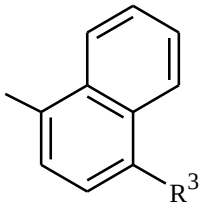
Tabla 2

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 3

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I

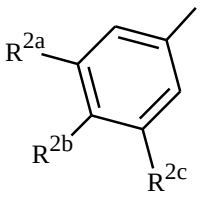
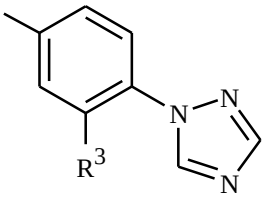
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro
Br	H	Br	NH_2
Br	H	Br	Ciano
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl
CF_3	H	H	Br
CF_3	H	H	I
CF_3	H	H	OH
CF_3	H	H	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro
CF_3	H	H	NH_2
CF_3	H	H	Ciano
CF_3	H	H	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	CF_3	OH
CF_3	H	CF_3	OMe
CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	CF_3	Nitro
CF_3	H	CF_3	NH_2
CF_3	H	CF_3	Ciano
CF_3	H	CF_3	Me
CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
CF_3	H	CF_3	CH_2Br
CF_3	H	CF_3	CH_2OH
CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	CF_3	CO_2H
CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	Cl	Cl	Nitro
Cl	Cl	Cl	NH_2
Cl	Cl	Cl	Ciano
Cl	Cl	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

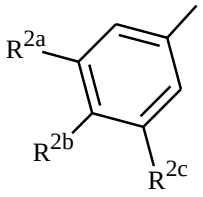
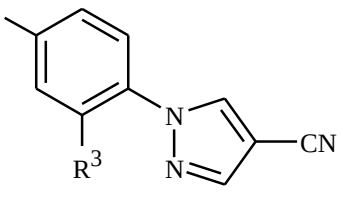
Tabla 4

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	Cl	CN	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	Me	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	CF_3	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	CF_3	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	CF_3	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	F	Cl	CF_3	H
Cl	Cl	Cl	CF_3	CN	Cl	F	Cl	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	F	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CCl_2F	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN

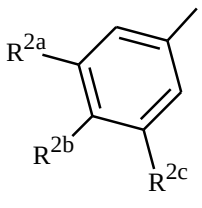
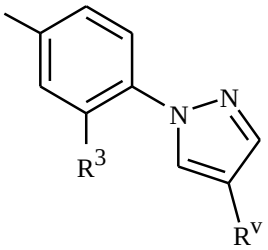
Tabla 5

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	Cl	CN	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	Me	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	CF_3	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	CF_3	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	CF_3	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	F	Cl	CF_3	H
Cl	Cl	Cl	CF_3	CN	Cl	F	Cl	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	F	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CCl_2F	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN

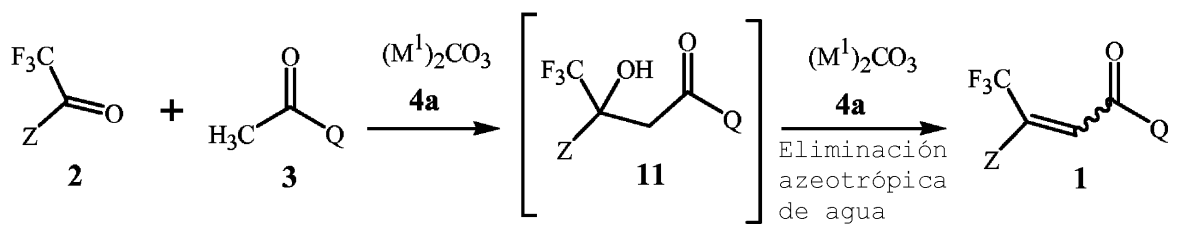
Tabla 6

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3

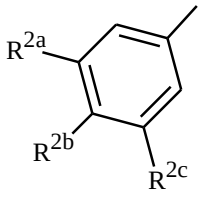
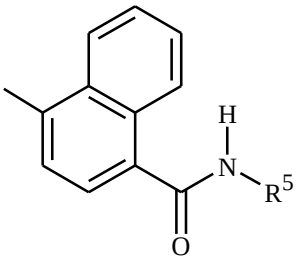
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}
Cl	H	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	CN
CF_3	H	H	Br	H	CF_3	H	F	Br	H
CF_3	H	H	Br	Me	CF_3	H	F	Br	Me
CF_3	H	H	Br	CN	CF_3	H	F	Br	CN
CF_3	H	Cl	Br	H	CF_3	H	CF_3	Br	H
CF_3	H	Cl	Br	Me	CF_3	H	CF_3	Br	Me
CF_3	H	Cl	Br	CN	CF_3	H	CF_3	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	Me

Las Tablas 7-9 se relacionan con el método del Esquema 1a para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1**. Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11**.



En las transformaciones del ejemplo que se representan en las Tablas 7-9, M^1 es K (es decir, la base es carbonato potásico) y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende acetonitrilo como solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 7

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH(Me)CH_2S(=O)Me	CF_3	H	Cl	CH(Me)CH_2S(=O)Me
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH_2CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH(Me)CH_2S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CF_3
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2SMe
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2S(O)$_2$Me
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	CH(Me)CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2OH
Br	H	Br	CH_2CH(Me)OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH(Me)OH
Br	H	Br	CH_2C(Me)$_2$OH	CF_3	H	CF_3	CH_2C(Me)$_2$OH
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$OH	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$OH
Br	H	Br	CH_2C(Me)$_2CH_2$OH	CF_3	H	CF_3	CH_2C(Me)$_2CH_2$OH
Br	H	Br	CH_2CH_2CH(Me)OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2CH(Me)OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

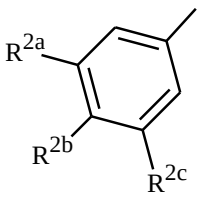
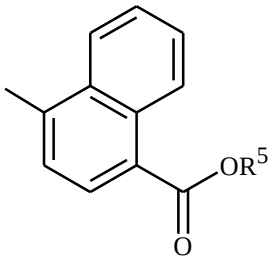
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

Tabla 8

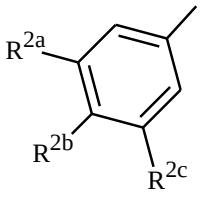
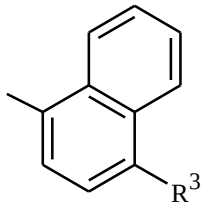
Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 9

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I

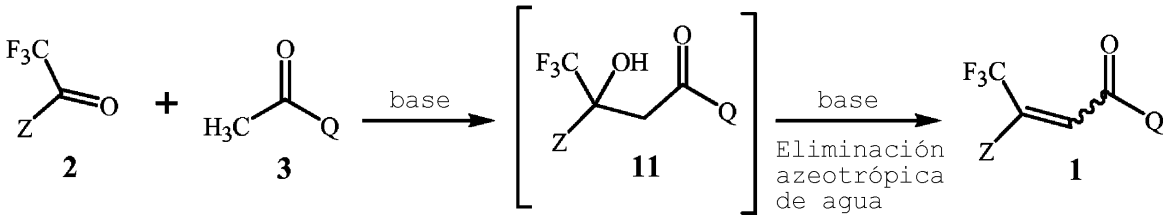
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro
Br	H	Br	NH_2
Br	H	Br	Ciano
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl
CF_3	H	H	Br
CF_3	H	H	I
CF_3	H	H	OH
CF_3	H	H	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro
CF_3	H	H	NH_2
CF_3	H	H	Ciano
CF_3	H	H	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	CF_3	OH
CF_3	H	CF_3	OMe
CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	CF_3	Nitro
CF_3	H	CF_3	NH_2
CF_3	H	CF_3	Ciano
CF_3	H	CF_3	Me
CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
CF_3	H	CF_3	CH_2Br
CF_3	H	CF_3	CH_2OH
CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	CF_3	CO_2H
CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	Cl	Cl	Nitro
Cl	Cl	Cl	NH_2
Cl	Cl	Cl	Ciano
Cl	Cl	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl

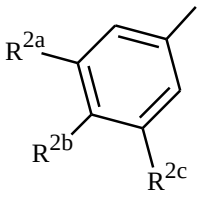
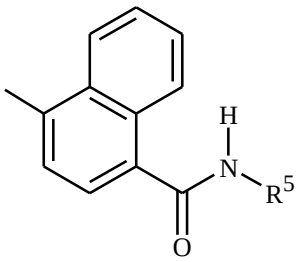
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

Las Tablas 10-12 se relacionan con el método del Esquema 1b para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1.** Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11.**



En las transformaciones de ejemplo que se representan en las Tablas 10-12, la base es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende acetonitrilo como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 10

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

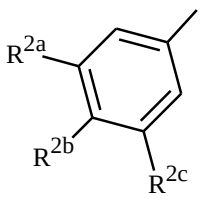
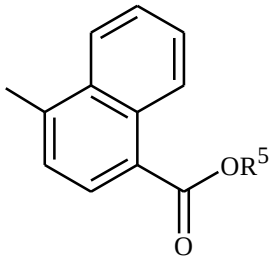
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

Tabla 11

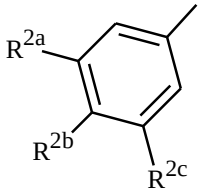
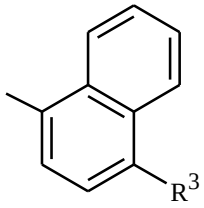
Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 12

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br

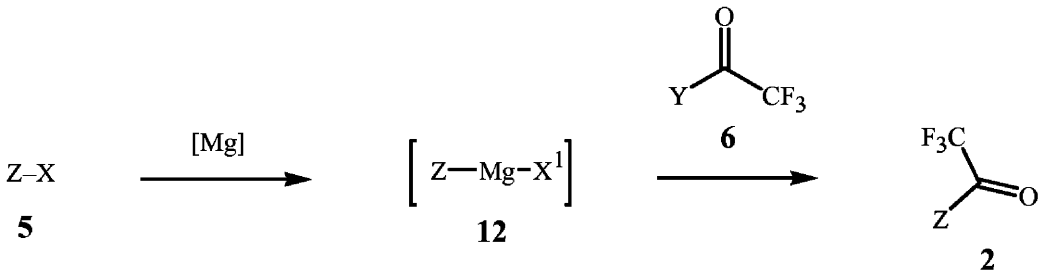
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I
Br	H	Br	OH	CF_3	H	CF_3	OH
Br	H	Br	OMe	CF_3	H	CF_3	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro	CF_3	H	CF_3	Nitro
Br	H	Br	NH_2	CF_3	H	CF_3	NH_2
Br	H	Br	Ciano	CF_3	H	CF_3	Ciano
Br	H	Br	Me	CF_3	H	CF_3	Me
Br	H	Br	CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br	CF_3	H	CF_3	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H	CF_3	H	CF_3	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF_3	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF_3	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF_3	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro	Cl	Cl	Cl	Nitro
CF_3	H	H	NH_2	Cl	Cl	Cl	NH_2
CF_3	H	H	Ciano	Cl	Cl	Cl	Ciano
CF_3	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

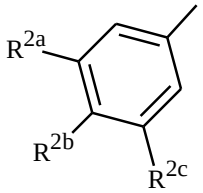
Las Tablas 13-14 se relacionan con el método del Esquema 2 para convertir los compuestos de la Fórmula **5** en

reactivos de Grignard, que se ponen en contacto con los compuestos de la Fórmula **6** para preparar los compuestos de la Fórmula **2**. X^1 puede ser igual o diferente a X, tal como se explicó en la descripción del método del Esquema 2.



En las transformaciones de ejemplo que se representan en estas tablas, el solvente comprende tetrahidrofurano.

Tabla 13

Z es  ; y [Mg] es metal magnesio (por ejemplo, viruta).

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	I	OMe
CF_3	H	Cl	I	OEt
CF_3	H	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	Br	I	OMe
CF_3	H	Br	I	OEt
CF_3	H	Br	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Br	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Br	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	H	I	OMe
CF_3	H	H	I	OEt
CF_3	H	H	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$

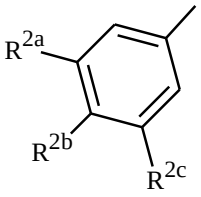
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	Cl	Br	OMe
CF_3	H	Cl	Br	OEt
CF_3	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	CF_3	I	OMe
CF_3	H	CF_3	I	OEt
CF_3	H	CF_3	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	CF_3	Br	OMe
CF_3	H	CF_3	Br	OEt
CF_3	H	CF_3	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	H	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Br	OMe
CF_3	H	H	Br	OEt
CF_3	H	H	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Cl	OMe
CF_3	H	H	Cl	OEt
CF_3	H	H	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	I	Ome
CF_3	H	F	I	OEt
CF_3	H	F	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	Br	OMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Cl	OMe
CF_3	H	CF_3	Cl	OEt
CF_3	H	CF_3	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	Br	OMe
Cl	Cl	Cl	Br	OEt
Cl	Cl	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	F	Cl	I	OMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF_3	H	F	Br	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Br	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$	Cl	F	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF_3	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF_3	H	F	Cl	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Cl	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$	Cl	F	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$

Tabla 14

Z es  ; y [Mg] es cloruro de isopropilmagnesio.

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe	CF_3	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt	CF_3	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	I	O-*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	Br	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	Br	I	OMe
CF_3	H	Br	I	OEt
CF_3	H	Br	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Br	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Br	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	H	I	OMe
CF_3	H	H	I	OEt
CF_3	H	H	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)_2$

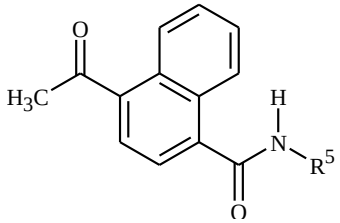
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	Cl	Br	OMe
CF_3	H	Cl	Br	OEt
CF_3	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	Br	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	CF_3	I	OMe
CF_3	H	CF_3	I	OEt
CF_3	H	CF_3	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	CF_3	Br	OMe
CF_3	H	CF_3	Br	OEt
CF_3	H	CF_3	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)_2$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Br	OMe
CF_3	H	H	Br	OEt
CF_3	H	H	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Cl	OMe
CF_3	H	H	Cl	OEt
CF_3	H	H	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	I	OMe
CF_3	H	F	I	OEt
CF_3	H	F	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Cl	OMe
CF_3	H	CF_3	Cl	OEt
CF_3	H	CF_3	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	Br	OMe
Cl	Cl	Cl	Br	OEt
Cl	Cl	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF_3	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF_3	H	F	Br	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Br	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF_3	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF_3	H	F	Cl	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$

Los siguientes compuestos de la Fórmula **3** que se definen en la Tabla 15 son especialmente importantes como intermedios para preparar los compuestos correspondientes de la Fórmula **1,** tal como se indica en los Esquemas 1, 1a y 1b mediante los procedimientos descritos en la presente junto con los métodos conocidos en la técnica.

Tabla 15



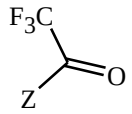
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$

R^5	R^5	R^5
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2Cl		
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2F		
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH_2\text{-}(2\text{-Py})$	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2\text{-}(4\text{-Thz})$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)$ CF_3

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

Reivindicaciones Divisional A

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**



2

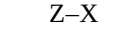
en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2; y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6;

el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**



5

caracterizado porque X es I,

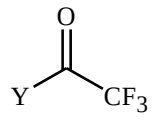
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

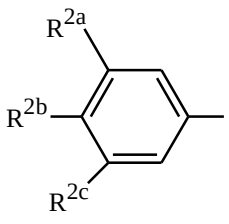
caracterizado porque

Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es



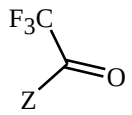
;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1-C_2 o fluoroalcoxi de C_1-C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

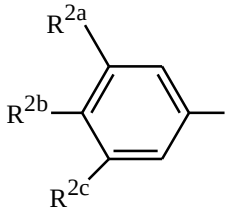
3. Un compuesto de la Fórmula **2**



2

caracterizado porque

Z es



;

R^{2a} es CF_3; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste de

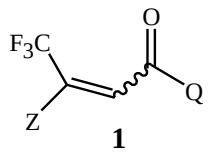
1-[3-cloro-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona; y

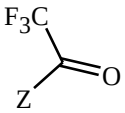
1-[3-bromo-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona.

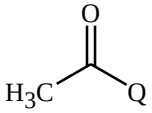
5. Un compuesto que es 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**, en donde Q y Z son tal como se define en la descripción; el método comprende destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**, en donde M es Ca, Sr o Ba, carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**, en donde M^1 es Li, Na o **K**, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.



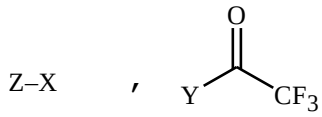
1 , 

2 , 

3 , $M(OH)_2$ **4** , $(M^1)_2CO_3$ **4a**

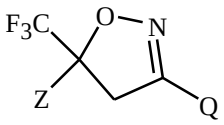
Además, se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard que se deriva al poner en contacto un compuesto de la Fórmula **5**, en donde X es Cl, Br o I, con metal magnesio o un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un

compuesto de la Fórmula **6**, en donde Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$ y R^{11}, R^{12} y R^{13} son tal como se define en la descripción.



5 , **6**

Adicionalmente, se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**, en donde Q y Z son tal como se definen en la descripción, con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método descrito anteriormente o por el uso de un compuesto de la Fórmula **1** preparado mediante el método descrito anteriormente.



7

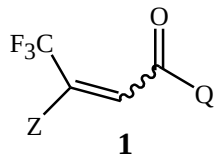
METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con un método para preparar chalconas de 3-trifluorometilo e intermedios de trifluoroacetilo. La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos de trifluoroacetilo y halo útiles como materias primas e intermedios para el método mencionado anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**



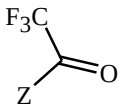
1

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

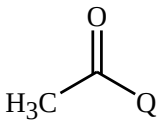
Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

que comprende agua destilada de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

4a

en donde M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**, en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido; el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

5

en donde X es Cl, Br o I,

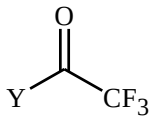
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o

R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**, en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2; y cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6; el método comprende

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

Z–X

5

en donde X es I,

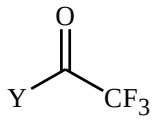
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner la mezcla de reacción en contacto con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

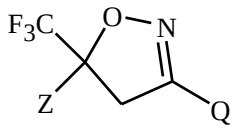
Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-.

La presente invención también se relaciona con el método descrito anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula **1** de un compuesto de la Fórmula **2** y un compuesto de la Fórmula **3**, en donde el método se caracteriza, además, por la preparación del compuesto de la Fórmula **2** de los compuestos de las Fórmulas **5** y **6**, mediante el método descrito anteriormente.

La presente invención también se relaciona con un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**. El método se caracteriza porque (a) el compuesto de la Fórmula **1** se prepara mediante el método descrito anteriormente, o (b) se usa un compuesto de la Fórmula **1** preparado mediante el método descrito anteriormente como el compuesto de la Fórmula 1.

La presente invención se relaciona, además, con compuestos novedosos de las Fórmulas **2** y **5**, útiles como materias primas para los métodos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se usa en la presente descripción, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, “contiene” o “que contiene”, o cualquier otra variante de éstos, pretenden abarcar una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, una mezcla, 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, mezcla, proceso, método, 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 (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 cantidad de instancias (es decir, incidencias) del elemento o componente. Por consiguiente, “un(a)” o “unos(as)” deben interpretarse para incluir uno o por lo menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente

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

En las menciones anteriores, el término “alquilo”, usado solo o en palabras compuestas, tales como “alquiltio” o “haloalquilo”, incluye alquilos de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

“Alcoxi” incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. “Alquiltio” incluye porciones alquiltio de cadena lineal o ramificada, tales como metiltio, etiltio y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. “Alquilsulfinilo” incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Los ejemplos de “alquilsulfinilo” incluyen $CH_3S(O)$-, $CH_3CH_2S(O)$-, $CH_3CH_2CH_2S(O)$-, $(CH_3)_2CHS(O)$- y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Los ejemplos de “alquilsulfonilo” incluyen $CH_3S(O)_2$-, $CH_3CH_2S(O)_2$-, $CH_3CH_2CH_2S(O)_2$-, $(CH_3)_2CHS(O)_2$- y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. El “alquilamino”, “dialquilamino” y similares se definen análogamente a los ejemplos anteriores.

“Cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “alquilcicloalquilo” indica una sustitución alquilo en una

porción cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, *i*-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" indica una sustitución cicloalquilo en una porción alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otras porciones cicloalquilo enlazadas a grupos alquilo de cadena recta o ramificada.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas, tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno", el alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. De manera similar, "fluoroalquilo" se refiere a que el alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de flúor. Los ejemplos de "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halógeno" incluyen F_3C-, $ClCH_2$-, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2-. Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "haloalquilsulfinilo", "haloalquilsulfonilo" y similares se definen análogamente al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O-, CCl_3CH_2O-, $HCF_2CH_2CH_2O$- y CF_3CH_2O-. Los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl_3S-, CF_3S-, CCl_3CH_2S-

y $ClCH_2CH_2CH_2S$-. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $CF_3S(O)$-, $CCl_3S(O)$-, $CF_3CH_2S(O)$- y $CF_3CF_2S(O)$-. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)_2$-, $CCl_3S(O)_2$-, $CF_3CH_2S(O)_2$- y $CF_3CF_2S(O)_2$-. El término "halodialquilamino" indica dialquilamino, en donde por lo menos uno de los componentes amino se sustituye con por lo menos un halógeno. Los ejemplos de "halodialquilamino" incluyen $CH_2ClCH_2N(CH_3)$- y $(CF_3CH_2)_2N$-.

"Alquilcarbonilo" indica porciones alquilo de cadena recta o ramificada enlazadas a una porción C(=O). Algunos ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $CH_3C(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2C(=O)$- y $(CH_3)_2CHC(=O)$-. Algunos ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)$-, $CH_3CH_2OC(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$-, $(CH_3)_2CHOC(=O)$- y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxicarbonilo.

En la presente descripción y reivindicaciones, los radicales "SO_2" y "$S(O)_2$" se refieren a sulfonilo, "-CN" se refiere a ciano, "$-NO_2$" se refiere a nitro y "-OH" se refiere a hidroxi.

La cantidad total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica con el prefijo "C_i-C_j", en donde i y j son números de 1 a 9. Por ejemplo, alquilsulfonilo de C_1-C_4 indica de metilsulfonilo a butilsulfonilo, que incluye posibles isómeros. Alcoxicarbonilo de C_2 indica $CH_3OC(O)$-; alcoxicarbonilo de C_3 indica $CH_3CH_2C(O)$-; y alcoxicarbonilo de C_4 incluye $(CH_3)_2CHC(O)$- y $CH_3CH_2CH_2C(O)$-.

Cuando un compuesto se sustituye con un sustituyente que comprende un subíndice que indica que la cantidad de sustituyentes puede exceder 1, los sustituyentes (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, para $(R^v)_r$ en U-1 de la Exhibición 1, r es 1, 2, 3, 4 ó 5. Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno (por ejemplo, $-NR^4R^5$ en la definición de R^3, en donde R^4 o R^5 puede ser hidrógeno en la Modalidad 2), entonces cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que es equivalente al grupo que no se sustituye. Cuando se indica que un grupo variable está opcionalmente unido a una posición, por ejemplo, $(R^v)_r$ en U-41 de la Exhibición 1, en donde r puede ser 0, entonces en esa posición puede haber hidrógeno aun cuando no se haya indicado en la definición del grupo variable. Cuando se dice que una o más posiciones en un grupo “no están sustituidas” o son “no sustituidas”, entonces los átomos de hidrógeno están unidos para ocupar cualquier valencia libre.

Los términos “anillo heterocíclico” o “heterociclo” indican un anillo o sistema de anillos en el cual por lo menos un átomo que forma la cadena principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente, un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. El

término “miembro del anillo” se refiere a un átomo u otra porción (por ejemplo, C(=O), C(=S), S(O) o $S(O)_2$) que forma la cadena principal de un anillo. A menos que se indique de otra manera, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcial o completamente insaturado, además, un anillo heterocíclico insaturado puede ser parcial o completamente insaturado. Por lo tanto, la mención de “anillo heterocíclico” sin indicar si es saturado o insaturado es sinónima de la mención de “anillo heterocíclico saturado o insaturado”. Cuando un anillo heterocíclico insaturado cumple con la regla de Hückel, entonces el anillo también se denomina “anillo heteroaromático” o “anillo heterocíclico aromático”. “Aromático” indica que cada uno de los átomos del anillo se encuentra prácticamente en el mismo plano y tiene un *orbital-p* perpendicular al plano del anillo y que los electrones π (4n + 2), en donde n es un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir la regla de Hückel. A menos que se indique de otra manera, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillos pueden estar unidos mediante cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un hidrógeno en el carbono o nitrógeno.

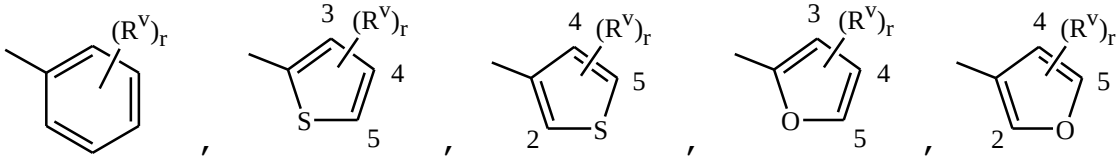
El término “opcionalmente sustituido”, en relación con fenilo o 1-naftalenilo en las definiciones de Z y Q, se refiere

a grupos que son no substituidos o que tienen por lo menos un sustituyente que no es hidrógeno. Como Z y Q se encuentran en la periferia de las porciones de las moléculas que experimentan la reacción en los métodos presentes, una amplia variedad tanto de cantidades como de tipos de sustituyentes es compatible con los presentes métodos. Como se usa en la presente descripción se debe aplicar las siguientes definiciones, a menos que se indique de otra manera. El término “opcionalmente sustituido” se usa indistintamente con la frase “sustituido o no sustituido” o con el término “(no) sustituido”. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

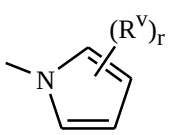
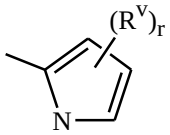
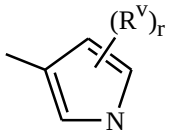
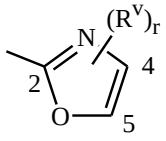
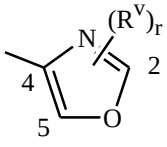
Cuando R^3 o Q^1 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, puede estar unido al resto de la Fórmula **1** mediante cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno, a menos que se describa de otra manera. Como se indica en la Modalidad 1B, R^3 o Q^1 puede ser (entre otros) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 1B. Un ejemplo de fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes es el anillo que se ilustra como U-1 en la Exhibición 1, en donde R^v es tal como se define en la Modalidad 1B para R^3 o Q^1 y r es un entero de 0 a 5.

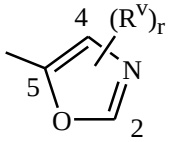
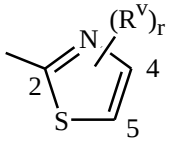
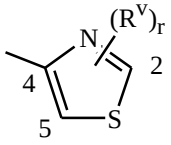
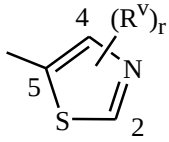
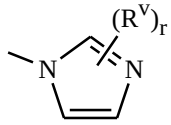
Como se indicó anteriormente, R^3 o Q^1 puede ser (entre otros) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 2. Los ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyen los anillos U-2 a U-61 que se ilustran en la Exhibición 1, en donde R^v es cualquier sustituyente, tal como se define en la Modalidad 2 para R^3 o Q^1 y r es un entero de 0 a 4 limitado por la cantidad de posiciones disponibles en cada grupo U. Dado que U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 y U-43 tienen solamente una posición disponible, en estos grupos U r está limitado a los enteros 0 ó 1, y r es 0 significa que el grupo U no está sustituido y que un hidrógeno está presente en la posición indicada por $(R^v)_r$.

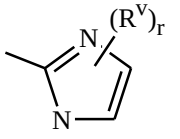
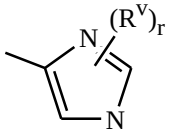
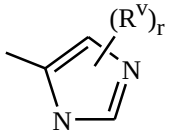
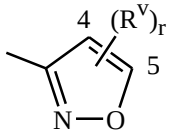
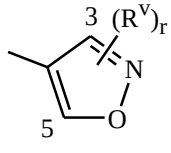
Exhibición 1

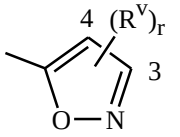
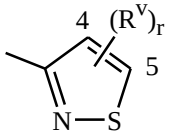
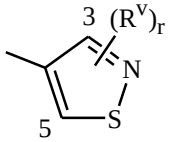
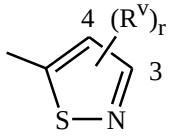
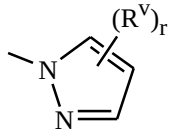


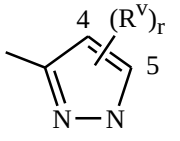
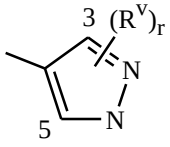
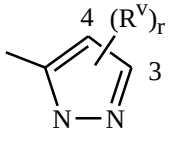
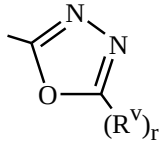
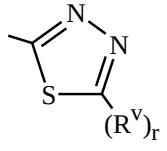
U-1 , U-2 , U-3 , U-4 , U-5 ,

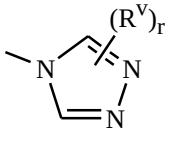
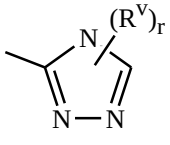
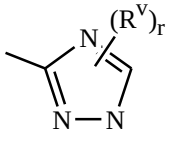
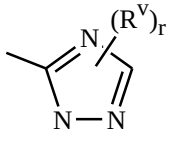
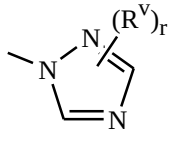

U-6 ,

U-7 ,

U-8 ,

U-9 ,

U-10 ,

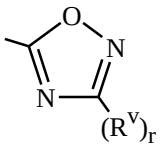
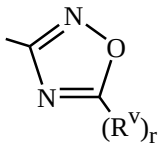
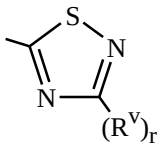
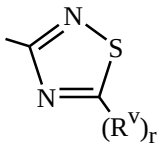
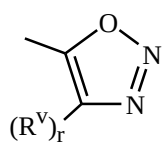

U-11 ,

U-12 ,

U-13 ,

U-14 ,

U-15 ,

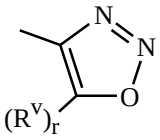
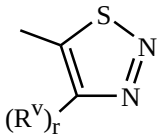
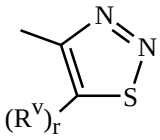
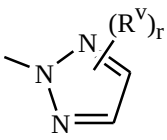
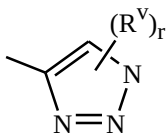

U-16 ,

U-17 ,

U-18 ,

U-19 ,

U-20 ,

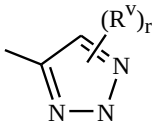
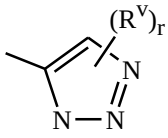
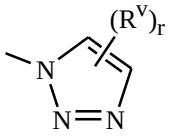
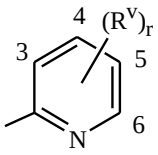
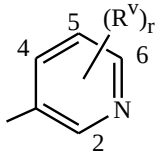

U-21 ,

U-22 ,

U-23 ,

U-24 ,

U-25 ,

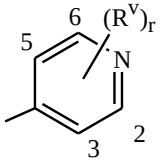
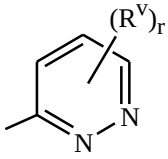
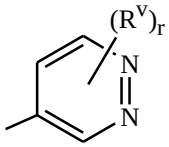
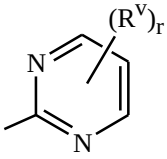
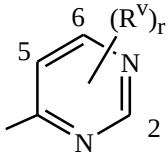

U-26 ,

U-27 ,

U-28 ,

U-29 ,

U-30 ,

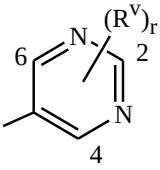
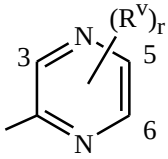
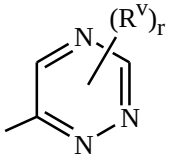
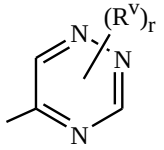
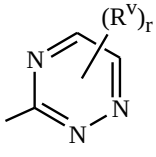

U-31 ,

U-32 ,

U-33 ,

U-34 ,

U-35 ,


U-36 ,

U-37 ,

U-38 ,

U-39 ,

U-40 ,

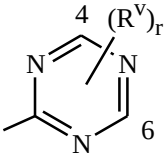

U-41 ,

U-42 ,

U-43 ,

U-44 ,

U-45 ,


U-46 ,

U-47 ,

U-48 ,

U-49 ,

U-50 ,


U-51 ,

U-52 ,

U-53 ,

U-54 ,

U-55 ,


U-56 ,

U-57 ,

U-58 ,

U-59 ,

U-60

y

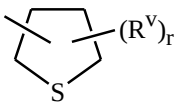

U-61 .

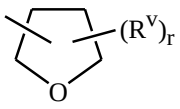
Nótese que cuando R^3 o Q^1 es un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 2 para R^3 o Q^1, uno o dos miembros del anillo de carbono del heterociclo pueden estar, opcionalmente, en la forma oxidada de una porción carbonilo.

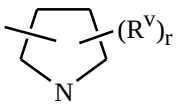
Algunos ejemplos de un anillo heterocíclico saturado o no aromático insaturado de 5 ó 6 miembros incluyen los anillos G-1 a G-35 como se ilustran en la Exhibición 2. Debe mencionarse que cuando el punto de unión en el grupo G se ilustra como un punto flotante, el grupo G puede unirse al resto de la Fórmula **1** a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo G mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes opcionales que corresponden a R^v se pueden unir a cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Para estos anillos G, r es, generalmente, un entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo G.

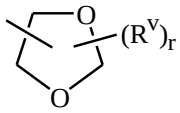
Note que cuando R^3 o Q^1 comprende un anillo seleccionado de G-28 a G-35, G^2 se selecciona de O, S o N. Note que cuando G^2 es N, el átomo de nitrógeno puede completar su valencia por medio de sustitución, ya sea con H o con los otros sustituyentes que corresponden a R^v, tal como se define en la Modalidad 1B.

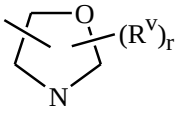
Exhibición 2

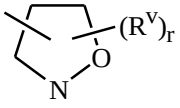

G-1 ,

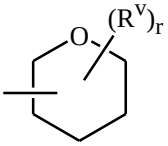

G-2 ,

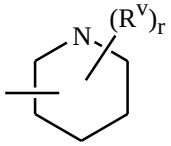

G-3 ,

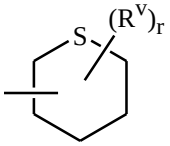

G-4 ,

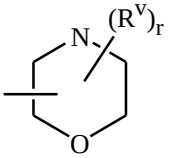

G-5 ,

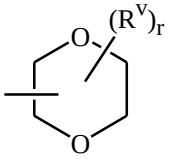

G-6 ,

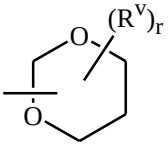

G-7 ,

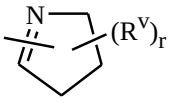

G-8 ,

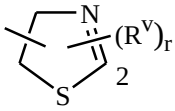

G-9 ,

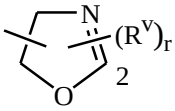

G-10 ,

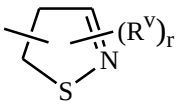

G-11 ,

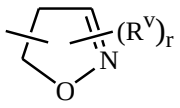

G-12 ,

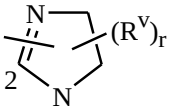

G-13 ,

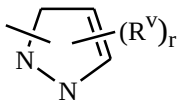

G-14 ,

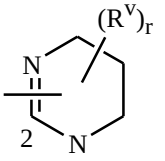

G-15 ,

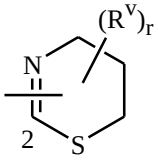

G-16 ,

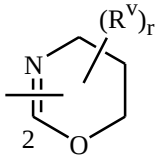

G-17 ,

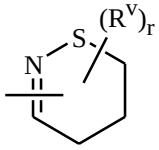

G-18 ,

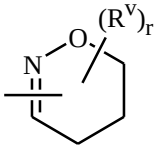

G-19 ,

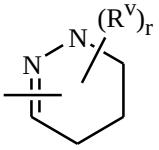

G-20 ,

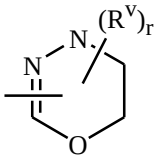

G-21 ,

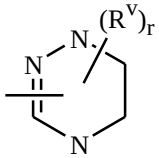

G-22 ,

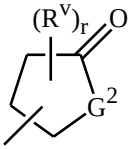

G-23 ,

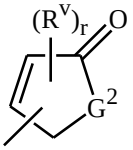

G-24 ,

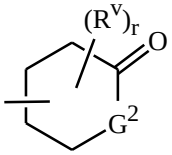

G-25 ,

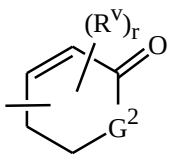

G-26 ,

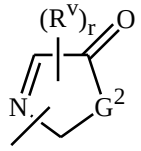

G-27 ,

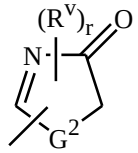

G-28 ,

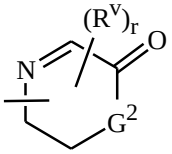

G-29 ,

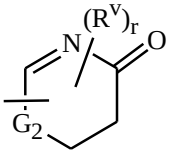

G-30 ,



,


,


,


y


.

G-31 G-32 G-33 G-34 G-35

Debe mencionarse que cuando R^V es H y está unido a un átomo, se considera que ese átomo no está sustituido. Los átomos de nitrógeno que requieren sustitución para completar su valencia están sustituidos con H o R^V. Debe mencionarse que cuando el punto de unión entre $(R^V)_r$ y el grupo U se ilustra como un punto flotante, $(R^V)_r$ puede estar unido a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible del grupo U. Debe mencionarse que cuando el punto de unión en el grupo U se ilustra como un punto flotante, el grupo U puede unirse al resto de la Fórmula **1** a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo U mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. Debe mencionarse que algunos grupos U pueden sustituirse solamente con menos de 4 grupos R^V (por ejemplo, U-2 a U-5, U-7 a U-48 y U-52 a U-61).

En la técnica se conoce una amplia variedad de métodos de síntesis para facilitar la preparación de anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos; Para revisiones más extensas, véase la colección de ocho volúmenes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees, editores en jefe, Pergamon Press, Oxford, 1984 y la

serie de doce volúmenes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, editores en jefe, Pergamon Press, Oxford, 1996.

En algunos casos en la presente descripción las relaciones se indican en una sola cifra, que se relaciona con el número 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4: 1.

En el contexto de la presente invención "decantador" se refiere a un dispositivo con la capacidad de eliminar por separado una fase líquida superior (es decir, menos densa) y/o una fase líquida inferior (es decir, más densa) de un líquido (por ejemplo, condensado azeotrópico) que comprende dos fases líquidas. Una trampa de Dean-Stark es un ejemplo de un tipo de decantador.

Las modalidades de la presente invención incluyen:

Modalidad 1. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1** que comprende agua destilada de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad 1A. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad 1B. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base comprende un carbonato de metales alcalinos de la Fórmula **4a**.

Modalidad 1C. El método de conformidad con la Modalidad 1, en donde la base comprende 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos.

Modalidad 1D. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1.

Modalidad 1E. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1A.

Modalidad 1F. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1B.

Modalidad 1G. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **7** con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método de conformidad con la Modalidad 1C.

Modalidad 2. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 1G, en donde

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, haloalquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, haloalquinilo de C_3–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6

miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6,

alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_8, cicloalquilamino de C_3–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalcoxicarbonilo de C_2–C_7, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, -OH, $-NH_2$, -CN o $-NO_2$; o Q^1;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_4, alcoxicarbonilo de C_2–C_4, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_7, -OH, $-NH_2$, -C(=O)OH, -CN o $-NO_2$;

cada Q^1 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ y $-C(=O)OR^{10}$;

cada R^9 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^{10} es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7;

cada R^{11} es independientemente H; o alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilsulfonilo de C_1–C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1–C_6; y

cada W es independientemente O o S.

Modalidad 2A. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde Q es fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad 2B. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde Q es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad 2C. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, $-C(W)N(R^4)R^5$, $-C(W)OR^5$ o -CN; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, -CN, $-C(W)N(R^4)R^5$ y $-C(O)OR^5$.

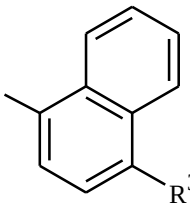
Modalidad 2D. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^4 es independientemente H o alquilo de C_1–C_6.

Modalidad 2E. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

Modalidad 2F. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9 o -CN; o Q^1.

Modalidad 2G. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada Q^1 es independientemente un anillo piridinilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro halógenos.

Modalidad 2H. El método de conformidad con la Modalidad 2B, en donde

Q es  ; y

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^5$.

Modalidad 2I. El método de conformidad con la Modalidad 2H, en donde

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7.

Modalidad 2J. El método de conformidad con la Modalidad 2I, en donde R^4 es H.

Modalidad 2K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2J, en donde

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9; y

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6 o alquinilo de C_2–C_6, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1–C_2 y fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1–C_3.

Modalidad 2L. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2K, en donde

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con fenilo.

Modalidad 2M. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2L, en donde

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$.

Modalidad 2N. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2H a 2J, en donde

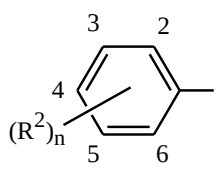
R^3 es $C(O)OR^5$.

Modalidad 2O. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2K a 2L, en donde

R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

Modalidad 3. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 2O, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN o $-NO_2$.

Modalidad 3A. El método de conformidad con la Modalidad 3, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo fenilo.

Modalidad 3B. El método de conformidad con la Modalidad 3 ó 3A, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

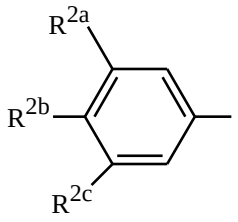
Modalidad 3C. El método de conformidad con la Modalidad 3 ó 3A, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6 o -CN.

Modalidad 3D. El método de conformidad con la Modalidad 3C, en donde cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 3E. El método de conformidad con la Modalidad 3D, en donde cada R^2 es independientemente halógeno o CF_3.

Modalidad 3F. El método de conformidad con la Modalidad 3E, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl o CF_3.

Modalidad 3G. El método de conformidad con la Modalidad 3A, en donde Z es



;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2; R^{2b} es H, halógeno o ciano; y R^{2c} es H, halógeno o CF_3.

Modalidad 3H. El método de conformidad con la Modalidad 3G, en donde R^{2a} es CF_3 o halógeno; y R^{2c} es H, CF_3 o halógeno.

Modalidad 3I. El método de conformidad con la Modalidad 3H, en donde R^{2a} es CF_3.

Modalidad 3J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3G a 3I, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 3K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3G a 3J, en donde R^{2c} es CF_3 o halógeno.

Modalidad 3L. El método de conformidad con la Modalidad 3K, en donde R^{2c} es CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 3M. El método de conformidad con la Modalidad 3L, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 3N. El método de conformidad con la Modalidad 3L, en donde R^{2c} es CF_3, Cl o Br.

Modalidad 3O. El método de conformidad con la Modalidad 3N, en donde R^{2c} es Cl o Br.

Modalidad 3P. El método de conformidad con la Modalidad 3O, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Modalidad 3Q. El método de conformidad con la Modalidad 3O, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

Modalidad 4. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5** al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con (a) metal magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo; y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**.

Modalidad 4A. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 2O y 3 a 3Q que también se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **2** mediante el método de conformidad con la Modalidad 4.

Modalidad 4B. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl o I.

Modalidad 4C. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Br o I.

Modalidad 4D. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl o Br.

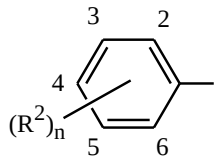
Modalidad 4E. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl.

Modalidad 4F. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Br.

Modalidad 4G. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es I.

Modalidad 4H. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4 a 4G, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6;

siempre y cuando X sea Cl, cada R^2 es independientemente F, Cl, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad 4I. El método de conformidad con la Modalidad 4H, en donde cuando X es Br, cada R^2 es independientemente F, Cl, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6; y cuando X es Cl, cada R^2 es independientemente F, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad 4J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 3, 4H y 4I, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos en las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo fenilo.

Modalidad 4K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4H, 4I y 4J, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6 o fluoroalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 4L. El método de conformidad con la Modalidad 4K, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o fluoroalquilo de C_1–C_6.

Modalidad 4M. El método de conformidad con la Modalidad 4L, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4N. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 4H a 4M, en donde Z es un anillo fenilo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2, los sustituyentes unidos a las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo.

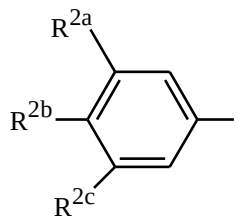
Modalidad 4O. El método de conformidad con la Modalidad 4N, en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4P. El método de conformidad con la Modalidad 4O, en donde por lo menos un R^2 es CF_3.

Modalidad 4Q. El método de conformidad con la Modalidad 4P, en donde un R^2 es CF_3 y el otro R^2 es Cl o Br.

Modalidad 4R. El método de conformidad con la Modalidad 4Q, en donde un R^2 es CF_3 y el otro R^2 es Cl.

Modalidad 4S. El método de conformidad con la Modalidad 3A o 3H, en donde Z es



;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2; R^{2b} es H, F, Cl o Br; y R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad 4T. El método de conformidad con la Modalidad 4S, en donde R^{2a} es CF_3, F, Cl o Br; y R^{2c} es H, CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 4U. El método de conformidad con la Modalidad 4T, en donde R^{2a} es CF_3.

Modalidad 4V. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4U, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 4W. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4V, en donde R^{2c} es CF_3, F, Cl o Br.

Modalidad 4X. El método de conformidad con la Modalidad 4W, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 4Y. El método de conformidad con la Modalidad 4W, en donde R^{2c} es CF_3, Cl o Br.

Modalidad 4Z. El método de conformidad con la Modalidad 4Y, en donde R^{2c} es Cl o Br.

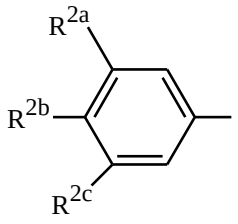
Modalidad 4ZA. El método de conformidad con la Modalidad 4Z, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Modalidad 4ZB. El método de conformidad con la Modalidad 4Z, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

Modalidad 4ZC. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4S a 4ZB, en donde X es I.

Modalidad 5. Un compuesto de la Fórmula **2** como se describe en la Breve descripción de la invención, en donde

Z es



;

R^{2a} es CF_3; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno.

Modalidad 5A. Un compuesto de la Modalidad 5, en donde R^{2b} es H.

Modalidad 5B. Un compuesto de la Modalidad 5 ó 5A, en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modalidad 5C. Un compuesto de la Modalidad 5B, en donde R^{2c} es Cl o Br.

Modalidad 5D. Un compuesto de la Modalidad 5C seleccionado del grupo que consiste de:

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona; y

1-[3-bromo-5-(trifluorometil)]-2,2,2-trifluoroetanona.

Modalidad 5E. Un compuesto de la Fórmula **5** como se describe en la Breve descripción de la invención, que es 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno.

Modalidad 6. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde M es Ca (es decir, el hidróxido de metales alcalinotérreos es hidróxido cálcico).

Modalidad 6A. El método de conformidad con la Modalidad 1A, 1E o 6, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,1.

Modalidad 6A1. El método de conformidad con la Modalidad 6A, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,5.

Modalidad 6B. El método de conformidad con la Modalidad 6A1, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,8.

Modalidad 6C. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1A, 1E o 6 a 6B, en donde la relación molar del hidróxido de metales alcalinotérreos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 1.

Modalidad 6D. El método de conformidad con la Modalidad 1B o 1F, en donde M^1 es K (es decir, el carbonato de metales alcalinos es carbonato potásico).

Modalidad 6E. El método de conformidad con la Modalidad 1B, 1F o 6D, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,01.

Modalidad 6F. El método de conformidad con la Modalidad 6E, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,03.

Modalidad 6G. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1B, 1F o 6D a 6F, en donde la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 0,2.

Modalidad 6H. El método de conformidad con la Modalidad 1C o 1G, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,01.

Modalidad 6I. El método de conformidad con la Modalidad 6H, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y

el compuesto de la Fórmula **2** es por lo menos aproximadamente 0,03.

Modalidad 6J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1C, 1G, 6H o 6I, en donde la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **2** no es mayor que aproximadamente 0,2.

Modalidad 7. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde el solvente polar aprótico comprende una amida o sulfóxido (incluso mezclas de éstos).

Modalidad 7A. El método de conformidad con la Modalidad 7, en donde el solvente polar aprótico comprende uno o más de *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona y sulfóxido de metilo.

Modalidad 7B. El método de conformidad con la Modalidad 7, en donde el solvente polar aprótico comprende una amida.

Modalidad 7C. El método de conformidad con la Modalidad 7B, en donde el solvente polar aprótico comprende uno o más de *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona.

Modalidad 7D. El método de conformidad con la Modalidad 7C, en donde el solvente polar aprótico comprende *N*,*N*-dimetilformamida.

Modalidad 8. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende un éter.

Modalidad 8A. El método de conformidad con la Modalidad 8, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende éter metílico de *tert*-butilo.

Modalidad 8B. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 1B, 1C, 1F, 1G o 6D a 6J, en donde el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua comprende acetonitrilo.

Modalidad 8C. El método de conformidad con la Modalidad 8A, en donde el solvente polar aprótico comprende *N*,*N*-dimetilformamida.

Modalidad 8D. El método de conformidad con la Modalidad 8C, en donde el *éter metílico de tert*-butilo y la *N*,*N*-dimetilformamida se encuentran en una relación en peso en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.

Modalidad 9. El método de conformidad con la Modalidad 1A o 1E, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 65 °C.

Modalidad 9A. El método de conformidad con la Modalidad 9, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 70 °C.

Modalidad 9B. El método de conformidad con la Modalidad 9A, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 75 °C.

Modalidad 9C. El método de conformidad con la Modalidad 1B, 1C, 1F o 1G, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 65 °C.

Modalidad 9D. El método de conformidad con la Modalidad 9C, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 80 °C.

Modalidad 9E. El método de conformidad con la Modalidad 9D, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura de por lo menos aproximadamente 85 °C.

Modalidad 9F. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 9 a 9E, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 110 °C.

Modalidad 9G. El método de conformidad con la Modalidad 9F, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 100 °C.

Modalidad 9H. El método de conformidad con la Modalidad 9G, en donde la mezcla se encuentra a una temperatura no mayor que aproximadamente 90 °C.

Modalidad 10. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con metal magnesio.

Modalidad 10A. El método de conformidad con la Modalidad 10, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1.

Modalidad 10B. El método de conformidad con la Modalidad 10A, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,02.

Modalidad 10C. El método de conformidad con la Modalidad 10B, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,05.

Modalidad 10D. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 10 a 10C, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2.

Modalidad 10E. El método de conformidad con la Modalidad 10D, en donde la relación molar entre el metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,1.

Modalidad 10F. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con un haluro de alquilmagnesio.

Modalidad 10G. El método de conformidad con la Modalidad 10F, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio de C_1–C_4.

Modalidad 10H. El método de conformidad con la Modalidad 10F o 10G, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio secundario.

Modalidad 10I. El método de conformidad con la Modalidad 10H, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de isopropilmagnesio.

Modalidad 10J. El método de conformidad con la Modalidad 10I, en donde el haluro de alquilmagnesio es cloruro de isopropilmagnesio.

Modalidad 10K. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 10F a 10J, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1.

Modalidad 10L. El método de conformidad con la Modalidad 10K, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es por lo menos aproximadamente 1,05.

Modalidad 10M. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 10F a 10L, en donde la relación

molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2.

Modalidad 10N. El método de conformidad con la Modalidad 10M, en donde la relación molar del haluro de alquilmagnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,15.

Modalidad 10O. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el compuesto de la Fórmula **6** es trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo.

Modalidad 11. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde el solvente etéreo comprende uno o más de éter etílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano.

Modalidad 11A. El método de conformidad con la Modalidad 11, en donde el solvente etéreo comprende éter etílico o tetrahidrofurano.

Modalidad 11B. El método de conformidad con la Modalidad 11A, en donde el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano.

Modalidad 11C. El método de conformidad con cualquiera de las modalidades 4, 4A u 11 a 11B, en donde el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con (a) metal magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente de hidrocarburo aromático además del solvente etéreo.

Modalidad 11D. El método de conformidad con la Modalidad 11C, en donde el solvente de hidrocarburo aromático comprende uno o más de benceno, tolueno y xileno.

Modalidad 11E. El método de conformidad con la Modalidad 11D, en donde el solvente de hidrocarburo aromático comprende tolueno.

Las modalidades de la presente invención, que incluyen las modalidades 1–11E anteriores, así como cualquier otra modalidad descrita en la presente descripción, se pueden combinar de cualquier manera y las descripciones de las variables en las modalidades no solamente se relacionan con los métodos descritos anteriormente para preparar los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **7**, sino también con los compuestos iniciales y los compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **7** mediante estos métodos.

Las combinaciones de las modalidades 1–11E se ilustran mediante las siguientes modalidades:

Modalidad A. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende agua destilada de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2;

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN o $-NO_2$;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, haloalquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, haloalquinilo de C_3–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6

miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6,

alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_8, cicloalquilamino de C_3–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilcarbonilo de C_2–C_7, haloalcoxicarbonilo de C_2–C_7, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, -OH, $-NH_2$, -CN o $-NO_2$; o Q^1;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, alquilcarbonilo de C_2–C_4, alcoxicarbonilo de C_2–C_4, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_7, -OH, $-NH_2$, -C(=O)OH, -CN o $-NO_2$;

cada Q^1 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, halocicloalquilo de C_3–C_6, alcoxi de C_1–C_6, haloalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, haloalquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, haloalquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, haloalquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilamino de C_1–C_6, dialquilamino de C_2–C_6, -CN, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ y $-C(=O)OR^{10}$;

cada R^9 es independientemente H, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7;

cada R^{10} es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7 o cicloalquilalquilo de C_4–C_7;

cada R^{11} es independientemente H; o alquenilo de C_2–C_6, alquinilo de C_2–C_6, cicloalquilo de C_3–C_6, alquilcicloalquilo de C_4–C_7, cicloalquilalquilo de C_4–C_7, alquilcarbonilo de C_2–C_7, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilsulfonilo de C_1–C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1–C_6; y

cada W es independientemente O o S.

Modalidad A1. El método de conformidad con la Modalidad A, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad A2. El método de conformidad con la Modalidad A o A1, en donde Q es fenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad A3. El método de conformidad con la Modalidad A o A1, en donde Q es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3.

Modalidad A4. El método de conformidad con la Modalidad A, A1 o A2, en donde

cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1–C_6;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, $-C(W)N(R^4)R^5$, -

$C(W)OR^5$ o -CN; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1–C_6, haloalquilo de C_1–C_6, -CN, $-C(W)N(R^4)R^5$ y $-C(O)OR^5$;

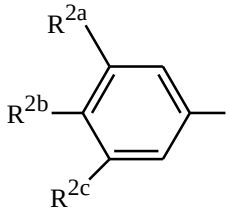
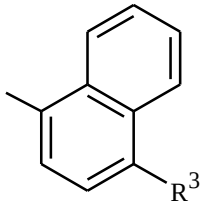
cada R^4 es independientemente H o alquilo de C_1–C_6;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1–C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alcoxicarbonilo de C_2–C_7, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7, halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9 o -CN; o Q^1; y

cada Q^1 es independientemente un anillo piridinilo opcionalmente sustituido con hasta 4 halógenos.

Modalidad A5. El método de conformidad con la Modalidad A3, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9; y

R^{5a} es alquilo de C_1–C_6, alquenilo de C_2–C_6 o alquinilo de C_2–C_6, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1–C_2 y fenilo opcionalmente

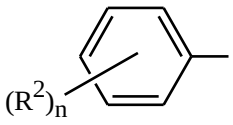
sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1–C_3.

Modalidad A6. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$.

Modalidad A7. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

Modalidad B. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6;

que además comprende preparar el compuesto de la Fórmula **2** de la siguiente manera

(1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5**

5

en donde X es Cl, Br o I,

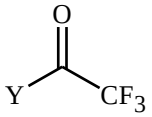
al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con

(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

en presencia de un solvente etéreo; y después

(2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**



6

en donde

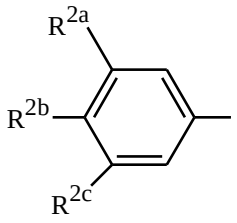
Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} es alquilo de C_1–C_5; y

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de C_1–C_2; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

Modalidad B1. El método de conformidad con la Modalidad B, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad B2. El método de conformidad con la Modalidad B o B1, en donde Z es



;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

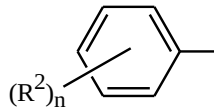
R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad C. El método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard derivado de un compuesto de la Fórmula **5** al

poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con (a) metal de magnesio, o (b) un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo; y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula **6**, en donde

X es I;

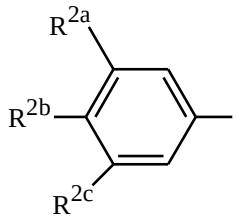
Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1–C_6, fluoroalquilo de C_1–C_6, alcoxi de C_1–C_6, fluoroalcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6 o fluoroalquiltio de C_1–C_6.

Modalidad C1. El método de conformidad con la Modalidad C, en donde Z es



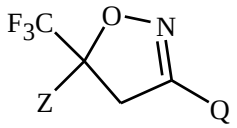
;

R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1–C_2 o fluoroalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, F, Cl o Br; y

R^{2c} es H, F, Cl, Br o CF_3.

Modalidad D. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



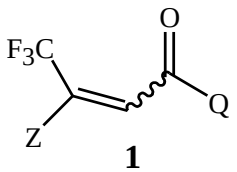
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



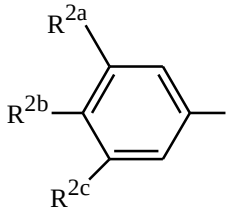
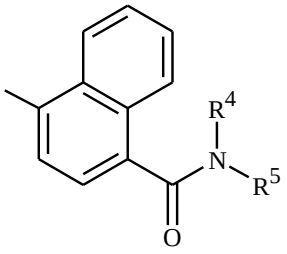
1

caracterizado por: la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el

método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad D1. El método de conformidad con la Modalidad D, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad D2. El método de conformidad con la Modalidad D o D1, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

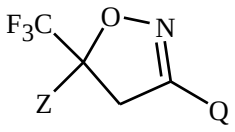
R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi,

alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C1–C6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

Modalidad E. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



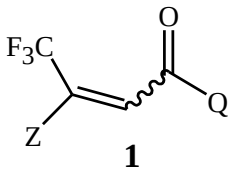
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



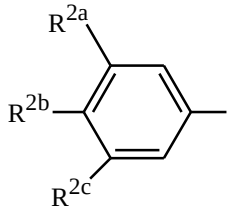
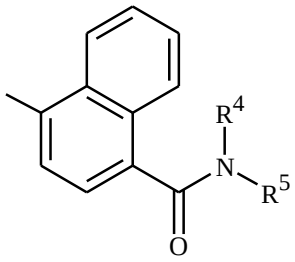
1

caracterizado por: el uso como compuesto de la Fórmula **1** un compuesto de la Fórmula **1** preparado

mediante el método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula **1**; el método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula **2**, el compuesto de la Fórmula **3**, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Modalidad E1. El método de conformidad con la Modalidad E, en donde la base es un hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y la mezcla también comprende un solvente polar aprótico.

Modalidad E2. El método de conformidad con la Modalidad E o E1, en donde

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

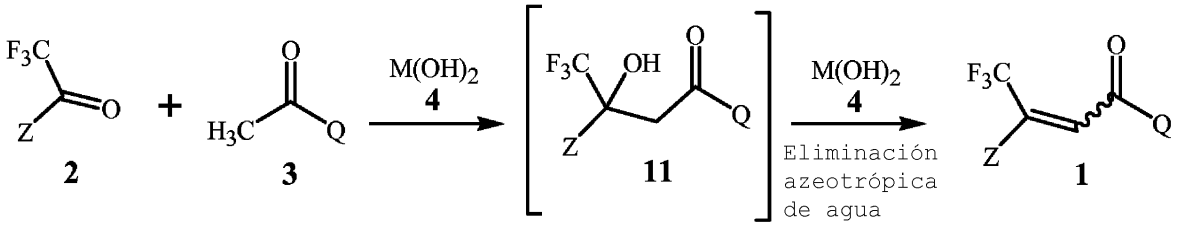
R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

En los siguientes Esquemas 1–10, las definiciones de Z, Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y W en los compuestos de las fórmulas **1** a **7** y **11** a **15** son tal 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 manera. La Fórmula **1a** es un subgrupo de la Fórmula **1**. La Fórmula **5a** es un subgrupo de la Fórmula **5**. Las Fórmulas **7a**, **7b**, **7c**, 7**d**, **7e** y **7f** son subgrupos de la Fórmula **7**. La Fórmula **13a** es un subgrupo de la Fórmula **13**.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1 se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, un hidróxido de metal alcalinotérreo base de la Fórmula **4**, un solvente polar aprótico y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1



en donde M es Ca, Sr o Ba.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, sino que bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y la Fórmula **3**, así como el uso de cantidades equimolares es, típicamente, lo más rentable. Sin embargo, los pequeños excesos molares de uno de los reactivos no perjudican la reacción y si uno de los reactivos es mucho menos costoso o de preparación más accesible, se puede preferir el uso de un ligero exceso (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) para asegurar la conversión completa del reactivo más costoso o de preparación menos accesible.

Se ha descubierto que los hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** y los compuestos con la capacidad de formarlos en contacto con agua son

particularmente eficaces en proporcionar una alta producción de compuestos de la Fórmula **1**. Estas bases de hidróxido de metales alcalinotérreos incluyen hidróxidos de calcio, estroncio o bario, de los cuales se prefiere el hidróxido de calcio por su bajo costo. Los hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** se pueden formar in situ de compuestos con la capacidad de formar hidróxidos de metales alcalinotérreos en contacto con agua (que se identifican en la presente como "precursores de hidróxido de metales alcalinotérreos"), tales como hidruros de metales alcalinotérreos. Los precursores de hidróxido de metales alcalinotérreos pueden reaccionar con el agua presente en la mezcla de reacción, incluso con agua formada por la reacción, para formar los hidróxidos de metales alcalinotérreos correspondientes. Se prefiere los hidruros de metales alcalinotérreos como precursores, debido a que su reacción para formar hidróxidos de metales alcalinotérreos remueve el agua formada por la reacción sin destilación. Se prefiere, particularmente, el hidruro cálcico como precursor de hidróxido de metales alcalinotérreos debido a su disponibilidad comercial y su costo relativamente bajo. Aunque el hidruro cálcico es favorable para la eliminación directa del agua, se prefiere la adición de hidróxido cálcico para formar la mezcla de reacción para el método del Esquema

1, en el cual el agua se remueve por destilación azeotrópica, debido a que el hidróxido cálcico no forma gas de hidrógeno y es más fácil de aumentar de forma gradual e intrínsecamente es más seguro de usar que un hidruro metálico de gran escala.

El hidróxido de metales alcalinotérreos se agrega para formar la mezcla de reacción de tal manera que la relación molar entre el hidróxido de metal alcalinotérreo y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentra, típicamente, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 proporciona una rápida velocidad de reacción y alto rendimiento.

En el presente método la mezcla de reacción comprende tanto un solvente polar aprótico como un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua. El solvente polar aprótico puede comprender una mezcla de compuestos de solvente polar aprótico, pero es, típicamente, un único compuesto de solvente polar aprótico. Como se comprende, generalmente, en la técnica, solvente aprótico se refiere a un compuesto líquido que no tiene porciones -OH ni -NH en su estructura molecular. Además, como se entiende, generalmente, en la técnica, solvente polar se refiere a un compuesto líquido con una constante dieléctrica mayor que 15. Para el presente método los solventes polares apróticos de especial

importancia son lo suficientemente polares para ser miscibles con agua en todas las proporciones a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 25 °C). Con la máxima preferencia, el solvente polar aprótico tiene un punto de ebullición mayor que el punto de ebullición del azeótropo de bajo punto de ebullición, de manera que el solvente polar aprótico no se remueva de la mezcla de reacción. Estas propiedades las proporcionan mejor los solventes de amida y sulfóxido, que están disponibles comercialmente a precios relativamente bajos. Solventes de amida se refiere a compuestos solventes que contienen una porción molecular de carboxamida. Los ejemplos comunes de solventes de amida son *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidinona. Los solventes de sulfóxido comprenden una porción molecular de sulfóxido; Los ejemplos comunes incluyen sulfóxido de dimetilo (también denominado sulfóxido de metilo) y sulfolano. Se prefiere más la *N*,*N*-dimetilformamida, debido a que proporciona excelentes resultados, tiene un punto de ebullición sustancialmente mayor que el agua, pero se puede eliminar fácilmente mediante destilación y está disponible comercialmente a un precio relativamente bajo.

En el presente método la inclusión de un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua facilita la eliminación por destilación del agua formada como subproducto. Comúnmente, el solvente

aprótico es un compuesto solvente único, pero también puede ser una mezcla de compuestos solventes (por ejemplo, isómeros de xileno). Azeótropo de bajo punto de ebullición se refiere a un azeótropo con un punto de ebullición menor que el punto de ebullición del agua y que el punto de ebullición del solvente aprótico. Por definición, los azeótropos de bajo punto de ebullición que contienen agua tienen puntos de ebullición normales menores que 100 °C (es decir, el punto de ebullición normal del agua). De este modo, el punto de ebullición del azeótropo de bajo punto de ebullición será sustancialmente menor que los puntos de ebullición de los compuestos de las Fórmulas **1**, **2** y **3** y estos compuestos permanecerán en la mezcla de reacción durante la destilación. Como se mencionó anteriormente, preferentemente, el solvente polar aprótico y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición se seleccionan de modo que el solvente polar aprótico tenga un punto de ebullición mayor que el azeótropo para que el solvente polar aprótico no se remueva durante la destilación. Los solventes apróticos que forman azeótropos con agua se conocen bien en la técnica y se ha publicado compendios que enumeran sus puntos de ebullición (véase, por ejemplo, *Azeotropic Data*, número 6 en Advances in Chemistry Series, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, particularmente, las páginas 6–12). Los ejemplos de solventes apróticos adecuados que forman azeótropos de bajo

punto de ebullición con agua incluyen ésteres, tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno y éteres, tales como éter metílico de *tert*-butilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Preferentemente, el azeótropo formado por el solvente aprótico y agua contiene un porcentaje más alto de agua que lo soluble en el solvente aprótico a temperatura ambiente (por ejemplo, 15–35 °C); por lo tanto, facilita la separación de agua a gran escala del azeótropo condensado en una trampa de decantación y recicla el solvente aprótico reducido en agua a la mitad de la columna de destilación. Por lo tanto, los solventes apróticos inmiscibles en agua, tales como acetato de etilo, benceno, tolueno y éter metílico de *tert*-butilo, se prefieren más que el tetrahidrofurano y el 1,4-dioxano, que son miscibles con agua.

Se ha descubierto que el éter metílico de *tert*-butilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El éter metílico de *tert*-butilo forma un azeótropo con agua que alcanza su punto de ebullición a 52,6 °C y que contiene 4 % de agua y 96 % de éter metílico de tert-butilo y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir rápidamente el agua mediante destilación de la mezcla de reacción. Además, el agua es soluble en éter metílico de *tert*-butilo en una proporción de únicamente aproximadamente 1 %. Por lo tanto, en las preparaciones de gran escala en donde la cantidad de éter metílico de *tert*-butilo en la trampa del decantador no es

suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa se separará en una capa superior que comprende éter metílico de *tert*-butilo que contiene únicamente aproximadamente 1 % de agua, que se puede reenviar a la mitad de la columna de destilación y una capa inferior que comprende, predominantemente, agua, la cual se puede eliminar. Además, los puntos de ebullición relativamente bajos del éter metílico de *tert*-butilo y su azeótropo con agua facilitan la selección de una amplia variedad de temperaturas de reacción con el ajuste de la proporción del éter metílico de *tert*-butilo combinado con un solvente polar aprótico que tiene un punto de ebullición mayor que 100 °C, particularmente, mayor que 120 °C (por ejemplo, *N*,*N*-dimetilformamida). Por ejemplo, las mezclas de reacción que comprenden mucho más éter metílico de *tert*-butilo que *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) pueden llegar al punto de ebullición a temperaturas de mezcla no mucho mayores que 55 °C, mientras que una mezcla de reacción que comprende poco éter metílico de *tert*-butilo con relación a DMF puede llegar al punto de ebullición a una temperatura de mezcla mayor que 100 °C. Típicamente, el *éter metílico de tert*-butilo y la N,*N*-dimetilformamida se encuentran en una relación en peso en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.

La reacción del método del Esquema 1 se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente

65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan a puntos de ebullición menores que 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene 1,5 % de agua), que retrasa la eliminación de agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 70 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 75 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

Los compuestos de las Fórmulas **2** y **3**, el hidróxido de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4** (o un precursor, como un hidruro de metales alcalinotérreos), el solvente polar aprótico y el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición se pueden combinar en cualquier orden conveniente para formar la mezcla de reacción.

El progreso de la reacción se puede monitorear mediante métodos convencionales, tales como cromatografía de capa fina, HPLC y análisis de alícuotas ^{1}H NMR. Después de terminar la reacción, la mezcla se enfría, típicamente,

hasta temperatura ambiente y el producto se aísla mediante métodos convencionales, tales como filtración, extracción, destilación y cristalización. Por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y otros sólidos se pueden eliminar principalmente mediante filtración. Se puede agregar agua al filtrado, seguido de un ácido fuerte (como ácido clorhídrico) para neutralizar cualquier base restante y ayudar a eliminar los solventes polares, como DMF. La separación de la fase orgánica, el lavado adicional con agua para eliminar los solventes polares, tales como DMF, el secado de los desecantes, tales como sulfato magnésico o tamices moleculares y después la evaporación del solvente dejan el producto, frecuentemente, como un sólido cristalino que se puede recristalizar de solventes, tales como hexanos.

Para las preparaciones en gran escala en las que el secado con desecantes es poco práctico, la fase orgánica separada se puede secar y concentrar al eliminar mediante destilación tanto el agua como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo con agua (posteriormente denominado en la presente “solvente azeotrópico de reacción”). Después, el residuo se puede diluir con un solvente no polar que tenga un punto de ebullición mayor que el solvente azeotrópico de reacción (por ejemplo, fracción de hexanos con una temperatura de ebullición normal de 65–

70 °C cuando el solvente azeotrópico de reacción es *éter metílico de tert*-butilo) y la destilación puede continuar con la eliminación del solvente azeotrópico de reacción residual y, opcionalmente, algo del solvente no polar. Frecuentemente, el enfriamiento de la mezcla que comprende el producto y el solvente no polar causa la cristalización del producto. Alternativamente, el solvente no polar se puede eliminar mediante destilación adicional o evaporación para que abandone el producto.

En vez de aislar el producto, puede ser más conveniente trasladarlo a un solvente útil para una reacción posterior (por ejemplo, el método del Esquema 6). Después de eliminar mediante destilación tanto el agua como el solvente azeotrópico de reacción, el residuo se puede diluir con un solvente útil en la reacción subsiguiente (denominado en la presente “reemplazo del solvente de reacción”). Pequeñas cantidades residuales de solvente azeotrópico de reacción pueden ser aceptables en la reacción subsiguiente. Alternativamente, si el reemplazo del solvente de reacción tiene un punto de ebullición mayor que el solvente azeotrópico de reacción (por ejemplo, el tetrahidrofurano como reemplazo del solvente de reacción cuando el solvente azeotrópico de reacción es éter metílico de *tert*-butilo), el solvente azeotrópico de reacción residual se puede eliminar fácilmente mediante destilación.

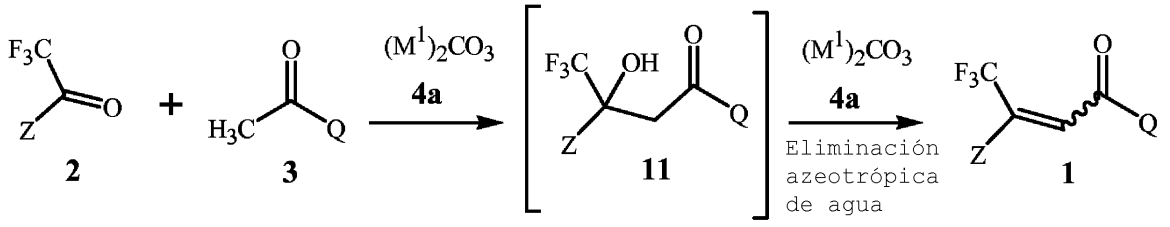
El método del Esquema 1 proporciona, típicamente, el compuesto de la Fórmula **1** como una mezcla de los isómeros geométricos *E* y *Z* (que se indican con una línea ondulada en la Fórmula **1**), en donde puede predominar un isómero. Los métodos de purificación, tales como la recristalización, proporcionan, frecuentemente, productos purificados que contienen principal y exclusivamente un solo isómero geométrico.

En un método alternativo para preparar los compuestos de la Fórmula **1**, los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** se ponen en contacto con un hidruro de metales alcalinotérreos, como el hidruro cálcico, en presencia de un solvente polar aprótico, como DMF sin necesidad de incluir un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua o agua destilada de la mezcla. En este método, el hidruro de metales alcalinotérreos funciona como fuente de base para catalizar la condensación y como agente de secado para eliminar el agua formada como subproducto. Dado que el hidruro de metales alcalinos funciona como el principal agente de secado, la estequiometría requiere una relación molar de por lo menos 0,5 con relación a los compuestos de las Fórmulas **2** y **3**. Típicamente, una relación de aproximadamente 1,3 proporciona una velocidad rápida de reacción y un alto rendimiento de los productos. Los hidruros de metales alcalinotérreos tienen, generalmente, poca solubilidad en solventes inertes a ellos, por lo que el tamaño pequeño de las

partículas mejora la transferencia de la masa, así como la disponibilidad de estos reactivos para reaccionar (por ejemplo, con agua). Aunque, típicamente, se requiere una relación molar de hidruro de metal alcalino y el compuesto de la Fórmula **3** no mayor que aproximadamente 2 para mejores resultados (es decir, alta conversión y rendimiento del producto), un tamaño grande de las partículas de los hidruros de metales alcalinotérreos puede requerir una relación molar del hidruro y el compuesto de la Fórmula **3** mayor que 2 para mejores resultados. Este método se realiza, típicamente, a una temperatura de por lo menos aproximadamente 45 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 55 °C y, típicamente, no mayor que aproximadamente 100 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 80 °C.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1a, se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base de carbonato de metal alcalino de la Fórmula **4a** y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1a



en donde M^1 es Li, Na o K.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, en su lugar y bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y de la Fórmula **3**, tal como se describe para el Esquema 1.

Se ha descubierto que los carbonatos de metal alcalino de la Fórmula **4a** son particularmente eficaces en proporcionar altas producciones de compuestos de la Fórmula **1**. Estas bases de carbonato de metales alcalinos incluyen carbonato de litio, sódico o potásico, de los cuales se prefiere el carbonato potásico debido a su bajo costo.

Se agrega el carbonato de metales alcalinos para formar la mezcla de reacción de tal manera que la relación molar del carbonato de metales alcalinos y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentre, típicamente, en el intervalo de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 proporciona la conversión completa de los compuestos de la Fórmula **3** en compuestos de la Fórmula **1**. El carbonato de metales alcalinos se puede agregar a la mezcla de reacción en pequeñas porciones, de modo que la velocidad de reacción se pueda controlar y la velocidad de generación de agua en el recipiente de reacción pueda coincidir con la velocidad de eliminación de agua mediante la destilación del azeótropo de solvente/agua.

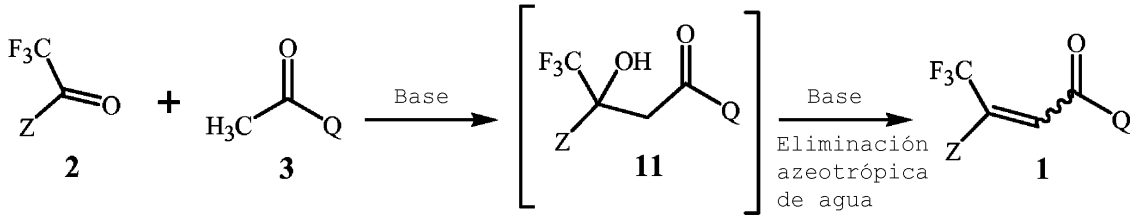
En el método del Esquema 1a, se ha descubierto que el acetonitrilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El acetonitrilo forma un azeótropo de agua que llega a su punto de ebullición a 76,5 °C y que contiene aproximadamente 16,3 % de agua y aproximadamente 83,7 % de acetonitrilo en peso y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir agua rápidamente mediante destilación de la mezcla de reacción.

La reacción del método del Esquema 1a se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. La temperatura de reacción es, típicamente, por lo menos aproximadamente 65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan al punto de ebullición por debajo de 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por

ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene 1,5 % de agua) que retrasa la eliminación del agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 80 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 85 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1b, se prepara un compuesto de la Fórmula **1** mediante la destilación de agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base seleccionada de 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y mezclas de éstos y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Esquema 1b



en donde la base es 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos.

La primera etapa de esta reacción requiere una condensación aldólica para formar un compuesto de la Fórmula **11**. El compuesto de la Fórmula **11** no se aísla, en lugar de eso y bajo las condiciones de reacción se convierte en el compuesto de la Fórmula **1**.

La estequiometría de esta reacción requiere cantidades equimolares de los compuestos de la Fórmula **2** y de la Fórmula **3**, tal como se describe para el Esquema 1.

Se ha descubierto que el 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o la mezclas de éstos son particularmente eficaces en proporcionar altas producciones de compuestos de la Fórmula **1**. Tanto el 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno como el 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno son líquidos a 25 °C. En gran escala (es decir, comercial), se puede agregar líquidos a una mezcla de reacción con más precisión y menos pérdida de material en comparación con los sólidos.

El 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos se agrega para formar la mezcla de reacción, de tal manera que la relación molar del 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una mezcla de éstos y el compuesto de la Fórmula **3** se encuentre, típicamente, en el

intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2. Típicamente, una relación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 proporciona una velocidad rápida de reacción y alto rendimiento de productos. El 1,5-diazabiciclo[4.3.0]no-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o una meza de éstos puede agregarse a la mezcla de reacción en pequeñas porciones a fin de controlar la velocidad de reacción y que la velocidad de generación de agua en el vaso de reacción pueda igualar la velocidad de eliminación de agua mediante destilación del azeótropo de solvente/agua.

En el método del Esquema 1b, se ha descubierto que el acetonitrilo es particularmente útil como solvente aprótico en el presente método. El acetonitrilo forma un azeótropo de agua que alcanza su punto de ebullición a 76,5 °C y que contiene 16,3 % de agua y 83,7 % de acetonitrilo en peso y, por lo tanto, tiene la capacidad de transferir agua rápidamente mediante destilación de la mezcla de reacción.

La reacción del método del Esquema 1b se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua que llegan al punto de ebullición por debajo de 50 °C comprenden, típicamente, relativamente poca agua (por ejemplo, el diclorometano forma un azeótropo que contiene

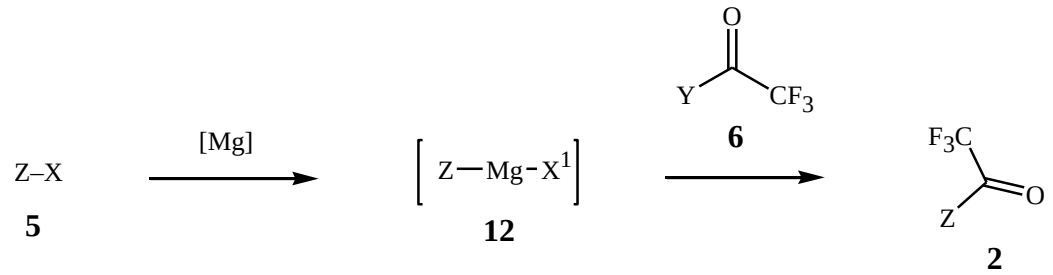
1,5 % de agua), lo que retrasa la eliminación de agua. Con mayor frecuencia, la temperatura de reacción es por lo menos aproximadamente 80 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 85 °C. Aunque las temperaturas altas incrementan la velocidad de reacción, también pueden causar reacciones secundarias que reducen la pureza y el rendimiento del producto. Por lo tanto, típicamente, la temperatura de reacción no es mayor que aproximadamente 110 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 100 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 90 °C.

Con respecto a los métodos de los Esquemas 1, 1a y 1b y el método alternativo descrito anteriormente para preparar compuestos de la Fórmula **1**, en sus definiciones más amplias, Z en las fórmulas **1** y **2** es fenilo opcionalmente sustituido y Q en las fórmulas **1** y **3** es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido. Q y Z son adjuntos no directamente involucrados en la condensación y deshidratación del aldol que proveen los compuestos de la Fórmula **1**. Las condiciones de reacción para los presentes métodos son relativamente leves y por lo tanto incluyen una amplia variedad de sustituyentes opcionales en fenilo y 1-naftalenilo. Sólo las funcionalidades más reactivas a las bases de hidróxido son susceptibles a ser afectadas. Por lo tanto, los sustituyentes particulares en las porciones de fenilo y 1-naftalenilo de Q y Z que se describen en las modalidades (por ejemplo, 1 a 1G, 2 a 2O, A a A7) y en

otras secciones de la presente descripción deben considerarse meramente ilustrativos, a medida que el campo de utilidad de los presentes métodos sea más general.

En el método de la presente invención que se ilustra en el Esquema 2, se prepara un compuesto de la Fórmula **2** del compuesto correspondiente de la Fórmula **5** con la formación de un intermedio de reactivo de Grignard (representado como Fórmula **12**) y después se hace reaccionar el reactivo de Grignard con un compuesto de la Fórmula **6**.

Esquema 2



En una modalidad del presente método, un compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con metal magnesio en presencia de un solvente etéreo para formar un reactivo de Grignard. En el contexto de la presente descripción y reivindicaciones, un solvente etéreo contiene uno o más compuestos orgánicos que consisten en átomos seleccionados de hidrógeno, carbono y oxígeno y que tienen por lo menos un enlace éter (es decir, C-O-C) pero sin ninguna otra funcionalidad. Los ejemplos

comunes de éteres incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, pero otros éteres, tales como diglime de butilo (1,1'-[oxibis(2,1-etanodiiloxi)]bisbutano), también se usan para preparar y usar reactivos de Grignard. Típicamente, en esta modalidad el solvente etéreo comprende éter dietílico o tetrahidrofurano. Con mayor frecuencia, el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano. Cuando el reactivo de Grignard se prepara con el uso del metal magnesio, X^1 en el Esquema 2 es el mismo que X si no se agrega otras especies aniónicas a la mezcla de reacción. Para preparar reactivos de Grignard de metal magnesio, el metal se encuentra, típicamente, en la forma de viruta, fragmentos o polvo para proporcionar un área de superficie alta para la reacción. Típicamente, el metal magnesio está en contacto con el compuesto de la Fórmula **5** a una temperatura de por lo menos aproximadamente 0 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 20 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 25 °C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 65 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 40 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 35 °C. Dado que la estequiometría requiere por lo menos cantidades equimolares del metal magnesio con relación al compuesto de la Fórmula **5** para finalizar la conversión, la relación molar del metal magnesio y el

compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,02 y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,05. Aunque los excesos mayores del metal magnesio se pueden usar, éstos no brindan ningún beneficio e incrementan los residuos sólidos. Típicamente, la relación molar del metal magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,1.

Alternativamente, en otra modalidad del presente método, el reactivo de Grignard se prepara al poner en contacto el compuesto de la Fórmula **5** con un haluro de alquilmagnesio. Para un ejemplo de este método general para formar reactivos de Grignard, véase J. L. Leazer and R. Cvetovich, *Org. Syn.* **2005**, *82*, 115-119. El haluro de alquilmagnesio es, típicamente, un haluro de alquilmagnesio secundario que es más reactivo que un haluro de alquilmagnesio primario. Típicamente, el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio de C_1-C_4. Es de interés el haluro de alquilmagnesio por ser un haluro de isopropilmagnesio, particularmente, cloruro de isopropilmagnesio. En esta modalidad del presente método, X^1 en el Esquema 2 representa una mezcla de aniones proporcionados por X en el compuesto de la Fórmula **5** y por el haluro del haluro de alquilmagnesio. Por ejemplo, si X es

I y el haluro de alquilmagnesio es cloruro de isopropilmagnesio, entonces X^1 representa una mezcla de Cl y I (presentes como aniones). En esta modalidad, el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con el haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo. Típicamente, el compuesto de la Fórmula **5** está en contacto con el haluro de alquilmagnesio a una temperatura de por lo menos –30 °C, con mayor frecuencia, por lo menos –20 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente –10 °C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 40 °C, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 20 °C y, con la máxima frecuencia, no mayor que aproximadamente 10 °C. Típicamente, en esta modalidad, el solvente etéreo comprende éter dietílico, tetrahidrofurano o una mezcla de éstos y, con mayor frecuencia, el solvente etéreo comprende tetrahidrofurano. Dado que la estequiometría requiere por lo menos cantidades equimolares de haluro de alquilmagnesio con relación al compuesto de la Fórmula **5** para finalizar la conversión, la relación molar del haluro de alquilo de magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,05. Aunque se puede usar excesos mayores de haluro de alquilmagnesio, éstos pueden reaccionar posteriormente con el compuesto de la Fórmula **6** de modo que

se requiera más compuesto de la Fórmula **6** y se produzca más subproducto. Típicamente, la relación molar del haluro de alquilo de magnesio y el compuesto de la Fórmula **5** no es mayor que aproximadamente 1,2 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,15. Sin embargo, se puede preferir cantidades mayores de haluro de alquilmagnesio para compensar las impurezas del agua en el solvente de reacción.

Como se conoce bien en la técnica, los reactivos de Grignard reaccionan muy rápidamente con solventes que contienen grupos hidróxido, incluso agua y, por lo tanto, los solventes para preparar y usar reactivos de Grignard deben contener tan poca agua impura como sea posible, es decir, deben ser anhidros. Además, debido a que los reactivos de Grignard reaccionan con oxígeno, las mezclas de reacción se protegen, preferentemente, del oxígeno, por ejemplo, recubriéndolas con nitrógeno o gas argón.

Para ambas modalidades de este método y, particularmente, la modalidad que forma el reactivo de Grignard con el uso de un haluro de alquilmagnesio, el método se puede realizar en presencia de un solvente de hidrocarburo aromático además del solvente etéreo. El término “solvente de hidrocarburo aromático” en el presente método indica un solvente que comprende uno o más compuestos de hidrocarburo aromático. Los compuestos de hidrocarburo aromático contienen únicamente

átomos de carbono e hidrógeno y para aromaticidad comprenden por lo menos un anillo benceno, el cual se puede sustituir con porciones de hidrocarburo, tales como grupos alquilo. Los solventes de hidrocarburo aromático comprenden, comúnmente, uno o más de benceno, tolueno y xileno (presente, típicamente, como una mezcla de isómeros). El margen de seguridad de la producción de gran escala mejora debido a que los solventes de hidrocarburo aromático llegan a un punto de ebullición más elevado que los solventes etéreos comunes, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, que incluyen los solventes de hidrocarburo aromático en la mezcla de reacción que forman el reactivo de Grignard. La formación de reactivos de Grignard es, generalmente, exotérmica y en caso de pérdida de enfriamiento y de pérdida posterior del solvente etéreo de punto de ebullición más bajo, la presencia del solvente del hidrocarburo aromático de punto de ebullición más alto reducirá la reacción. Para el presente método se prefiere, particularmente, el tolueno como solvente de hidrocarburo aromático debido a su bajo costo, relativamente baja toxicidad, bajo punto de congelación y su punto de ebullición moderadamente alto.

De conformidad con este método, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5** después se pone en contacto con un compuesto de la Fórmula **6** para proporcionar un compuesto de la Fórmula **2**. El compuesto de la Fórmula **6** se pone en contacto,

típicamente, con la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard a una temperatura de por lo menos aproximadamente –80 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente –25 °C y, con la máxima frecuencia, por lo menos aproximadamente –5 °C. La temperatura es, típicamente, no mayor que aproximadamente 0 °C. Típicamente, el compuesto de la Fórmula **6** se agrega a la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard en solución y se usa un exceso del compuesto de la Fórmula **6** con relación al reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5**. Alternativamente, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado del compuesto de la Fórmula **5** se puede agregar a un exceso del compuesto de la Fórmula **6**. Cuando el reactivo de Grignard se prepara de metal magnesio, la relación molar del compuesto de la Fórmula **6** con relación al compuesto de la Fórmula **5** es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1,05 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no mayor que aproximadamente 1,3 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,2. Cuando el reactivo de Grignard se prepara de un haluro de alquilmagnesio, la cantidad de haluro de alquilmagnesio que se usa es más relevante que la cantidad del compuesto de la Fórmula **5** con relación al compuesto de la Fórmula **6**, ya que el haluro de alquilmagnesio en exceso también puede reaccionar con el compuesto de la Fórmula **6**. En

la presente modalidad, la relación del compuesto de la Fórmula **6** y el haluro de alquilmagnesio que se usa es, típicamente, por lo menos aproximadamente 1,05 y, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no mayor que aproximadamente 1,3 y, con mayor frecuencia, no mayor que aproximadamente 1,2.

La mezcla de reacción se altera, típicamente, por la adición de un ácido mineral acuoso, como ácido clorhídrico, y la extracción del producto en un solvente orgánico inmiscible en agua y moderadamente polar, tal como éter dietílico, diclorometano o tolueno. Usualmente, el compuesto de la Fórmula **2** se obtiene en una mezcla con su derivado de hidrato y su derivado de alquil hemicetal (del subproducto de alcanol formado del compuesto de la Fórmula **6** cuando Y es OR^{11}). Uno o ambos derivados del compuesto de la Fórmula **2** se pueden convertir, favorablemente, en el compuesto de la Fórmula **2** mediante tratamiento (es decir, contacto) con un ácido fuerte, como un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico, en presencia de un solvente orgánico aprótico y la eliminación de agua y/o alcanol formado mediante destilación. Preferentemente, el solvente orgánico aprótico es inmiscible con agua. Típicamente, el solvente orgánico aprótico comprende uno o más solventes seleccionados de hidrocarburos, tales como heptano o tolueno, e hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano. Durante la destilación, la mezcla

de reacción en el contenedor se calienta, típicamente, hasta por lo menos aproximadamente 45 °C, con mayor frecuencia, por lo menos aproximadamente 80 °C, típicamente, a no más que aproximadamente 120 °C, con mayor frecuencia, a no más que aproximadamente 110 °C y, con la máxima frecuencia, a no más que aproximadamente 100 °C. Los solventes, tales como heptano, tolueno y 1,2-dicloroetano y sus azeótropos con agua y alcanoles tienen puntos de ebullición normales que se ajustan a estas temperaturas de reacción. Se prefiere los solventes, tales como tolueno, que forman azeótropos de bajo punto de ebullición con agua y alcanoles. Después de la eliminación del agua y de los alcanoles, la destilación se puede continuar para eliminar el solvente y se continúa a presión reducida para aislar el compuesto de productos de la Fórmula **2**.

El método del Esquema 2 es particularmente útil cuando X es I (es decir, yodo), debido a que ésto facilita la preparación de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde Z es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados no sólo de F, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, alquiltio y fluoroalquiltio, sino también de Cl y Br, que serían más propensos a reaccionar con metal magnesio o haluros de alquilmagnesio si X fuera Cl o Br. Aunque los reactivos de Grignard se preparan, con mayor frecuencia, de compuestos de cloro o bromofenilo, se ha descubierto que los compuestos de

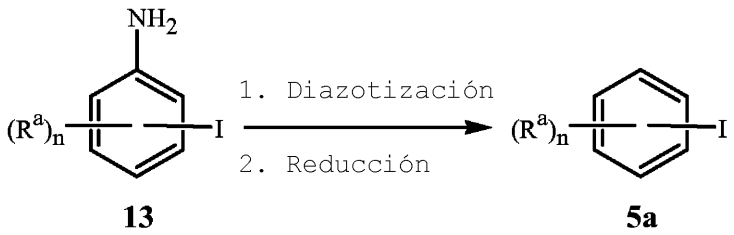
yodofenilo (es decir, X es I) funcionan bien en la formación de reactivos de Grignard y, además, cuando X es I, el anillo fenilo se puede sustituir con halógenos en otras posiciones, particularmente, en las posiciones 3 y 5 (con relación a X), lo cual es especialmente útil para formar compuestos insecticidas de 4,5-dihidroisoxazol.

Es importante el método del Esquema 2, en donde X es I y Z es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 5 con relación a X con sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y CF_3, particularmente, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es CF_3, Cl o Br, más particularmente, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl o Br y, con la máxima particularidad, en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl.

Los compuestos de las Fórmulas **5** y **6** se pueden preparar mediante una amplia variedad de métodos conocidos en la técnica. Muchos de estos compuestos son conocidos y hay una cantidad considerable disponible comercialmente. La modalidad mencionada anteriormente del método del Esquema 2 requiere compuestos de la Fórmula **5**, en donde X es I (por ejemplo, 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno). Estos compuestos se pueden preparar mediante el método que se ilustra en el Esquema 3. En el presente método, se diazotiza un compuesto de la Fórmula **13** para formar un intermedio de sal de

diazonio, que después se reduce para formar el compuesto de la Fórmula **5a** (es decir, la Fórmula **5**, en donde X es I).

Esquema 3



13 **5a**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H.

En el presente método, un compuesto de la Fórmula **13** está en contacto con nitrito sódico en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Usualmente, para mejores resultados, se requiere dos o más equivalentes molares del ácido mineral, con relación a la cantidad de moles del compuesto de la Fórmula **5a** que se usa en la reacción. La reacción se realiza, típicamente, en un solvente adecuado, tal como ácido clorhídrico acuoso o ácido acético. Usualmente, para la preparación de la sal de diazonio se usa una temperatura en el intervalo de aproximadamente –5 a aproximadamente 5 °C. Después, la sal de diazonio de un compuesto de la Fórmula **13** se pone en contacto con un agente reductor, tal como ácido hipofosforoso o etanol para proporcionar un compuesto de la Fórmula **5a**. La reacción de

reducción se realiza, usualmente, en el mismo solvente que se usó para la formación de la sal de diazonio, a una temperatura de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 °C. El producto de la Fórmula **5a** se puede aislar mediante técnicas estándar, tales como cristalización, extracción y destilación. La diazotización y reducción de anilinas mediante este método general se conoce bien y ha sido analizado; véase, por ejemplo, N. Kornblum, *Org. Reactions* **1944**, *2*, 262–340.

La 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina, 4-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)bencenoamina y 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)bencenoamina son de especial importancia como compuestos de la Fórmula **13** para preparar 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno como el compuesto de la Fórmula **5a** mediante este método.

Los compuestos de la Fórmula **13** se pueden preparar de compuestos de la Fórmula **14** mediante yodación, tal como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4

14 **13**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H.

En el presente método, un compuesto de la Fórmula **14** está en contacto con un reactivo de yodación, tal como monocloruro de yodo, en un solvente adecuado, como agua o ácido acético. Opcionalmente, se puede incluir ácido clorhídrico en la mezcla de reacción para incrementar la solubilidad del compuesto de la Fórmula **14** y el monocloruro de yodo en el medio de reacción. Usualmente, sólo se necesita aproximadamente un equivalente molar de monocloruro de yodo para convertir completamente el compuesto de la Fórmula **14** en el compuesto de la Fórmula **13**. Los mayores excesos molares de monocloruro de yodo se pueden usar para acortar el tiempo de reacción, pero con un costo de proceso aumentado. La reacción se puede realizar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, típicamente, a una temperatura de aproximadamente 50 °C. El producto de la Fórmula **13** se puede aislar mediante métodos convencionales, tales como filtración, extracción y destilación.

Tal como se ilustra en el Esquema 5, los compuestos de la Fórmula **13a** que contienen por lo menos una porción de cloro o bromo también se pueden preparar al poner en contacto los compuestos correspondientes de la Fórmula **13** con un agente de cloración o bromación adecuado, tal como

cloro, ácido clorhídrico/peróxido de hidrógeno o ácido bromhídrico/peróxido de hidrógeno.

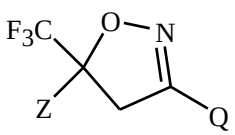
Esquema 5

13 **13a**

en donde R^a son sustituyentes como R^2, tal como se define en la Modalidad 3H; por lo menos un R^b es Cl (de cloración) o Br (de bromación) y las otras instancias de R^b son sustituyentes de R^a de la Fórmula **13**; y p = n + cantidad de átomos de cloro o bromo de la cloración o bromación, respectivamente.

La reacción se realiza en un solvente, como agua o ácido acético. El intervalo de temperatura puede ser de 0 a 100 °C, y se prefiere un intervalo de temperatura de 25 a 50 °C.

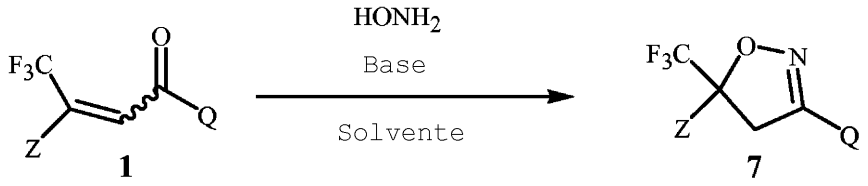
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la Fórmula **1** preparados mediante el método del Esquema 1 son útiles para preparar compuestos de la Fórmula **7**.



7

Existe una gran variedad de rutas posibles para la preparación de compuestos de la Fórmula **7** a partir de los compuestos de la Fórmula **1**. En un método, tal como se muestra en el Esquema 6, un compuesto de la Fórmula **1** está en contacto con hidroxilamina y una base para formar un compuesto de 5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol de la Fórmula **7**.

Esquema 6



La hidroxilamina se puede generar de una sal ácida mineral, tal como sulfato de hidroxilamina o cloruro de hidroxilamina, mediante tratamiento con una base en un solvente adecuado, o se puede obtener comercialmente como solución acuosa al 50 %. En el presente método antes del contacto con una enona de la Fórmula **1**, la hidroxilamina o una sal ácida mineral de ésta está en contacto, típicamente, con una base. Cuando se usa una sal ácida mineral de hidroxilamina, la base está en contacto en una cantidad que excede la cantidad necesaria para convertir la sal ácida mineral de hidroxilamina en hidroxilamina. La base no se consume en la reacción del Esquema 6 y parece actuar como catalizador para la ciclización deseada. Se requiere la

deprotonación de la hidroxilamina con una base antes del contacto con una enona de la Fórmula **1** para obtener buenos productos, ya que en ausencia de la base, la reacción de la hidroxilamina con las enonas puede permitir productos aparte de los compuestos de la Fórmula **1**. Por lo tanto, aunque frecuentemente se usa aproximadamente un equivalente molar de base (además de cualquier base usada para convertir una sal ácida mineral de hidroxilamina en hidroxilamina) con relación a hidroxilamina, menos de un equivalente molar de base puede brindar excelentes resultados. Se puede usar más de un equivalente molar (por ejemplo, hasta aproximadamente 5 equivalentes molares) de base con relación a la hidroxilamina, siempre y cuando la base en exceso no reaccione con la enona de la Fórmula **1** o el isoxazol de la Fórmula **7**.

Se puede usar un exceso molar de uno a tres equivalentes de hidroxilamina con relación a la enona de la Fórmula **1**. Para asegurar la conversión eficiente, completa y rentable de la enona de la Fórmula **1** en el isoxazol de la Fórmula **7**, de manera adecuada para la producción de gran escala, se ha descubierto que entre aproximadamente uno y aproximadamente dos equivalentes molares de hidroxilamina con relación a la enona de la Fórmula **1** es, típicamente, lo más adecuado.

Las bases adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o

carbonato potásico, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico y bases orgánicas. Las bases orgánicas preferidas son las bases amina que tienen por lo menos un par de electrones libres disponibles para protonación, tales como piridina, trietilamina o *N*,*N*-diisopropiletilamina. Se puede usar bases débiles, tales como piridina, pero las bases más fuertes que deprotonan eficazmente la hidroxilamina, tales como un alcóxido de metales alcalinos o un hidróxido de metales alcalinos, proporcionan, típicamente, mejores resultados. Debido a que el agua es un solvente especialmente útil para deprotonar hidroxilamina, así como para formar hidroxilamina de sus sales, las bases compatibles con agua son especialmente importantes. Los ejemplos de bases fuertes solubles y compatibles con agua son los hidróxidos de metales alcalinos. Se prefiere el hidróxido sódico porque es económico y funciona bien para deprotonar hidroxilamina, formando así la sal sódica de hidroxilamina en solución acuosa. Frecuentemente, se usa alcóxidos de metales alcalinos en solución en un alcanol inferior, frecuentemente, el alcanol corresponde al alcóxido.

El método del Esquema 6 se realiza en presencia de un solvente adecuado. Para mejores resultados el solvente debe ser inerte a la base y a la hidroxilamina y debe tener la capacidad de disolver la enona de la Fórmula **1**. Los solventes orgánicos adecuados incluyen alcoholes, éteres,

nitrilos o hidrocarburos aromáticos. Los solventes miscibles en agua, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano) o nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) actúan bien con las bases del hidróxido de metales alcalinos. Los solventes no nucleofílicos (por ejemplo, éteres y nitrilos) proporcionan, frecuentemente, los mejores resultados. Particularmente, cuando se usa un solo solvente, los solventes más preferidos son el tetrahidrofurano y el acetonitrilo.

Alternativamente, es posible que se prefiera más realizar la reacción con una mezcla de dos solventes que se forman al poner en contacto una solución de la enona de la Fórmula **1** en un solvente, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo, con una solución de hidroxilamina y una base, como hidróxido sódico, en un segundo solvente que actúa como cosolvente en la mezcla de solventes. El agua es particularmente útil como cosolvente, debido a que las sales ácidas minerales de hidroxilamina y las bases del hidróxido de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, son particularmente solubles en agua. Se prefiere especialmente la generación rápida de hidroxilamina de su sal ácida mineral y la deprotonación posterior de hidroxilamina facilitada mediante agua, así como la solubilidad y estabilidad de las especies deprotonadas en agua. En la producción de gran escala se prefiere soluciones en vez de lechadas, porque son más fáciles de manejar y transferir en el

equipo de proceso. Cuando el agua es el cosolvente, el otro solvente es, típicamente, un solvente miscible en agua, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo.

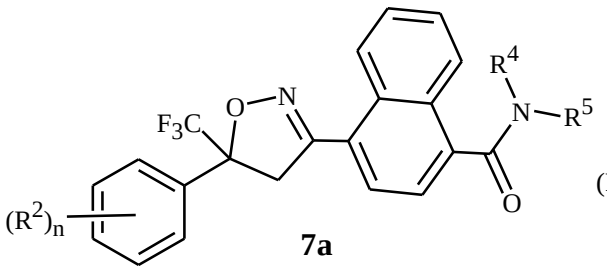
Otros solventes hidroxílicos polares, tales como alcanoles inferiores (por ejemplo, metanol, etanol), también son particularmente útiles como cosolventes, debido a que, al igual que el agua, disuelven fácilmente las sales ácidas minerales de hidroxilamina y los hidróxidos de metal alcalino. Los alcanoles inferiores pueden brindar mejores resultados en comparación con el agua como cosolvente, cuando los otros solventes no son miscibles en agua, por ejemplo, el éter metílico de *tert*-butilo. Cuando se usa un alcanol inferior como cosolvente, particularmente con otro solvente que no es miscible en agua, frecuentemente, la base agregada es un alcóxido de metales alcalinos en vez de un hidróxido de metales alcalinos.

Siempre y cuando esté presente la base para deprotonar hidroxilamina, la hidroxilamina, la base y la enona de la Fórmula **1** se pueden contactar de varias maneras en el método del Esquema 6. Por ejemplo, una mezcla formada de hidroxilamina y la base (típicamente, en un solvente como el agua) se puede agregar a la enona de la Fórmula **1** (típicamente, en un solvente como el tetrahidrofurano o el acetonitrilo). Alternativamente, la hidroxilamina y la base se pueden agregar simultáneamente aparte de la enona de la Fórmula **1**. En otra modalidad, la enona de la Fórmula **1** (típicamente, en un solvente tal como

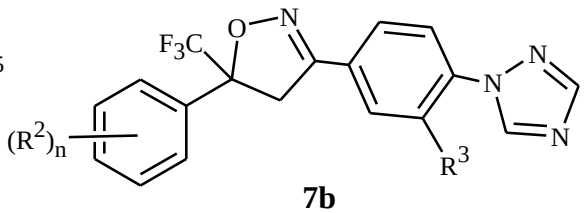
tetrahidrofurano o acetonitrilo) se puede agregar a una mezcla formada de la hidroxilamina y la base (típicamente, en un solvente tal como agua). En estas modalidades de ejemplo se puede usar otras combinaciones de solvents; por ejemplo, metanol con éter metílico de *tert*-butilo en vez de agua con tetrahidrofurano o acetonitrilo.

El método del Esquema 6 se puede realizar a una temperatura de reacción entre aproximadamente 0 y 150 °C o, de modo más conveniente, entre 20 y 40 °C. El producto de la Fórmula **7** se aísla mediante los métodos usuales conocidos para aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen extracción y cristalización.

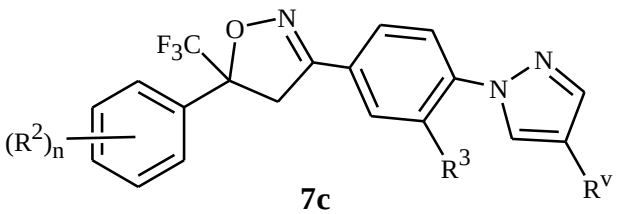
Los compuestos de las Fórmulas **7a**, **7b** y **7c** son subgrupos de los compuestos de la Fórmula **7** particularmente importantes como insecticidas.



7a



7b

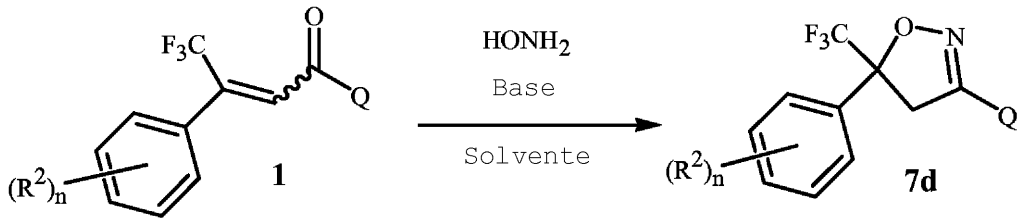


7c

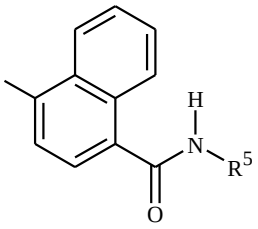
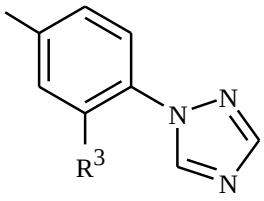
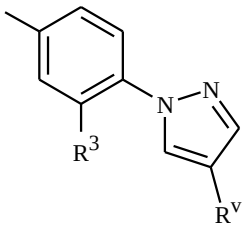
en donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^v son tal como se define en la Breve descripción de la invención, la Exhibición 1 y las modalidades, y n es un entero de 0 a 5.

Por lo tanto, para la preparación de los compuestos de las Fórmulas **7a**, **7b** y **7c** son especialmente importantes las modalidades del método del Esquema 6 que se indican en el Esquema 7, en donde el compuesto de la Fórmula **1** se prepara mediante el método del Esquema 1.

Esquema 7



en donde

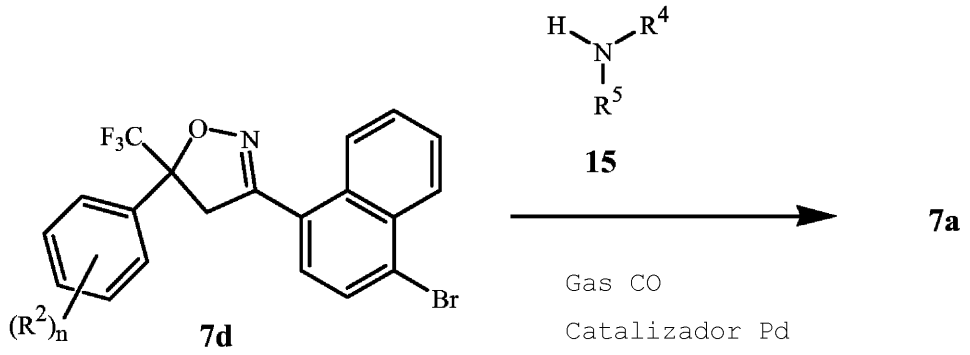
Q es  ,  o  .

(es decir, Fórmula **7a**) (es decir, Fórmula **7b**) (es decir, Fórmula **7c**)

Los compuestos de la Fórmula **7 se pueden preparar**, frecuentemente, de otros compuestos de la Fórmula **7** por

medio de la modificación de sustituyentes. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula **7a** se pueden preparar mediante la aminocarbonilación de los compuestos de la Fórmula **7d** con compuestos amina adecuadamente sustituidos de la Fórmula 15, tal como se indica en el Esquema 8.

Esquema 8



Esta reacción se realiza, típicamente, con un bromuro de arilo de la Fórmula **7d**, en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de CO. Los catalizadores de paladio que se usan para este método comprenden, típicamente, paladio en un estado formal de oxidación de 0 (es decir, Pd(0)) o 2 (es decir, Pd(II)). Una amplia variedad de los compuestos y complejos que contienen paladio son útiles como catalizadores para este método. Los ejemplos de compuestos y complejos que contienen paladio útiles como catalizadores en el método del Esquema 8 incluyen $PdCl_2(PPh_3)_2$ (dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), $Pd(PPh_3)_4$

(tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), $Pd(C_5H_7O_2)_2$ (acetilacetonato de paladio(II)), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

Generalmente, el método del Esquema 8 se realiza en una fase líquida y, por consiguiente, para la máxima eficacia, preferentemente, el catalizador de paladio tiene buena solubilidad en la fase líquida. Los solventes útiles incluyen, por ejemplo, éteres, tales como 1,2-dimetoxietano, amidas, tales como *N*,*N*-dimetilacetamida, e hidrocarburos aromáticos no halogenados, tales como tolueno.

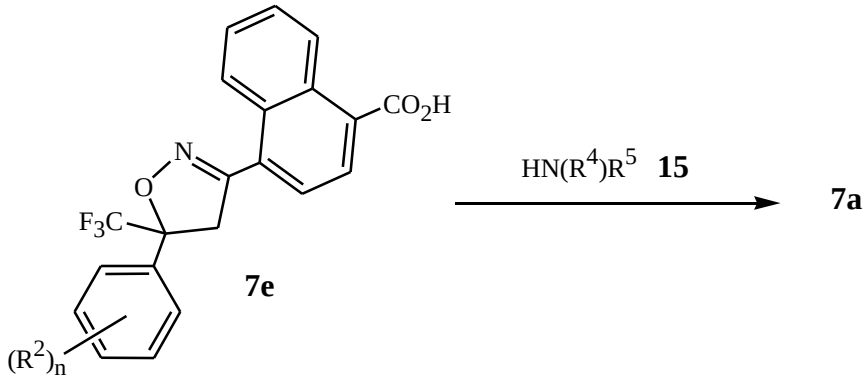
El método del Esquema 8 puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas que varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 °C. Son de interés las temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 °C, que proporcionan, por lo general, velocidades rápidas de reacción y altos rendimientos de producto. Los métodos y procedimientos generales para la aminocarbonilación con un bromuro de arilo y una amina son muy conocidos en la literatura; véase, por ejemplo, H. Horino et al., *Synthesis* **1989**, 715; y J. J. Li, G. W. Gribble, editores, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist,* **2000**.

Los compuestos de la Fórmula **7d** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula

1, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula **7a** también se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula **7e** con un compuesto amino adecuadamente sustituido de la Fórmula **15**, tal como se indica en el Esquema 9.

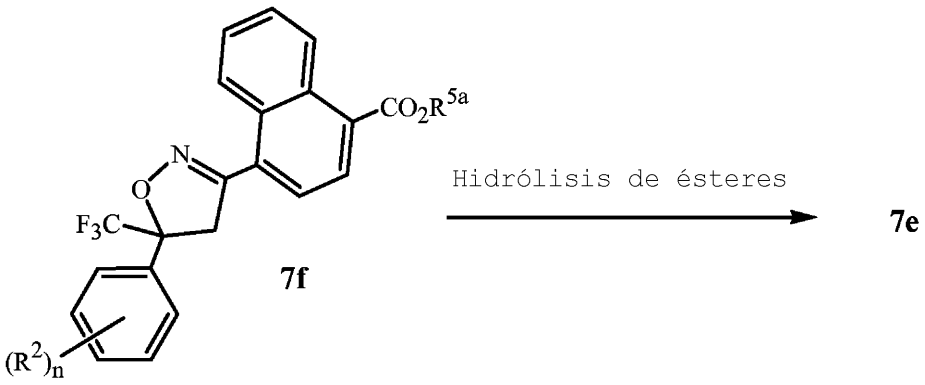
Esquema 9



Esta reacción se realiza, generalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico o diimidazol de carbonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina o *N*,*N*-diisopropiletilamina en un solvente aprótico anhidro, tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, típicamente, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 70 °C.

Los compuestos de la Fórmula **7e** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula **1**, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula **7e** se pueden preparar mediante hidrolización de los compuestos de éster de la Fórmula **7f**, tal como se indica en el Esquema 10.

Esquema 10



en donde R^{5a} es, por ejemplo, metilo o etilo.

En este método, un éster de la Fórmula **7f** se convierte en un ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula **7e** mediante procedimientos generales muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un éster metílico o etílico de la Fórmula **7f** con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano, seguido de acidificación produce el ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula **7e**.

Los compuestos de la Fórmula **7f** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula **1**, los cuales se preparan mediante el método del Esquema 1, de conformidad con la presente invención.

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. En los siguientes ejemplos, las etapas ilustran un procedimiento para cada etapa de una transformación sintética total, y la materia prima para cada etapa puede no haberse preparado necesariamente mediante un proceso de preparación determinado cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Los porcentajes son en peso, excepto para las mezclas de solventes para cromatografía o en donde se indique de otra manera. Las partes y los porcentajes para las mezclas de solventes para cromatografía son en volumen, a menos que se indique de otra manera. Los espectros de ^{1}H RMN se reportan en ppm menores que el tetrametilsilano; “s” significa singulete, “d” significa doblete, “t” significa triplete, “q” significa cuadruplete, “m” significa multiplete, “dd” significa doblete

de dobletes, “dt” significa doblete de tripletes y “br” significa amplio.

Ejemplo 1

Preparación de metil 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se colocó una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (5,36 g, 23,4 mmol), 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (5,68 g, 23,4 mmol), hidróxido cálcico (0,172 g, 2,3 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (16 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas, cuya salida se condensó y se alimentó en un decantador lleno, principalmente, con éter metílico de *tert*-butilo. Dentro del aparato, se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador se conectó para reenviar el condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Este arreglo garantizó que el éter metílico de *tert*-butilo húmedo (que contiene agua disuelta) del decantador no se reenviara al recipiente de reacción. Una válvula de drenaje en el fondo del decantador permitió la eliminación del éter metílico de *tert*-butilo, además del agua, del decantador. La mezcla de reacción

se calentó para destilar el azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción contenía, inicialmente, éter metílico de *tert*-butilo, la mezcla llegó al punto de ebullición a una temperatura que no excedió mucho el punto de ebullición normal del éter metílico de *tert*-butilo (por ejemplo, aproximadamente 65–70 °C). La reacción parecía continuar relativamente lento a esta temperatura, de modo que el condensado se drenó gradualmente de la trampa del decantador para eliminar el éter metílico de *tert*-butilo. A medida que disminuía la concentración del metilo de *tert*-butilo en la mezcla de reacción, incrementaba la temperatura de la mezcla en ebullición. El éter metílico de *tert*-butilo se removió al drenar el decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 75 a 80 °C. Para mantener este intervalo de temperatura, se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente 15 horas. Durante este período de

tiempo, se agregó una porción adicional de hidróxido cálcico (1,34 g, 18,1 mmol) para incrementar la velocidad de reacción.

Para aislar el producto, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido recolectado se lavó con éter metílico de *tert*-butilo (10 ml). Se agregó agua (100 ml) y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó y se evaporó para dar como resultado un producto en forma de un sólido amarillo (10,1 g, 95 % de rendimiento) que se funde a 91–91,5 °C (después de la recristalización de hexanos). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de hexanos.

IR (nujol) 1723, 1670, 1560, 1280, 1257, 1230, 1186, 1171, 1132, 1098, 1022, 804 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,78–8,76 (m, 1H), 8,32–8,30 (m, 1H) 8,02 (d, *J*=7,6 Hz, 1H) 7,65–7,62 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,06 (m, 1H), 6,94 (d, *J*=1,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó hidróxido sódico (50 %, 3,50 g, 43,7 mmol) a una solución de sulfato de hidroxilamina (1,8 g, 11,0 mmol) en agua (22 ml). Cuando la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó gota a gota una porción de la mezcla (~50 %) durante 4 minutos al metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-

4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregó una porción (~10 %) adicional de la mezcla acuosa. La mezcla se agitó durante 15 minutos más. La mezcla se dividió entre ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (50 ml). La fase orgánica se evaporó y el sólido obtenido se mezcló en metanol caliente. La mezcla se enfrió y se filtró para darle al producto como un sólido blanco (4,50 g, 87 %) que se funde a 137,3–138 °C (después de la recristalización de metanol). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de metanol.

IR(nujol) 1716, 1569, 1518, 1433, 1332, 1309, 1288, 1251, 1192, 1167, 1139, 1114, 1102, 1027, 1006, 910, 867, 855 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,80–8,78 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,69–7,66 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 3H), 7,46 (t, *J*=2 Hz, 1H), 4,27 (1/2ABq, *J*=17 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (1/2ABq, *J*=17 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de metil 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (5,36 g, 23,5 mmol), 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (7,28 g, 23,5 mmol), hidróxido cálcico (1,40 g, 18,9 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (16 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) se llevó a ebullición con el aparato que comprende un columna de Oldershaw de diez placas y el decantador descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, para la eliminación del azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. El éter metílico de *tert*-butilo se removió mediante el drenaje gradual de la trampa del decantador hasta que la temperatura de mezcla fue 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente

10 horas. Durante este período de tiempo no se agregó hidróxido cálcico adicional a la mezcla de reacción.

Para aislar el producto, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter metílico de *tert*-butilo y el filtrado se lavó con agua (30 ml) y se diluyó con éter de *tert*-butilo. La mezcla se evaporó para darle al producto como un sólido amarillo (12,1 g, 99 %) que se funde a 91,5–92 °C (después de la recristalización de hexanos). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de hexanos.

IR (nujol) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,74–8,72 (m, 1H), 8,23–8,21 (m, 1H) 7,99 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,64–7,57 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,47 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó hidróxido sódico (50 %, 1,53 g, 38,2 mmol) a sulfato de hidroxilamina (1,57 g, 9,57 mmol) en agua (18 ml). Se agregó gota a gota una porción de la solución (~51 %, ~9,8 mmol de hidroxilamina) al metil 4-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 9,61 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml).

Después de ~45 minutos, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico (1 N, 100 ml) y se extrajo con éter (3 x 80 ml).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (80 ml), se secaron y se evaporaron. El material se mezcló en metanol caliente, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se recolectó con filtración y se secó al vacío para darle al producto como un sólido blanco (4,14 g, 80 % de producción) que se funde a 130–131 °C (después de la recristalización de metanol). Los siguientes espectros fueron del producto recristalizado de metanol.

IR (nujol) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) 8,89–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,14–8,09 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 7,70–7,67 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,39 (½ ABq, *J*=17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (½ ABq, *J*=17,6 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Preparación alterna de metil 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,42 g, 5,84 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,5 ml) a hidruro cálcico (0,280 g, 6,66 mmol). Se agregó una solución de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (1,34 g, 5,88 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,5 ml) a la mezcla. La

mezcla se calentó hasta 45–50 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de 4 horas más a 60 °C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó gota a gota al ácido clorhídrico (1 N, 100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para obtener el producto (2,7 g, 102 % de producción), que contenía un poco de *N*,*N*-dimetilformamida. El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal se registró de la siguiente manera.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,78–8,75 (m, 1H), 8,33–8,30 (m, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,66–7,61 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07–7,04 (m, 1H), 6,94 (d, *J*=2 Hz, 2H) 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 4

Preparación de 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina

Se agregó gota a gota monocloruro de yodo (17,2 g, 108 mmol) en ácido clorhídrico (36 %, 21,4 g) y agua (35 ml) a 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenoamina (20,0 g, 102 mmol) en ácido clorhídrico (36 %, 20,7 g) y agua (140 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante un total de 8 horas. Se agregó hidróxido sódico (50 %, 33,5 g, 419 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml) y los extractos se secaron y se evaporaron para obtener el producto como un aceite (31,83 g, 97 % de producción).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,78 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H).

Ejemplo 5

Preparación de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno

Se agregó 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenoamina (es decir, el producto del Ejemplo 4) (31,8 g, 98,9 mmol) a ácido clorhídrico (36 %, 190 ml) y la mezcla se calentó hasta 55–60 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó nitrito sódico (13,6 g, 197 mmol) en agua (36 ml) durante 30 minutos. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se mezcló a 0–5 °C durante 70 minutos. Se agregó gota a gota ácido hipofosforoso (50 %, 36,5 ml, 351 mmol) a 5–10 °C durante 40 minutos. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se calentó espontáneamente con brevedad hasta 35 °C y después se enfrió hasta 10–20 °C. Después de agitar la mezcla a 10–20 °C durante 2 horas, ésta se almacenó en un refrigerador durante la noche. Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con éter (2 x 250 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. La destilación dio como resultado un producto en la forma de aceite (19,93 g, 66 % de rendimiento), punto de ebullición 98–112 °C a 2,0 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona

Se agregó gota a gota una solución de tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 36,0 ml, 71,8 mmol) a una solución de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno (es decir, el producto del Ejemplo 5) (20,0 g, 65,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a –5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0–5 °C. Se agregó gota a gota trifluoroacetato de metilo (10,0 g, 78,1 mmol) a la mezcla, mientras se mantenía la temperatura de 0–5 °C. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se agitó durante 90 minutos.

Se agregó gota a gota ácido clorhídrico (1 N, 100 ml) a la mezcla a 0–5 °C. Cuando se finalizó la adición, la mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml).

Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El aceite se disolvió en tolueno (55 ml) y se agregó monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,100 g, 0,525 mmol) a la mezcla. La mezcla se llevó a punto de ebullición durante 30 minutos y los azeótropos de agua/tolueno metanol/tolueno se removieron mediante destilación a presión atmosférica. La destilación se continuó a presión reducida para dar como resultado un producto en la forma de aceite (12,4 g, 69 % de rendimiento), punto de ebullición 93–103 °C a 6,7 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,21–8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 7

Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Etapa A: Preparación de cloruro de 4-acetil-1-naftalencarbonilo

Se agregó cloruro de tionilo (35,00 g, 0,29 mol) a una solución de ácido 4-acetil-1-naftalencarboxílico (51,70 g, 0,24 mol) en tolueno (350 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 8,5 horas. Después de enfriar el solvente hasta 25 °C, se removió a presión reducida para dar como resultado un producto titulado en forma de sólido blancuzco (55,1 g, 98,7 % de rendimiento).

IR (nujol) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245,1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,72–8,69 (m, 1H), 8,50 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,44–8,41 (m, 1H), 7,82 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,76–7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se agregó gota a gota una solución de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (21,90 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) durante 15 minutos a una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa A (32,50 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (160 ml) a una temperatura de 25 a 30 °C. La mezcla resultante

se mezcló durante 10 minutos más a 25 °C. Después se agregó gota a gota una solución de trietilamina (14,20 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) durante 44 minutos a 25 °C y la mezcla se mezcló durante 20 minutos más a 25 °C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo caliente (50 ml). Después la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (40 ml) gota a gota. La mezcla se enfrió más hasta 0 °C y se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (100 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 50 °C) para proporcionar un producto titulado como un sólido blancuzco (37 g, 75 % de rendimiento) que se fusiona a 169–169 °C.

IR (nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1}.

^1H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,95 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J*=6,5, 2 Hz, 1H), 8,37–8,33 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,70–7,60 (m, 3H), 4,07–3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Etapa C: Preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla del producto del Ejemplo 7, Etapa B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (9,00 g,

32,5 mmol), hidróxido cálcico (1,05 g, 14,2 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (32 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas, cuya salida se condensó y se alimentó en un decantador lleno, principalmente, con éter metílico de *tert*-butilo. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador se conectó para reenviar el condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Este arreglo garantizó que el éter metílico de *tert*-butilo húmedo (que contiene agua disuelta) del decantador no se reenviara al recipiente de reacción. Una válvula de drenaje en el fondo del decantador permitió la eliminación del éter metílico de *tert*-butilo, además del agua, del decantador. La mezcla de reacción se calentó para destilar el azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad suficiente de éter metílico de *tert*-butilo para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas que contienen, predominantemente, agua y éter metílico de *tert*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción contenía, inicialmente, éter metílico de *tert*-butilo, la mezcla llegó al punto de ebullición a una temperatura que no excedió mucho el punto de ebullición normal del éter metílico de *tert*-butilo (por

ejemplo, aproximadamente 65–70 °C). La reacción continuó, relativamente, lentamente a esta temperatura, de modo que el condensado se drenó gradualmente de la trampa del decantador para eliminar el éter metílico de *tert*-butilo. A medida que disminuía la concentración de éter metílico de *tert*-butilo en la mezcla de reacción, incrementaba la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición. El éter metílico de *tert*-butilo se removió al drenar el decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empezó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente 6 horas.

Para aislar el producto la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se agregó a la mezcla de éter metílico de *tert*-butilo (50 ml) y 1 N ácido clorhídrico (100 ml). La fase orgánica se separó y se agregó heptano (60 ml) gota a gota. La mezcla se filtró para proporcionar un producto titulado en forma de una mezcla de isómeros sólida blancuzca (14 g, 81 % de rendimiento) que se funde a 174,5–177 °C.

IR (nujol) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1104 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): (isómero principal) 8,91 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,73 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,44–8,30 (m, 2H), 8,18 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,97–7,61 (m, 7H), 4,06–3,95 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se agregó gota a gota hidróxido sódico acuoso (50 %, 3,04 g, 38,0 mmol) a una solución mezclada de sulfato de hidroxilamina (1,48 g, 9,02 mmol) en agua (28 ml) a 25 °C. Después de finalizar esta adición se agregó gota a gota el producto del Ejemplo 7, Etapa C (10,00 g, 16,33 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) durante 40 minutos. Después de finalizar la adición, la mezcla se mezcló durante 30 minutos más. El solvente se removió bajo presión reducida y se agregó 1 N de ácido clorhídrico (100 ml). La mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporizaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se enfrió hasta 0 °C y se filtró para permitir el producto titulado como un sólido blanco (7,84 g, 77 % de producción) que se funde a 107–108,5 °C (después de la recristalización de acetonitrilo).

IR (nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,98 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 8,74 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4H, m).

Ejemplo 7A

Preparación alterna de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Etapa A: Preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (100,00 g, 267,23 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (86,92 g, 288,6 mmol) y acetonitrilo (500 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición, en ese momento la temperatura de la parte superior de la columna era 82 °C. Se agregó en porciones carbonato potásico a la mezcla de reacción para controlar la velocidad de reacción. Inicialmente, se agregó 0,40 g de

carbonato potásico seguido secuencialmente de adiciones individuales de 0,1 g a los 30, 60, 120 y 180 minutos, así como adiciones de 0,40 g a los 240 y 300 minutos después de la adición inicial de carbonato potásico. Antes de la adición a la mezcla de reacción, el carbonato potásico se remojó en una pequeña cantidad de acetonitrilo (se usó aproximadamente 3 ml de acetonitrilo para remojar las cantidades de 0,40 g de carbonato potásico y aproximadamente 2 ml de acetonitrilo para remojar las cantidades de 0,1 g de carbonato potásico). El azeótropo de acetonitrilo/agua (bp 76,5 °C) se removió continuamente de la parte superior de la columna a medida que se fue formando. Después de la adición final de carbonato potásico, la mezcla se llevó a punto de ebullición durante 60 minutos más. Después de un período total de 6 horas desde la adición inicial de carbonato potásico, se removió acetonitrilo mediante destilación hasta haber removido un total de 265 ml de acetonitrilo y de azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (48 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 30 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos y después se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo: agua (96 ml, 26:5 acetonitrilo: agua).

El producto se secó en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 55 °C) durante la noche para dar

como resultado un producto en forma de sólido blancuzco (150,51 g como una mezcla de isómeros, 92,2 % de producción).

El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

Etapa B: Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Una solución de hidróxido sódico (15,10 g de una solución acuosa al 50 %, 0,19 mmol) en agua (volumen total 67,5 ml) y una solución de sulfato de hidroxilamina (7,75 g, 47,3 mmol) en agua (volumen total 67,5 ml) se agregó simultáneamente al producto del Ejemplo 7A, Etapa A (51,90 g, 81,78 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) a 25 °C durante 75 minutos. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 180 minutos más. La mezcla se acidificó hasta aproximadamente pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (concentrado, aproximadamente 11 g). La capa acuosa se removió y la solución orgánica restante se calentó hasta llegar al punto de ebullición. Se agregó acetonitrilo y el destilado de acetonitrilo/tetrahidrofurano se removió hasta que la temperatura del destilado alcanzó 82 °C, que indicaba que se había removido todo el tetrahidrofurano. Se permitió que la mezcla enfriara hasta 25 °C y el acetonitrilo se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en

acetonitrilo (200 ml), se enfrió hasta 0 °C y la mezcla resultante se filtró para proporcionar un producto titulado en forma de sólido blanco (43,45 g, 84 % de rendimiento).

El espectro del ^{1}H NMR del producto fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa D.

Ejemplo 7B

Alternativamente, preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se colocó una mezcla de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (50,00 g, 135,1 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (43,93 g, 145,8 mmol) y acetonitrilo (250 ml) en un recipiente de reacción con termómetro. El recipiente de reacción se conectó a una columna de Oldershaw de diez placas. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta el punto de ebullición y, en ese momento, la temperatura de la parte superior de la columna era 82 °C. Se agregó en porciones 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a la mezcla de reacción para controlar la velocidad de reacción. Inicialmente, se agregó 0,20 g de DBU, seguido posteriormente por adiciones individuales de 0,052 g a los 30, 90, 150 y 210 minutos y

adiciones de 0,20 g a los 270 y 330 minutos después de la adición inicial de DBU. cada porción individual de DBU se diluyó con acetonitrilo (2 ml) antes de la adición a la mezcla de reacción. El azeótropo de acetonitrilo/agua (bp 76,5 °C) se removió constantemente de la parte superior de la columna a medida que se fue formando. Después de la adición final de DBU, la mezcla se llevó a punto de ebullición durante 60 minutos más. Después de un período total de 6 horas desde la adición inicial de DBU, se removió acetonitrilo mediante destilación hasta haber removido un total de 138 ml de acetonitrilo y de azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agregó agua (24 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 30 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos y después se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo: agua (48 ml, 26:5 acetonitrilo: agua).

El producto se secó en un horno de vacío (aproximadamente 16–33 kPa a 55 °C) durante la noche para dar como resultado un producto en forma de sólido blancuzco (76,0 g en forma de mezcla de isómeros, 92,0 % de producción).

El espectro del ^{1}H NMR del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

Ejemplo 8

Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Etapa A: Preparación de metil 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Se calentó a reflujo una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (10,43 g, 37,71 mmol), hidróxido cálcico (1,25 g, 16,9 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (27 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (44 ml). El azeótropo de éter metílico de *tert*-butilo/agua se removió tal como se describe en el Ejemplo 7, Etapa C. Dado que la trampa del decantador contenía una cantidad de éter metílico de *tert*-butilo suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en la trampa no se separó en capas predominantemente con agua y éter metílico de *tert*-butilo. El éter metílico de *tert*-butilo se removió mediante el drenaje gradual de la trampa del decantador hasta que la temperatura de reacción fue 85 °C. Para mantener esta temperatura se agregó el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se comenzó a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación fue aproximadamente 4,5 horas.

La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se vertió en una mezcla de 0,5 N de ácido clorhídrico (100 ml) y éter metílico de *tert*-butilo (50 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se evaporizó y el residuo se cristalizó de hexanos (40 ml) para proporcionar un producto titulado en forma de sólido amarillo (13,24 g, 79 % de rendimiento) que se fusiona a 90–90,5 °C (después de la recristalización de hexanos).

IR (nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,77–8,73 (m, 1H), 8,28–8,25 (m, 1H), 8,0 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,67–7,60 (m, 3H), 7,40 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se agregó gota a gota hidróxido sódico acuoso (50 %, 2,08 g, 25,5 mmol) a una solución mezclada de sulfato de hidroxilamina (1,07 g, 6,52 mmol) en agua (20 ml) a 25 °C. Después de finalizar esta adición se agregó gota a gota el producto del Ejemplo 8, Etapa A (5 g, 10,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 40 min. Después de finalizar la adición, la mezcla se mezcló durante 30 minutos más. La fase orgánica se separó y se agregó a ácido clorhídrico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El solvente

orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió otra vez en ácido acético (16 ml) y después se calentó hasta 100 °C. Se agregó agua (2 ml) gota a gota y la mezcla se enfrió hasta 50 °C. En la mezcla se colocó una pequeña cantidad de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato preparado previamente y después se enfrió hasta 25 °C. Se agregó agua (2 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con ácido acético: agua (8 ml: 2 ml). El sólido se secó en un horno de vacío para dar un producto titulado en forma de sólido blanco (3,91 g, 76 % de rendimiento) que se fusiona a 111,5–112 °C (después de la recristalización de acetonitrilo).

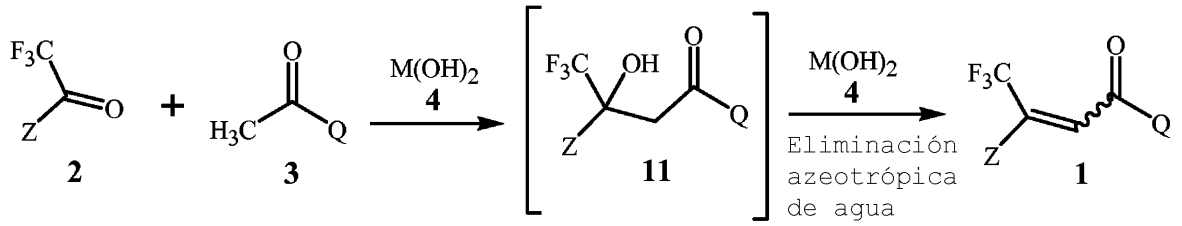
IR (nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,90–8,87 (m, 1H), 8,82–8,79 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=7,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72–7,67 (m, 3H) 7,55 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,34 (1/2 ABq, *J*=17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, J=17,3 Hz, 1H).

Las siguientes Tablas 1–8 identifican las combinaciones específicas de los reactivos, intermedios y productos, e ilustran los métodos de la presente invención. Estas tablas describen, específicamente, compuestos así como transformaciones particulares. En estas tablas: Et significa etilo, Me significa metilo, CN significa ciano, Ph significa

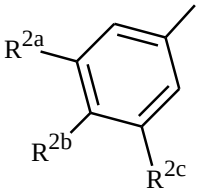
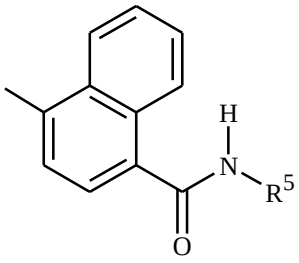
fenilo, Py significa piridinilo, *c*-Pr significa ciclopropilo, *i*-Pr significa isopropilo, *n*-Pr significa propilo normal, *s*-Bu significa butilo secundario, *t*-Bu significa butilo terciario, SMe significa metiltio, $S(O)_2$ significa sulfonilo y Thz significa tiazol. Las concatenaciones de grupos se abrevian similarmente; por ejemplo, "$S(O)_2Me$" se refiere a metilsulfonilo.

Las Tablas 1–6 se relacionan con el método del Esquema 1 para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1**. Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11**.



En las transformaciones de ejemplo representadas en las Tablas 1–6, M es Ca y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende *N*,*N*-dimetilformamida como el solvente polar aprótico y éter metílico de *tert*-butilo como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 1

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2 Cl
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CH_2F	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2 F
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2SMe
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	CH_2CH_2S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH_2S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2S(=O)Me
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me
Br	H	Br	CH_2CH_2S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2S$(O)_2$Me
Br	H	Br	CH(Me)CH_2S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2S$(O)_2$Me
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$S$(O)_2$Me	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$S$(O)_2$Me
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2 CF_3	CF_3	H	CF_3	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2 SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3

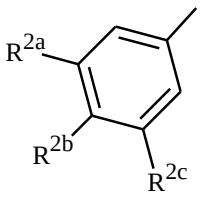
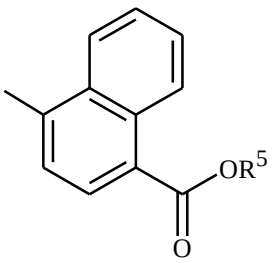
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

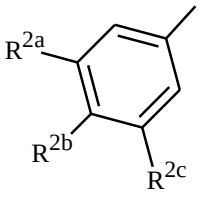
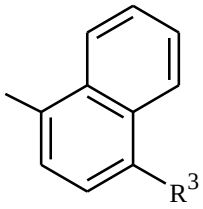
Tabla 2

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 3

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I

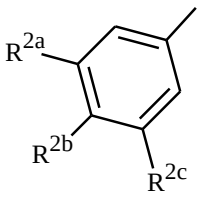
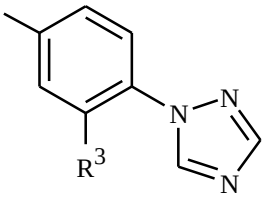
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro
Br	H	Br	NH_2
Br	H	Br	Ciano
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl
CF_3	H	H	Br
CF_3	H	H	I
CF_3	H	H	OH
CF_3	H	H	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro
CF_3	H	H	NH_2
CF_3	H	H	Ciano
CF_3	H	H	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	CF_3	OH
CF_3	H	CF_3	OMe
CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	CF_3	Nitro
CF_3	H	CF_3	NH_2
CF_3	H	CF_3	Ciano
CF_3	H	CF_3	Me
CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
CF_3	H	CF_3	CH_2Br
CF_3	H	CF_3	CH_2OH
CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	CF_3	CO_2H
CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	Cl	Cl	Nitro
Cl	Cl	Cl	NH_2
Cl	Cl	Cl	Ciano
Cl	Cl	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

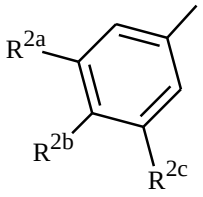
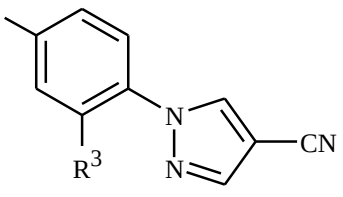
Tabla 4

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	Cl	CN	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	Me	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	CF_3	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	CF_3	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	CF_3	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	F	Cl	CF_3	H
Cl	Cl	Cl	CF_3	CN	Cl	F	Cl	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	F	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CCl_2F	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN

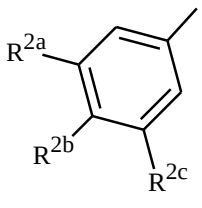
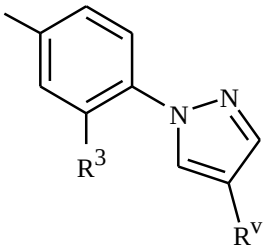
Tabla 5

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	Cl	CN	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	Me	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	CF_3	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	CF_3	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	CF_3	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	F	Cl	CF_3	H
Cl	Cl	Cl	CF_3	CN	Cl	F	Cl	CF_3	CN
Cl	Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	F	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CCl_2F	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN

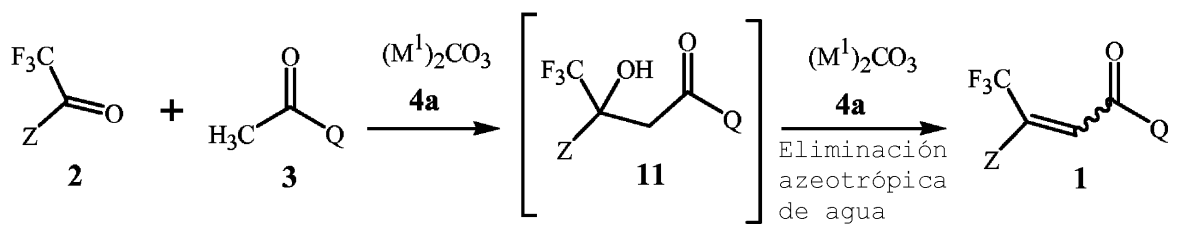
Tabla 6

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3

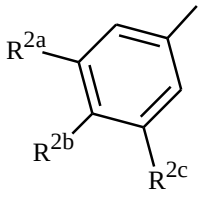
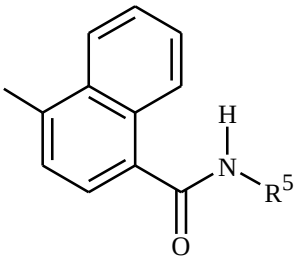
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}
Cl	H	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	CN
CF_3	H	H	Br	H	CF_3	H	F	Br	H
CF_3	H	H	Br	Me	CF_3	H	F	Br	Me
CF_3	H	H	Br	CN	CF_3	H	F	Br	CN
CF_3	H	Cl	Br	H	CF_3	H	CF_3	Br	H
CF_3	H	Cl	Br	Me	CF_3	H	CF_3	Br	Me
CF_3	H	Cl	Br	CN	CF_3	H	CF_3	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	Me

Las Tablas 7-9 se relacionan con el método del Esquema 1a para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1**. Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11**.



En las transformaciones del ejemplo que se representan en las Tablas 7-9, M^1 es K (es decir, la base es carbonato potásico) y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende acetonitrilo como solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 7

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH(Me)CH_2S(=O)Me	CF_3	H	Cl	CH(Me)CH_2S(=O)Me
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH_2CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH(Me)CH_2S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2$S(O)$_2$Me
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CF_3
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2SMe
Cl	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2S(O)$_2$Me	CF_3	H	Cl	CH_2C(=O)N(H)CH_2 CH_2S(O)$_2$Me
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	CH(Me)CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH(Me)CH_2OH
Br	H	Br	CH_2CH(Me)OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH(Me)OH
Br	H	Br	CH_2C(Me)$_2$OH	CF_3	H	CF_3	CH_2C(Me)$_2$OH
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2$OH	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2$OH
Br	H	Br	CH_2C(Me)$_2CH_2$OH	CF_3	H	CF_3	CH_2C(Me)$_2CH_2$OH
Br	H	Br	CH_2CH_2CH(Me)OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2CH(Me)OH

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

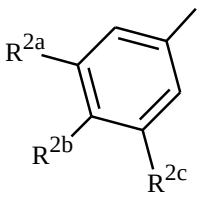
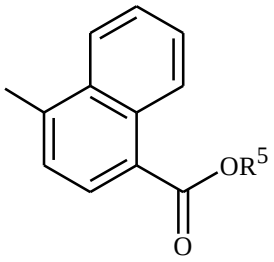
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

Tabla 8

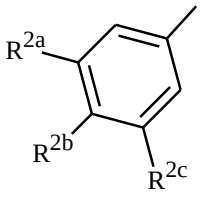
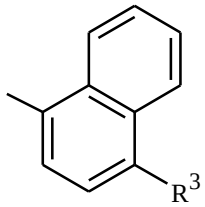
Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 9

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I

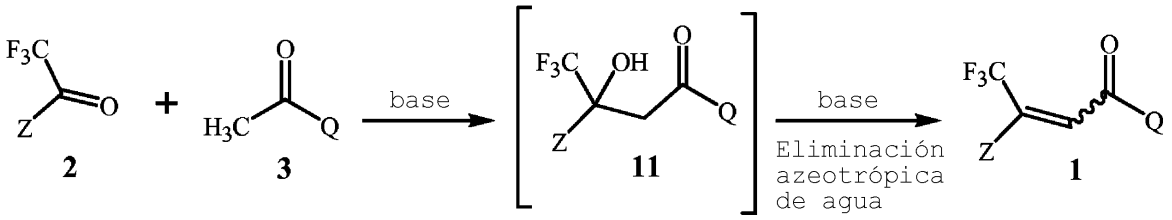
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro
Br	H	Br	NH_2
Br	H	Br	Ciano
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl
CF_3	H	H	Br
CF_3	H	H	I
CF_3	H	H	OH
CF_3	H	H	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro
CF_3	H	H	NH_2
CF_3	H	H	Ciano
CF_3	H	H	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	CF_3	OH
CF_3	H	CF_3	OMe
CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	CF_3	Nitro
CF_3	H	CF_3	NH_2
CF_3	H	CF_3	Ciano
CF_3	H	CF_3	Me
CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
CF_3	H	CF_3	CH_2Br
CF_3	H	CF_3	CH_2OH
CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	CF_3	CO_2H
CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	Cl	Cl	Nitro
Cl	Cl	Cl	NH_2
Cl	Cl	Cl	Ciano
Cl	Cl	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl

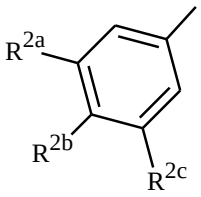
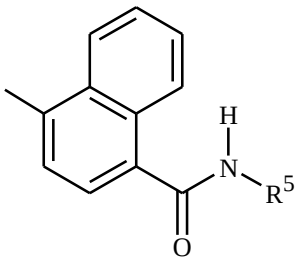
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

Las Tablas 10-12 se relacionan con el método del Esquema 1b para convertir los compuestos de las Fórmulas **2** y **3** en los compuestos correspondientes de la Fórmula **1.** Se cree que esta transformación ocurre por mediación de los compuestos de la Fórmula **11.**



En las transformaciones de ejemplo que se representan en las Tablas 10-12, la base es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende acetonitrilo como el solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Tabla 10

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Cl	H	Cl	CH_2CF_3	CF_3	H	Cl	CH_2CF_3
Cl	H	Cl	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
Cl	H	Cl	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
Cl	H	Cl	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2OH
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)Et$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
Br	H	Br	CH_2CF_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CF_3
Br	H	Br	CH_2-(2-Py)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(2-Py)
Br	H	Br	CH_2-(4-Thz)	CF_3	H	CF_3	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH_2-*c*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*c*-Pr
Br	H	Br	CH_2CH_2SMe	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_2SMe
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
Br	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	H	CH_2CF_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	H	CH_2-(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	H	CH_2-(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH_2-*c*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	H	CH_2CH_2SMe	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	H	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

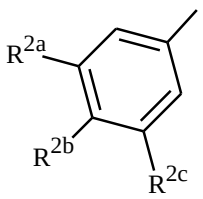
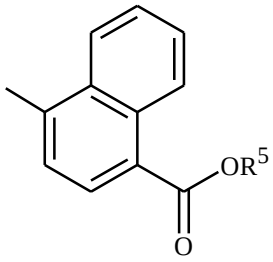
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	$CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	Cl	F	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)Et$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	F	CH_2CF_3	Cl	F	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	F	CH_2-(2-Py)	Cl	F	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	F	CH_2-(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	F	CH_2-*c*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	F	CH_2CH_2SMe	Cl	F	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	Cl	F	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	F	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	Cl	F	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2OH$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(Me)_2CH_2OH$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH(Me)OH$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH(Me)OH$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)Et$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)Et$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2$-*i*-Pr
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2Cl$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CH_2F$
CF_3	H	Br	CH_2CF_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CF_3
CF_3	H	Br	CH_2-(2-Py)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(2-Py)
CF_3	H	Br	CH_2-(4-Thz)	OCF_3	H	Cl	CH_2-(4-Thz)

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	CH_2-*c*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*c*-Pr
CF_3	H	Br	CH_2CH_2SMe	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_2SMe
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(=O)Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2CH_2CH_2S(O)_2Me$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2CF_3$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2SMe$
CF_3	H	Br	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2S(O)_2Me$

Tabla 11

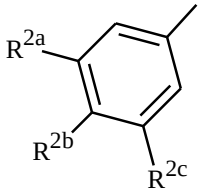
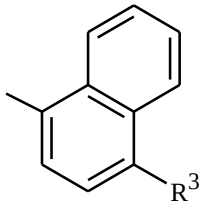
Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph

Tabla 12

Z es  ; y Q es  .

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	Nitro	CF_3	H	Cl	Nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	Ciano	CF_3	H	Cl	Ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br

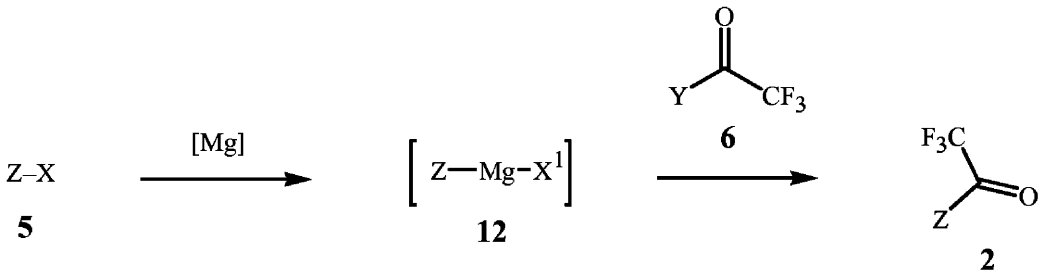
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I
Br	H	Br	OH	CF_3	H	CF_3	OH
Br	H	Br	OMe	CF_3	H	CF_3	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	Nitro	CF_3	H	CF_3	Nitro
Br	H	Br	NH_2	CF_3	H	CF_3	NH_2
Br	H	Br	Ciano	CF_3	H	CF_3	Ciano
Br	H	Br	Me	CF_3	H	CF_3	Me
Br	H	Br	CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br	CF_3	H	CF_3	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H	CF_3	H	CF_3	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF_3	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF_3	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF_3	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	Nitro	Cl	Cl	Cl	Nitro
CF_3	H	H	NH_2	Cl	Cl	Cl	NH_2
CF_3	H	H	Ciano	Cl	Cl	Cl	Ciano
CF_3	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	Nitro	Cl	F	Cl	Nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	Ciano	Cl	F	Cl	Ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	Nitro	OCF_3	H	Cl	Nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	Ciano	OCF_3	H	Cl	Ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr

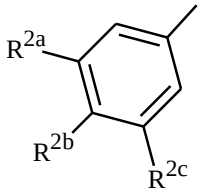
Las Tablas 13-14 se relacionan con el método del Esquema 2 para convertir los compuestos de la Fórmula **5** en

reactivos de Grignard, que se ponen en contacto con los compuestos de la Fórmula **6** para preparar los compuestos de la Fórmula **2**. X^1 puede ser igual o diferente a X, tal como se explicó en la descripción del método del Esquema 2.



En las transformaciones de ejemplo que se representan en estas tablas, el solvente comprende tetrahidrofurano.

Tabla 13

Z es  ; y [Mg] es metal magnesio (por ejemplo, viruta).

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	I	OMe
CF_3	H	Cl	I	OEt
CF_3	H	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	Br	I	OMe
CF_3	H	Br	I	OEt
CF_3	H	Br	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Br	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Br	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	H	I	OMe
CF_3	H	H	I	OEt
CF_3	H	H	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$

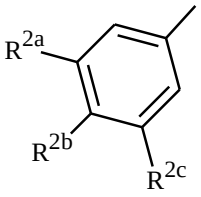
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	Cl	Br	OMe
CF_3	H	Cl	Br	OEt
CF_3	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	CF_3	I	OMe
CF_3	H	CF_3	I	OEt
CF_3	H	CF_3	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	CF_3	Br	OMe
CF_3	H	CF_3	Br	OEt
CF_3	H	CF_3	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	H	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Br	OMe
CF_3	H	H	Br	OEt
CF_3	H	H	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Cl	OMe
CF_3	H	H	Cl	OEt
CF_3	H	H	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	I	Ome
CF_3	H	F	I	OEt
CF_3	H	F	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	Br	OMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Cl	OMe
CF_3	H	CF_3	Cl	OEt
CF_3	H	CF_3	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	Br	OMe
Cl	Cl	Cl	Br	OEt
Cl	Cl	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	F	Cl	I	OMe

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF_3	H	F	Br	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Br	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$	Cl	F	Cl	I	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$
CF_3	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF_3	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF_3	H	F	Cl	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Cl	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$	Cl	F	Cl	Br	$N\leftarrow CH_2CH_2OCH_2CH_2\rightarrow$

Tabla 14

Z es  ; y [Mg] es cloruro de isopropilmagnesio.

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe	CF_3	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt	CF_3	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	I	O-*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	H	Cl	Br	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	Br	I	OMe
CF_3	H	Br	I	OEt
CF_3	H	Br	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	Br	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Br	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Br	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	H	I	OMe
CF_3	H	H	I	OEt
CF_3	H	H	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)_2$

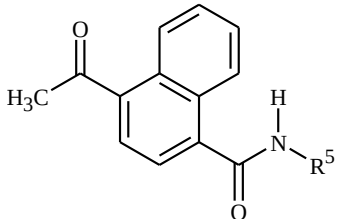
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	Cl	Br	OMe
CF_3	H	Cl	Br	OEt
CF_3	H	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	Cl	Br	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	CF_3	I	OMe
CF_3	H	CF_3	I	OEt
CF_3	H	CF_3	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	I	$N\langle CH_2CH_2OCH_2CH_2\rangle$
CF_3	H	CF_3	Br	OMe
CF_3	H	CF_3	Br	OEt
CF_3	H	CF_3	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)_2$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	H	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Br	OMe
CF_3	H	H	Br	OEt
CF_3	H	H	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	H	Cl	OMe
CF_3	H	H	Cl	OEt
CF_3	H	H	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	H	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	H	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	I	OMe
CF_3	H	F	I	OEt
CF_3	H	F	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	CF_3	Cl	OMe
CF_3	H	CF_3	Cl	OEt
CF_3	H	CF_3	Cl	O-*i*-Pr
CF_3	H	CF_3	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	CF_3	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
Cl	Cl	Cl	Br	OMe
Cl	Cl	Cl	Br	OEt
Cl	Cl	Cl	Br	O-*i*-Pr
Cl	Cl	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
Cl	Cl	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
CF_3	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF_3	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF_3	H	F	Br	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	I	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Br	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	I	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$	Cl	F	Cl	I	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$
CF_3	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF_3	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF_3	H	F	Cl	O-*i*-Pr	Cl	F	Cl	Br	O-*i*-Pr
CF_3	H	F	Cl	$O(CH_2)_4CH_3$	Cl	F	Cl	Br	$O(CH_2)_4CH_3$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)_2$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)_2$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_3)(CH_2CH_3)$
CF_3	H	F	Cl	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$	Cl	F	Cl	Br	$N(CH_2CH_2OCH_2CH_2)$

Los siguientes compuestos de la Fórmula **3** que se definen en la Tabla 15 son especialmente importantes como intermedios para preparar los compuestos correspondientes de la Fórmula **1,** tal como se indica en los Esquemas 1, 1a y 1b mediante los procedimientos descritos en la presente junto con los métodos conocidos en la técnica.

Tabla 15



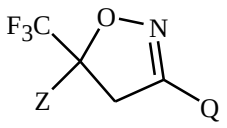
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$

R^5	R^5	R^5
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2Cl		
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2F		
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH_2\text{-}(2\text{-Py})$	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2\text{-}(4\text{-Thz})$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)$ CF_3

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL B

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



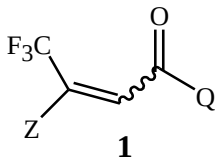
7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

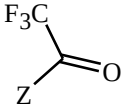
con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



1

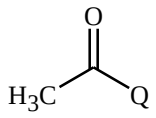
en donde dicho compuesto de formula 1 se prepara por el siguiente método:

destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2

un compuesto de la Fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

$$M(OH)_2$$

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

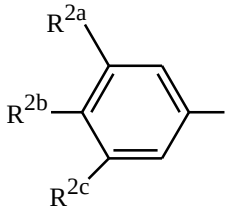
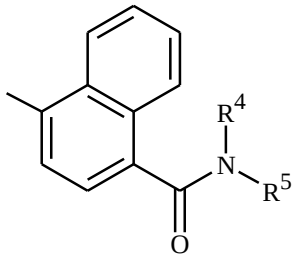
4a

caracterizado porque M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno,

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; en donde el agua se destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

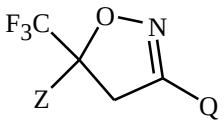
R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi,

alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

3. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**



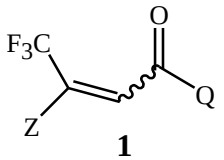
7

donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está opcionalmente sustituido;

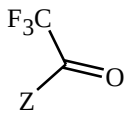
con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**



1

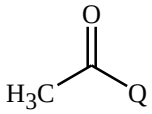
caracterizado por utilizar como dicho compuesto de la Fórmula **1** un compuesto de la Fórmula **1** preparado por el siguiente método:

destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**



2 ,

un compuesto de la Fórmula **3**



3 ,

una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**

4

en donde M es Ca, Sr o Ba,

carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**

$$(M^1)_2CO_3$$

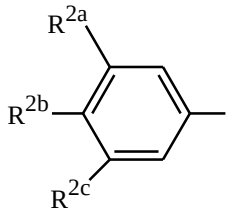
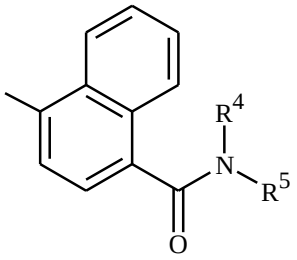
4a

en donde M^1 es Li, Na o K,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno,

y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua; en donde el agua se destila a una temperatura de 45-110°C durante 6 a 15 horas.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque

Z es  ; Q es  ;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1–C_2 o haloalcoxi de C_1–C_2;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

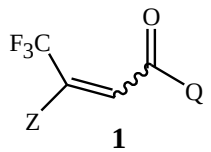
R^{2c} es H, halógeno o CF_3;

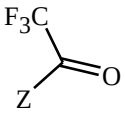
R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2–C_7 o alcoxicarbonilo de C_2–C_7; y

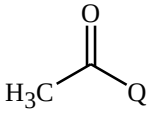
R^5 es alquilo de C_1–C_6 o haloalquilo de C_1–C_6, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxi, alcoxi de C_1–C_6, alquiltio de C_1–C_6, alquilsulfinilo de C_1–C_6, alquilsulfonilo de C_1–C_6, alquilaminocarbonilo de C_2–C_7, dialquilaminocarbonilo de C_3–C_9, haloalquilaminocarbonilo de C_2–C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3–C_9.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **1**, en donde Q y Z son tal como se define en la descripción; el método comprende destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula **2**, un compuesto de la Fórmula **3**, una base que comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula **4**, en donde M es Ca, Sr o Ba, carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula **4a**, en donde M^1 es Li, Na o **K**, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.



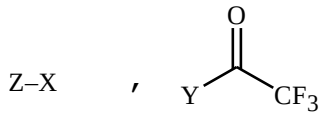
1 , 

2 , 

3 , $M(OH)_2$ **4** , $(M^1)_2CO_3$ **4a**

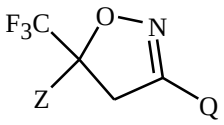
Además, se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **2**; el método comprende (1) formar una mezcla de reacción que comprende un reactivo de Grignard que se deriva al poner en contacto un compuesto de la Fórmula **5**, en donde X es Cl, Br o I, con metal magnesio o un haluro de alquilmagnesio en presencia de un solvente etéreo y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un

compuesto de la Fórmula **6**, en donde Y es OR^{11} o $NR^{12}R^{13}$ y R^{11}, R^{12} y R^{13} son tal como se define en la descripción.



5 **6**

Adicionalmente, se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula **7**, en donde Q y Z son tal como se definen en la descripción, con el uso de un compuesto de la Fórmula **1**; el método se caracteriza por la preparación del compuesto de la Fórmula **1** mediante el método descrito anteriormente o por el uso de un compuesto de la Fórmula **1** preparado mediante el método descrito anteriormente.



7

Traducción oficial del inglés por Marlen Neira, resolución 2117 de Ministerio de justicia de Colombia,

APOSTILLA

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Colleen A. Taylor
3. Ejerciendo el cargo de Notario público del estado de Delaware
4. Lleva el sello Colleen A. Taylor notario público de Delaware

CERTIFICADO

5. En Dover, Delaware 6. El 27 de octubre de 2010.
7. Por el secretario del estado , Departamento de estado de Delware
8. No. 0424617
9. Sello del estado Delaware
10. Firma ilegible secretario de estado M, B-

Colombia

BA89433 PCT

El suscrito Colleen A. Taylor, Notario público del estado de Delaware CERTIFICO que esta es una copia de la Cesión y Avisos de recordación para:

Solicitud US N. 61/043452 presentada el 9 de abril de 2008

Solicitud US N. 61/080437 presentada el 14 de julio de 2008

Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América.

Fechado el 24 septiembre 2010. Firma y sello de Colleen A. Taylor notario público de Delaware

Su cargo vence el 25- 1- 2014-

Birch Company- 17 Lancaster Pike

OFICINA DE MARCAS COMERCIALES Y DE PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de comercio para propiedad intelectual y director de la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos de América Código de barras *500581461A*

1 de julio de 2008 PTAS

LINDA D. BIRCH

4417 Lancaster Pike - Jurídica. patentes

Wilmington, DE 19805 A mano: BA9433US Prv.

Oficina de Marcas Comerciales y de Patentes de Estados Unidos

AVISO DE RECORDACION DE DOCUMENTO DE CESION

El documento adjunto ha sido registrado por la división de cesiones de la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos. Está disponible una copia completa microfilmada en la sala de búsqueda de cesiones. en el rollo y cuadro con la referencia dada a continuación.

Favor revisar toda la información dada en este aviso. La información contenida en este aviso de recordación refleja los datos presentes en el sistema de cesión de marcas y patentes. Si encuentra errores o tiene preguntas sobre este aviso, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en el

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

aviso en el 571-272- 3350. Enviar la solicitud para corrección a la oficina de marcas registradas y patentes . correo sucursal de servicios de cesión P-O. Box 1450 Alejandría VA 22313. **Pag. 2**

Fecha de recordación: 07- 01- 2008. Rollo / cuadro: 0211176/ 0934

Número de pags. 2

Asunto: Cesión de interés del Cedente (vea el documento para detalles)

Número de casillero: BA9433USPRV.

Cedente: Annis Gary David Fecha doc. 05- 19- 2008.

Cesionario; E. I. Du Pont de Nemours and Company

4417 Lancaster Pike

Jurídica. patentes Wilmington- Delaware 19805

No serial 61043452 Fecha de presentación: 04- 09- 2008.

Número de patente: Fecha de expedición:

Título: METODO PARA PREPARAR CHALCONES 3- TRIFLUOROMETILO

Birch Company 17 Lancaster Pike 4/1/2008 Servidor de fax. pág.3/004

021176 / 0934 página 2

Sucursal de servicios de Cesión

División de registros públicos

Birch Company 4417 Lancaster Pike 7/1/ 2008 Servidor de fax. pág.4/04

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1	07/ 01/ 2008
Stylesheet versión v1.1	500581461
Tipo de presentación	Cesión nueva
Naturaleza del traspaso	Cesión
Datos de la parte Cedente	Fecha de suscripción
Nombre Gary David Annis	05- 19- 2008
DATOS DE LA PARTE CESIONARIA	
Nombre	E. I. Du Pont de Nemours and Company
Dirección- dirección interna	4417 Lancaster Pike Jurídica. patentes
Ciudad	Wilmington
Estado- país	- Delaware
Código postal	19805.

Número de propiedades total: 1

Tipo de propiedad	Número
Número de solicitud	61043452
Datos para correspondencia	
Número de fax	(302) 355- 3982
Se envía la correo por correo de los EEUU cuando se falla en intento de envío por fax	
Teléfono	302- 992-2973
Dirección electrónica	Carol.A.Reeder@usa.dupont.com
Nombre de correspondencia	Linda D. Birch

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Dirección línea 1	4417 Lancaster Pike Pag. 3
Dirección línea 2	Juridica patentes
Dirección línea 4	Wilmington Delaware 19805
No. De casilla de abogado	BA9433USPRV
Nombre de quien presenta	Carol Reeder
Total anexos. 1	fuente: BA9433USPRV #page1.tif

TRASPASO SOLICITUD PROVISIONAL

Yo, el suscrito Gary David Annis

Por el presente declara ser el inventor primero y verdadero de una invención Titulada:

METODO PARA PREPARAR CHALCONES 3 TRIFLUOROMETILO

(Method for preparing 3 trifluoromethyl chalcones) que se revela en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N. 61/ 043452 presentada el 9 de abril de 2008 (y que se identifica como número de caso BA9433USPRV)

Por una contraprestación buena y valiosa cuyo recibo y suficiencia reconozco por el presente, y el cumplimiento de nuestra obligación pre-existente de cesión, por el presente vendo

I. Cedo y transfiero a E. I. Du Pont de Nemours and Company- compañía constituida conforme a las leyes del estado de Delaware, en Estados Unidos y con oficinas principales en Wilmington, Delaware, en adelante referida como el Cesionario, (A) el único y entero derecho, título e interés en y sobre: (a) la solicitud mencionada de patente. (2) todos los derechos de prioridad derivados de la solicitud mencionada para patentes en virtud de la Convención Internacional para la protección de propiedad industrial y cualquier otro tratado o acuerdo, (3) todas y cada una de mis invenciones, ya sea conjunta o sola, revelada en la solicitud mencionada de patente, (4) todas las solicitudes de patentes para tal invención en cualquier país. (5) todas las patentes para tal invención en cualquier país, y (B) el único derecho a (1) presentar tal solicitud en su nombre o en el mio, (2) presentar tales solicitudes bajo la Convención Internacional mencionada o conforme a otro tratado o acuerdo, (3) hacer que se concedan tales patentes en su nombre o en el nuestro, y (4) hacer valer tales patentes y entablar acciones para recuperar utilidades y daños en el caso de alguna infracción de las mismas, ya sean pasadas o futuras, y

II. Acuerdo que cuando me soliciten, comunicar a tal cesionario, a sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos los hechos conocidos referentes a tales derechos, atestiguar en procesos respecto a los derechos, suscribir todas las solicitudes, papeles o instrumentos necesarios o requeridos por el cesionario, sus sucesores, cesiones y representantes legales, para llevar a efecto alguna de las disposiciones de este instrumento, y en general hacer todo lo posible para ayudar a tal cesionario a los sucesores de él, sus representantes legales a obtener y aplicar tal protección de patente para tal invención en todos los países.

Firma ilegible de Gary David Annis Fecha 19 mayo de 2008. Pag. 2/004

---OFICINA DE MARCAS COMERCIALES Y DE PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de comercio para propiedad intelectual y director de la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos de América Código de barras *500935970A*

18 de agosto de 2009 PTAS-

LINDA D. BIRCH- 4417 Lancaster Pike - Jurídica, patentes

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Oficina de Marcas Comerciales y de Patentes de Estados Unidos

AVISO DE RECORDACION DE DOCUMENTO DE CESION

El documento adjunto ha sido registrado por la división de cesiones de la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos. Está disponible una copia completa microfilmada en la sala de búsqueda de cesiones, en el rollo y cuadro con la referencia dada a continuación.

Favor revisar toda la información dada en este aviso. La información contenida en este aviso de recordación refleja los datos presentes en el sistema de cesión de marcas y patentes. Si encuentra errores o tiene preguntas sobre este aviso, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en el aviso en el 571-272- 3350. Enviar la solicitud para corrección a la oficina de marcas registradas y patentes . correo sucursal de servicios de cesión P-O. Box 1450 Alejandría VA 22313.

Fecha de recordación: 08- 13- 2009. Rollo / cuadro: 023093/ 0779

Número de pags. 2

Asunto: Cesión de interés del Cedente (vea el documento para detalles)

Número de casillero: BA9433USPRV1.

Cedente:Annis Gary David Fecha doc. 08- 03 - 2009.

Cesionario: E. I. Du Pont de Nemours and Company

4417 Lancaster Pike- Barkey Mill Plaza 25

Jurídica. patentes Wilmington- Delaware 19809

No serial 61080437 Fecha de presentación: 07- 14- 2008.

Número de patente: Fecha de expedición:

Título: METODO PARA PREPARAR CHALCONES 3- TRIFLUOROMETILO

(Method for preparing 3- Trifluoromethyl Chalcones)

Birch Company 17 Lancaster Pike 8/18/2009 Servidor de fax. pág.3/004

023093 / 0779 página 2

Sucursal de servicios de Cesión División de registros públicos

Birch Company 4417 Lancaster Pike 8/18/ 2009 Servidor de fax. pág.4/04

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1	08/ 13/ 2009
Stylesheet versión v1.1	500935970
Tipo de presentación	Cesión nueva
Naturaleza del traspaso	Cesión
Datos de la parte Cedente	Fecha de suscripción
Nombre Gary David Annis	08- 03- 2009
DATOS DE LA PARTE CESIONARIA	
Nombre	E. I. Du Pont de Nemours and Company
Dirección- dirección interna	4417 Lancaster Pike- Barley Mill Plaza 25
Ciudad	Wilmington
Estado- país	- Delaware

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O...

Código postal	19809.

Número de propiedades total: 1

Tipo de propiedad	Número
Número de solicitud	61080437
Datos para correspondencia	
Número de fax	(302) 355- 3982
Se envía la correo por correo de los EEUU cuando se falla en intento de envío por fax	
Teléfono	302- 992-2973
Dirección electrónica	Carol.A.Reeder@usa.dupont.com
Nombre de correspondencia	Linda D. Birch
Dirección linea 1	4417 Lancaster Pike
Dirección línea 2	Barley Mill Plaza 25
Dirección línea 4	Wilmington Delaware 19809
No. De casilla de abogado	BA9433USPRV1
Nombre de quien presenta	Mary Beth Wroten
Total anexos. 1	fuente: BA9433USPRV1 #page1.tif

TRASPASO SOLICITUD PROVISIONAL

Yo, el suscrito Gary David Annis
Por el presente declara ser el inventor primero y verdadero de una invención Titulada:

METODO PARA PREPARAR CHALCONES 3 TRIFLUOROMETILO
(Method for preparing 3 trifluoromethyl chalcones)
que se revela en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N. 61/ 080437 presentada el 14 de julio de 2008 (y que se identifica como número de caso BA9433USPRV1)

Por una contraprestación buena y valiosa cuyo recibo y suficiencia reconozco por el presente, y el cumplimiento de nuestra obligación pre-existente de cesión, por el presente vendo

I. Cedo y transfiero a E. I. Du Pont de Nemours and Company- compañía constituida conforme a las leyes del estado de Delaware, en Estados Unidos y con oficinas principales en Wilmington, Delaware, en adelante referida como el Cesionario, (A) el único y entero derecho, titulo e interés en y sobre; (a) la solicitud mencionada de patente. (2) todos los derechos de prioridad derivados de la solicitud mencionada para patentes en virtud de la Convención Internacional para la protección de propiedad industrial y cualquier otro tratado o acuerdo, (3) todas y cada una de mis invenciones, ya sea conjunta o sola, revelada en la solicitud mencionada de patente. (4) todas las solicitudes de patentes para tal invención en cualquier país. (5) todas las patentes para tal invención en cualquier país. y (B) el único derecho a (1) presentar tal solicitud en su nombre o en el mio, (2) presentar tales solicitudes bajo la Convención Internacional mencionada o conforme a otro tratado o acuerdo, (3) hacer que se concedan tales patentes en su nombre o en el nuestro, y (4) hacer valer tales patentes y entablar acciones para recuperar utilidades y daños en el caso de alguna infracción de las mismas, ya sean pasadas o futuras, y

II. Acuerdo que cuando me soliciten, comunicar a tal cesionario, a sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos los hechos conocidos referentes a tales derechos, atestiguar en procesos respecto a los derechos, suscribir todas las solicitudes, papeles o instrumentos necesarios o requeridos por el cesionario, sus sucesores, cesiones y representantes legales, para llevar a efecto alguna de las disposiciones de este instrumento, y en general hacer todo lo posible para ayudar a tal cesionario a los sucesores de él, sus representantes legales a obtener y aplicar tal protección de patente para tal invención en todos los países.

Firma ilegible de Gary David Annis (L.S.)
Fecha 3 agosto de 2009.

-- ES traducción conforme con copia para confrontar. Bogotá . noviembre 9- 2010

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Colleen A. Taylor*

3. *acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Colleen A. Taylor, Notary Public, Delaware*

Certified

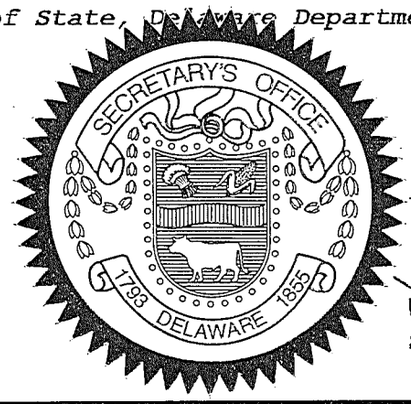
5. *at Dover, Delaware*

6. *the twenty-seventh day of September, A.D. 2010*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0424617*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Secretary of State

BA9433 PCT COLOMBIA

I, Colleen A. Taylor, a Notary Public of the State of Delaware, certify that this is a true copy of the Assignments and Notices of Recordation for:
US Application No. **61/043452** filed **09 April 2008**
US Application No. **61/080437** filed **14 July 2008**

Wilmington, Delaware, United States of America.

Dated: 24 September 2010

Colleen A. Taylor

Colleen A. Taylor, Notary Public

COLLEEN A. TAYLOR
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
My Commission Expires on January 25, 2014

TO:LINDA D. BIRCH COMPANY: .17 LANCASTER PIKE

9

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500581461A

JULY 01, 2008

PTAS

LINDA D. BIRCH
4417 LANCASTER PIKE
LEGAL-PATENTS
WILMINGTON, DE 19805

BA9433USPRV

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/01/2008 REEL/FRAME: 021176/0934
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: BA9433USPRV

ASSIGNOR:
ANNIS, GARY DAVID DOC DATE: 05/19/2008

ASSIGNEE:
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
4417 LANCASTER PIKE
LEGAL-PATENTS
WILMINGTON, DELAWARE 19805

SERIAL NUMBER: 61043452 FILING DATE: 04/09/2008
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES

10

021176/0934 PAGE 2

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

07/01/2008
500581461

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GARY DAVID ANNIS	05/19/2008

RECEIVING PARTY DATA

Name:	E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Street Address:	4417 LANCASTER PIKE
Internal Address:	LEGAL-PATENTS
City:	WILMINGTON
State/Country:	DELAWARE
Postal Code:	19805

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61043452

CH $40.00 61043452

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (302)355-3982
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (302) 992-2973
Email: CAROL.A.REEDER@USA.DUPONT.COM
Correspondent Name: LINDA D. BIRCH
Address Line 1: 4417 LANCASTER PIKE
Address Line 2: LEGAL-PATENTS
Address Line 4: WILMINGTON, DELAWARE 19805

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	BA9433USPRV
NAME OF SUBMITTER:	CAROL REEDER

Total Attachments: 1
source=BA9433USPRV#page1.tif

PROVISIONAL APPLICATION ASSIGNMENT

I, the undersigned

GARY DAVID ANNIS

Hereby declare that

I am the true and first inventor of an invention entitled

METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES

which is disclosed in United States Provisional Patent Application No. 61/043452 filed on April 09, 2008 (and which is identified as Case Number BA9433USPRV).

For valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged and in fulfillment of our pre-existing obligation of assignment, I hereby:

I. Sell, assign, and transfer unto **E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware in the United States of America and having its principal place of business at Wilmington, Delaware, hereinafter referred to as the assignee, (A) the sole and entire right, title and interest in and to: (1) the aforesaid application for Letters Patent, (2) any priority rights derived from the aforesaid application for Letters Patent by virtue of the International Convention for the Protection of Industrial Property and any other treaty or understanding for intellectual property for any and all member countries of the aforesaid International Convention or other treaty or understanding, (3) any and all our inventions, whether joint or sole, disclosed in the aforesaid application for Letter Patent, (4) any and all applications for Letters Patent for any such inventions in any country whatsoever, (5) any and all patents for any such inventions in any country whatsoever; and (B) the sole right to (1) file such applications in its name or ours, (2) file such applications under the aforesaid International Convention or other treaty or understanding, (3) have said patents granted in its name or ours, and (4) enforce said patents and to sue for and recover profits and damages for any and all infringements thereof whether past or future; and

II. Agree, whenever requested, to communicate to said assignee, its successors, assigns, and legal representatives, any facts known to us respecting said rights, to testify in any legal proceeding respecting said rights, to execute all applications, papers or instruments necessary or required by said assignee, its successors, assigns and legal representatives, to carry into effect any of the provisions of this instrument, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, and legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said inventions in any and all countries.

Gary David Annis (L.S.)

GARY DAVID ANNIS

DATE: May 19th 2008

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500935970A

AUGUST 18, 2009

PTAS

LINDA BIRCH
4417 LANCASTER PIKE
BARLEY MILL PLAZA 25
WILMINGTON, DE 19809

BA9433 USPRV1

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 08/13/2009 REEL/FRAME: 023093/0779
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: BA9433USPRV1

ASSIGNOR:
ANNIS, GARY DAVID DOC DATE: 08/03/2009

ASSIGNEE:
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
4417 LANCASTER PIKE
BARLEY MILL PLAZA 25
WILMINGTON, DELAWARE 19809

SERIAL NUMBER: 61080437 FILING DATE: 07/14/2008
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

15

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1 08/13/2009
Stylesheet Version v1.1 500935970

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GARY DAVID ANNIS	08/03/2009

RECEIVING PARTY DATA

Name:	E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Street Address:	4417 LANCASTER PIKE
Internal Address:	BARLEY MILL PLAZA 25
City:	WILMINGTON
State/Country:	DELAWARE
Postal Code:	19809

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61080437

CH $40.00 61080437

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (302)355-3982
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 302-992-2973
Email: CAROL.A.REEDER@USA.DUPONT.COM
Correspondent Name: LINDA BIRCH
Address Line 1: 4417 LANCASTER PIKE
Address Line 2: BARLEY MILL PLAZA 25
Address Line 4: WILMINGTON, DELAWARE 19809

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	BA9433USPRV1
NAME OF SUBMITTER:	MARY BETH WROTEN

Total Attachments: 1
source=BA9433USPRV1#page1.tif

PROVISIONAL APPLICATION ASSIGNMENT

I, the undersigned

GARY DAVID ANNIS

Hereby declare that

I am the true and first inventor of an invention entitled

METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES

which is disclosed in United States Provisional Patent Application No. 61/080437 filed on July 14, 2008 (and which is identified as Case Number BA9433USPRV1).

For valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged and in fulfillment of our pre-existing obligation of assignment, I hereby:

I. Sell, assign, and transfer unto **E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware in the United States of America and having its principal place of business at Wilmington, Delaware, hereinafter referred to as the assignee, (A) the sole and entire right, title and interest in and to: (1) the aforesaid application for Letters Patent, (2) any priority rights derived from the aforesaid application for Letters Patent by virtue of the International Convention for the Protection of Industrial Property and any other treaty or understanding for intellectual property for any and all member countries of the aforesaid International Convention or other treaty or understanding, (3) any and all our inventions, whether joint or sole, disclosed in the aforesaid application for Letter Patent, (4) any and all applications for Letters Patent for any such inventions in any country whatsoever, (5) any and all patents for any such inventions in any country whatsoever; and (B) the sole right to (1) file such applications in its name or ours, (2) file such applications under the aforesaid International Convention or other treaty or understanding, (3) have said patents granted in its name or ours, and (4) enforce said patents and to sue for and recover profits and damages for any and all infringements thereof whether past or future; and

II. Agree, whenever requested, to communicate to said assignee, its successors, assigns, and legal representatives, any facts known to us respecting said rights, to testify in any legal proceeding respecting said rights, to execute all applications, papers or instruments necessary or required by said assignee, its successors, assigns and legal representatives, to carry into effect any of the provisions of this instrument; and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, and legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said inventions in any and all countries.

Gary David Annis (L.S.)
GARY DAVID ANNIS
DATE: August 3rd, 2009

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

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

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

---

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder
[Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado junio 12, 2006.

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime 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
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Patricia Panariello*

3. *acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware*

Certified

5. *at Dover, Delaware*

6. *the seventh day of March, A.D. 2008*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0345347*

9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in Wilmington, DE USA

On the 26 day of February of 2008

Signature of the person issuing the Power

Miriam D. Macnaney

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, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los días del mes de de 2008

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.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.

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:

El Notario Público