



Industria y Comercio

PCT

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-123465

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE
3-TRIFLUOROMETILO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

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

DOMICILIO WILMINGTON, DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., octubre 05, 2010

69-12-2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898,
Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6
Teléfono: 6341500 Fax: 3762211
E-Mail: office.bogota@bakernet.com
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de propiedad Industrial, sírvase indicar el número de
radicación (del poder).

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ANNIS, Gary, David
Dirección: 13 Franklin Road Landenberg, PA 19350 (US)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/039832 Fecha 08-04-2009
Publicación Internacional No. WO2009/126668 Fecha 15-10-2009

6

Título (54)

METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 45/68; C07D 261/04; C07C 45/74; C07C 49/80; C07C 25/13

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

09-04-2008

14-07-2008

(31) Número de Solicitud

61/043,452

61/080,437

9

Comprobante de pago No.

10-82,197 - 10-75,973 - 10-82,107 - 10-
76,250

Fecha 05-10-2010

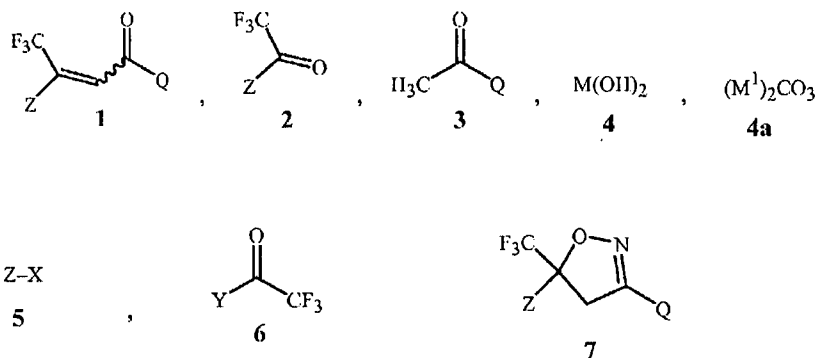
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARATERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

~~FIRMA:~~

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20,281

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

2010/019³

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 82,197
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465-00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139003675	30/09/2010	79,775,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4
2010/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 75,973
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

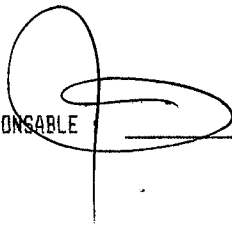
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150579483	13/09/2010	161,459,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 7,000.00
			\$ 7,000.00

SON: SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

2010/019⁵

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 82,107
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139003675	30/09/2010	79,775,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6
2010/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 76,250
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465-00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

***** CONSIGNACION *****

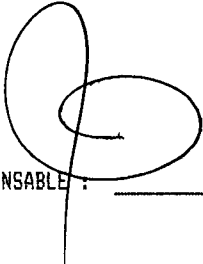
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150579483	13/09/2010	161,459,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTEN	292,000.00

TOTAL : \$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07C 45/68; C07D 261/04; C07C 45/74; C07C 49/80; C07C 25/13

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

(72) Inventor(es) **ANNIS, Gary, David**

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

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/043,452

09-04-2008

US

61/080,437

14-07-2008

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 09-11-2010

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

Fecha de presentación de la solicitud: 08-04-2009

No. de solicitud PCT/US2009/039832

(87)

Publicación internacional

Fecha: 15-10-2009

N° publicación: WO2009/126668

(54) Título: **METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07C 45/68; C07D 261/04; C07C 45/74; C07C 49/80; C07C 25/13			
(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY			
(72) Inventor(es) ANNIS, Gary, David			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/043,452	09-04-2008	US
	61/080,437	14-07-2008	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-11-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 15-10-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-04-2009		No. Publicación: WO2009/126668	
No. de solicitud PCT/US2009/039832			

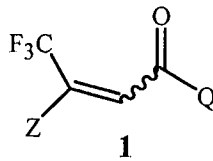
(54) Título: METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO

(57) Resumen: 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 M¹ es Li, Na o K, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

Continúa al Respaldo

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07C 45/68; C07D 261/04; C07C 45/74; C07C 49/80; C07C 25/13	
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 61/043,452 61/080,437	(32) Fecha 09-04-2008 14-07-2008	(33) País US US
		(72) Inventor(es) ANNIS, Gary, David	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09-11-2010		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15-10-2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 08-04-2009		N° publicación: WO2009/126668
	No. de solicitud PCT/US2009/039832		
(54) Titulo: METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO			

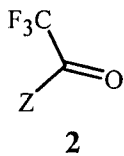
Reivindicación(es): 1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1



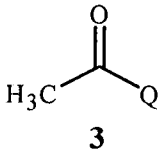
caracterizado porque

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

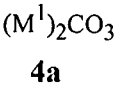
el método comprende destilar agua de una mezcla que comprende un compuesto de la Fórmula 2



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



caracterizado porque M¹ es Li, Na o K,
1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno,
y un solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 October 2009 (15.10.2009)



PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/126668 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 45/68 (2006.01) C07C 49/80 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01) C07C 25/13 (2006.01)
C07C 45/74 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/039832

(22) International Filing Date:

8 April 2009 (08.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/043,452 9 April 2008 (09.04.2008) US
61/080,437 14 July 2008 (14.07.2008) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **ANNIS, Gary, David** [US/US]; 13 Franklin Road, Landenberg, PA 19350 (US).

(74) Agent: **BIRCH, Linda, D.**; E. I. Du Pont De Nemours And Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).

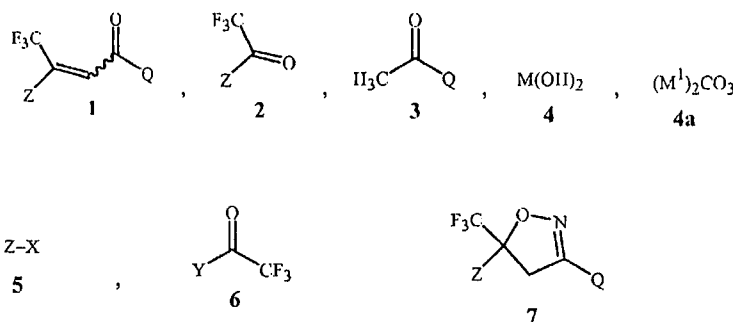
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 wherein Q and Z are as defined in the disclosure comprising distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, a base comprising at least one compound selected from the group consisting of alkaline earth metal hydroxides of Formula 4 wherein M is Ca, Sr or Ba, alkali metal carbonates of Formula 4a wherein M¹ is Li, Na or K, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water. Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 2 comprising (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from contacting a compound of Formula 5 wherein X is Cl, Br or I with magnesium metal or an alkylmagnesium halide in the presence of an ethereal solvent, and then (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6 wherein Y is OR¹¹ or NR¹² R¹³, and R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined in the disclosure. Further disclosed is a method for preparing a compound of Formula 7 wherein Q and Z are as defined in the disclosure, using a compound of Formula 1 characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method disclosed above or using a compound of Formula 1 prepared by the method disclosed above.

BA9433

WO 2009/126668

PCT/US2009/039832

1

TITLE

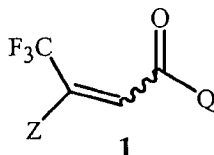
METHOD FOR PREPARING 3-TRIFLUOROMETHYL CHALCONES

FIELD OF THE INVENTION

This invention pertains to a method for preparing 3-trifluoromethyl chalcones and trifluoroacetyl intermediates. The present invention also relates to novel trifluoroacetyl and halo compounds useful as starting materials and intermediates for the aforescribed method.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a method for preparing a compound of Formula 1



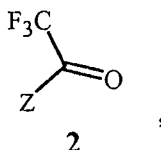
10

wherein

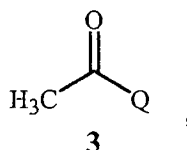
Z is optionally substituted phenyl; and

Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;

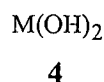
comprising distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2



15 a compound of Formula 3

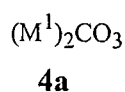


a base comprising at least one compound selected from the group consisting of alkaline earth metal hydroxides of Formula 4



wherein M is Ca, Sr or Ba,

20 alkali metal carbonates of Formula 4a



wherein M¹ is Li, Na or K,

2

1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene,
and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

This invention also provides a method for preparing a compound of Formula 2 wherein
Z is optionally substituted phenyl, comprising

- 5 (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of
Formula 5



5

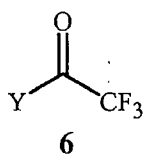
wherein X is Cl, Br or I,

by contacting the compound of Formula 5 with

- (a) magnesium metal, or
10 (b) an alkylmagnesium halide

in the presence of an ethereal solvent; and then

- (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6



wherein

Y is OR¹¹ or NR¹²R¹³;

- 15 R¹¹ is C₁-C₅ alkyl; and

R¹² and R¹³ are independently C₁-C₂ alkyl; or R¹² and R¹³ are taken together as
-CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

This invention also provides a method for preparing a compound of Formula 2 wherein
Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R²;
20 and each R² is independently F, Cl, Br, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-
C₆ fluoroalkoxy, C₁-C₆ alkylthio or C₁-C₆ fluoroalkylthio, comprising

- (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of
Formula 5



5

wherein X is I,

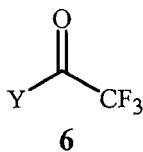
- 25 by contacting the compound of Formula 5 with

- (a) magnesium metal, or
(b) an alkylmagnesium halide

in the presence of an ethereal solvent; and then

- (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6

3



wherein

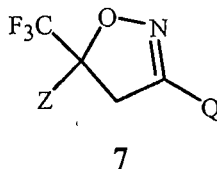
Y is OR¹¹ or NR¹²R¹³;

R¹¹ is C₁–C₅ alkyl; and

R¹² and R¹³ are independently C₁–C₂ alkyl; or R¹² and R¹³ are taken together as
5 -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

This invention also relates to the method disclosed above for preparing a compound of
Formula 1 from a compound of Formula 2 and a compound of Formula 3 wherein the
method is further characterized by preparing the compound of Formula 2 from the
compounds of Formulae 5 and 6 by the method disclosed above.

10 The invention also relates to a method for preparing a compound of Formula 7



wherein

Z is optionally substituted phenyl; and

Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;

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

The present invention also relates to novel compounds of Formulae 2 and 5, useful as
starting materials for the aforescribed methods.

20 DETAILS OF THE INVENTION

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

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

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

"Alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy, pentoxy and hexyloxy isomers. "Alkylthio" includes branched or straight-chain alkylthio moieties such as methylthio, ethylthio, and the different propylthio, butylthio, pentylthio and hexylthio isomers. "Alkylsulfinyl" includes both enantiomers of an alkylsulfinyl group. Examples of "alkylsulfinyl" include $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ and the different butylsulfinyl, pentylsulfinyl and hexylsulfinyl isomers. Examples of "alkylsulfonyl" include $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$, and the different butylsulfonyl, pentylsulfonyl and hexylsulfonyl isomers. "Alkylamino", "dialkylamino" and the like, are defined analogously to the above examples.

"Cycloalkyl" includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The term "alkylcycloalkyl" denotes alkyl substitution on a cycloalkyl moiety and includes, for example, ethylcyclopropyl, *i*-propylcyclobutyl, 3-methylcyclopentyl and 4-methylcyclohexyl. The term "cycloalkylalkyl" denotes cycloalkyl substitution on an alkyl moiety. Examples of "cycloalkylalkyl" include cyclopropylmethyl, cyclopentylethyl, and other cycloalkyl moieties bonded to straight-chain or branched alkyl groups.

The term "halogen", either alone or in compound words such as "haloalkyl", or when used in descriptions such as "alkyl substituted with halogen" includes fluorine, chlorine, bromine or iodine. Further, when used in compound words such as "haloalkyl", or when used in descriptions such as "alkyl substituted with halogen" said alkyl may be partially or fully substituted with halogen atoms which may be the same or different. Similarly, "fluoroalkyl" means said alkyl may be partially or fully substituted with fluorine atoms. Examples of "haloalkyl" or "alkyl substituted with halogen" include $\text{F}_3\text{C}-$, ClCH_2- , CF_3CH_2- and CF_3CCl_2- . The terms "halocycloalkyl", "haloalkoxy", "haloalkylthio", "haloalkylsulfinyl", "haloalkylsulfonyl", and the like, are defined analogously to the term "haloalkyl". Examples of "haloalkoxy" include $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ and $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$. Examples of "haloalkylthio" include $\text{CCl}_3\text{S}-$, $\text{CF}_3\text{S}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ and $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Examples of "haloalkylsulfinyl" include $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ and $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$. Examples of "haloalkylsulfonyl" include $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ and $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$. The term "halodialkylamino" denotes

14
dialkylamino wherein at least one of the amino components is substituted with at least one halogen. Examples of "halodialkylamino" include $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ and $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$.

"Alkylcarbonyl" denotes a straight-chain or branched alkyl moieties bonded to a $\text{C}(=\text{O})$ moiety. Examples of "alkylcarbonyl" include $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ and $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$. Examples of "alkoxycarbonyl" include $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ and the different butoxy or pentoxycarbonyl isomers.

In the present disclosure and claims, the radicals " SO_2 " and " $\text{S}(\text{O})_2$ " mean sulfonyl, " $-\text{CN}$ " means cyano, " $-\text{NO}_2$ " means nitro, and " $-\text{OH}$ " means hydroxy.

10 The total number of carbon atoms in a substituent group is indicated by the " C_i-C_j " prefix where i and j are numbers from 1 to 9. For example, C_1-C_4 alkylsulfonyl designates methylsulfonyl through butylsulfonyl, including possible isomers. C_2 alkoxycarbonyl designates $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$; C_3 alkoxycarbonyl designates $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$; and C_4 alkoxycarbonyl includes $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})-$ and $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$.

15 When a compound is substituted with a substituent bearing a subscript that indicates the number of said substituents can exceed 1, said substituents (when they exceed 1) are independently selected from the group of defined substituents, e.g., for $(\text{R}^v)_r$ in U-1 of Exhibit 1, r is 1, 2, 3, 4 or 5. When a group contains a substituent which can be hydrogen (e.g., $-\text{NR}^4\text{R}^5$ in the definition of R^3 wherein R^4 or R^5 may be hydrogen in Embodiment 2),
20 then when this substituent is taken as hydrogen, it is recognized that this is equivalent to said group being unsubstituted. When a variable group is shown to be optionally attached to a position, for example $(\text{R}^v)_r$ in U-41 of Exhibit 1 wherein r may be 0, then hydrogen may be at the position even if not recited in the variable group definition. When one or more positions on a group are said to be "not substituted" or "unsubstituted", then hydrogen atoms
25 are attached to take up any free valency.

The terms "heterocyclic ring" or "heterocycle" denote a ring or ring in which at least one atom forming the ring backbone is not carbon, e.g., nitrogen, oxygen or sulfur. Typically a heterocyclic ring contains no more than 4 nitrogens, no more than 2 oxygens and no more than 2 sulfurs. The term "ring member" refers to an atom or other moiety (e.g., $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$) forming the backbone of a ring. Unless otherwise indicated, a
30 heterocyclic ring can be a saturated, partially unsaturated or fully unsaturated ring, and furthermore, an unsaturated heterocyclic ring can be partially unsaturated or fully unsaturated. Therefore recitation of "heterocyclic ring" without indicating whether it is saturated or unsaturated is synonymous with recitation of "saturated or unsaturated
35 heterocyclic ring". When a fully unsaturated heterocyclic ring satisfies Hückel's rule, then said ring is also called a "heteroaromatic ring" or "aromatic heterocyclic ring". "Aromatic" indicates that each of the ring atoms is essentially in the same plane and has a p -orbital perpendicular to the ring plane, and that $(4n + 2) \pi$ electrons, where n is a positive integer,

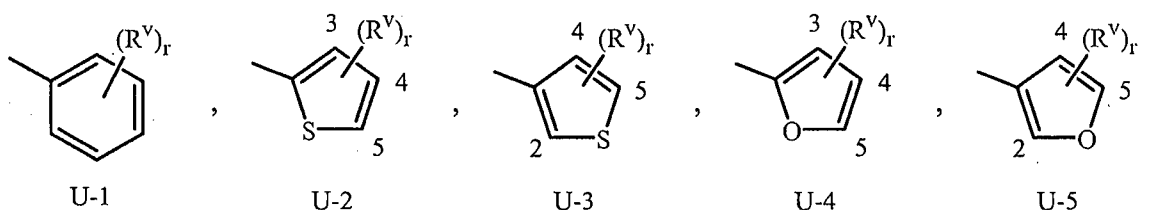
are associated with the ring to comply with Hückel's rule. Unless otherwise indicated, heterocyclic rings and ring systems can be attached through any available carbon or nitrogen by replacement of a hydrogen on said carbon or nitrogen.

The term "optionally substituted" in connection with phenyl or 1-naphthalenyl in the definitions of Z and Q refers to groups which are unsubstituted or have at least one non-hydrogen substituent. As Z and Q are peripheral to the portions of the molecules undergoing reaction in the present methods, a very broad range of both number and type of substituents is compatible with the present methods. As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. The term "optionally substituted" is used interchangeably with the phrase "substituted or unsubstituted" or with the term "(un)substituted." Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and each substitution is independent of the other.

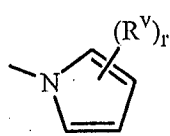
When R^3 or Q^1 is a 5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic ring, it may be attached to the remainder of Formula 1 through any available carbon or nitrogen ring atom, unless otherwise described. As noted in Embodiment 1B, R^3 or Q^1 can be (among others) phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from a group of substituents as defined in Embodiment 1B. An example of phenyl optionally substituted with one to five substituents is the ring illustrated as U-1 in Exhibit 1, wherein R^v is as defined in Embodiment 1B for R^3 or Q^1 and r is an integer from 0 to 5.

As noted above, R^3 or Q^1 can be (among others) 5- or 6-membered heterocyclic ring, which may be saturated or unsaturated, optionally substituted with one or more substituents selected from a group of substituents as defined in Embodiment 2. Examples of a 5- or 6-membered unsaturated aromatic heterocyclic ring optionally substituted with from one or more substituents include the rings U-2 through U-61 illustrated in Exhibit 1 wherein R^v is any substituent as defined in Embodiment 2 for R^3 or Q^1 and r is an integer from 0 to 4, limited by the number of available positions on each U group. As U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 and U-43 have only one available position, for these U groups r is limited to the integers 0 or 1, and r being 0 means that the U group is unsubstituted and a hydrogen is present at the position indicated by $(R^v)_r$.

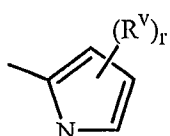
Exhibit 1



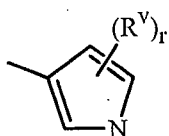
7



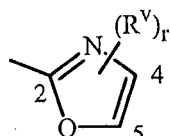
U-6



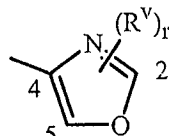
U-7



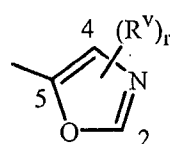
U-8



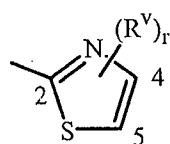
U-9



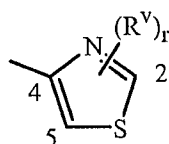
U-10



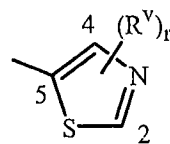
U-11



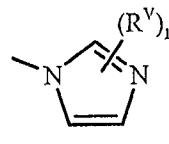
U-12



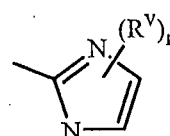
U-13



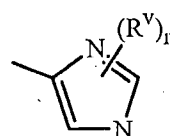
U-14



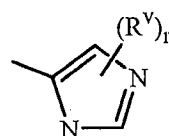
U-15



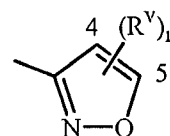
U-16



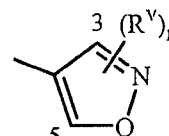
U-17



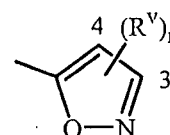
U-18



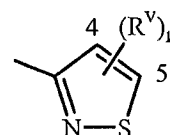
U-19



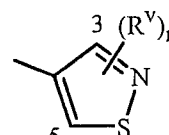
U-20



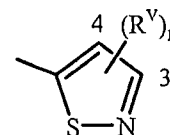
U-21



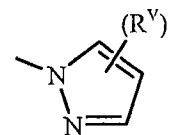
U-22



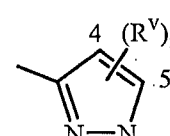
U-23



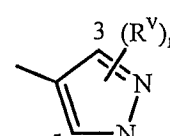
U-24



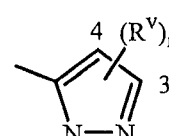
U-25



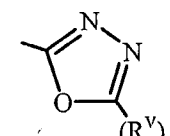
U-26



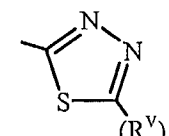
U-27



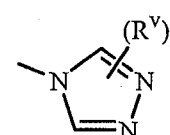
U-28



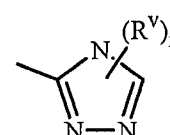
U-29



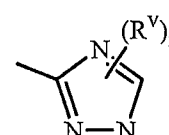
U-30



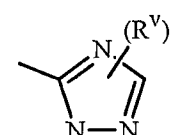
U-31



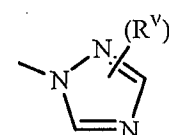
U-32



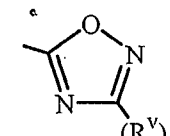
U-33



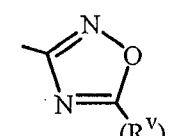
U-34



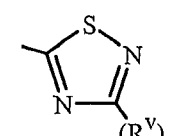
U-35



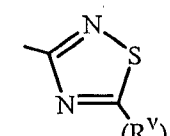
U-36



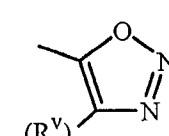
U-37



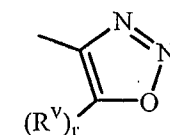
U-38



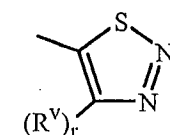
U-39



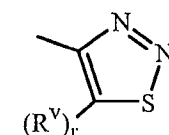
U-40



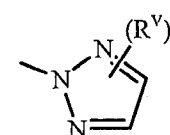
U-41



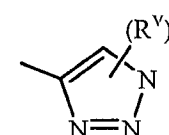
U-42



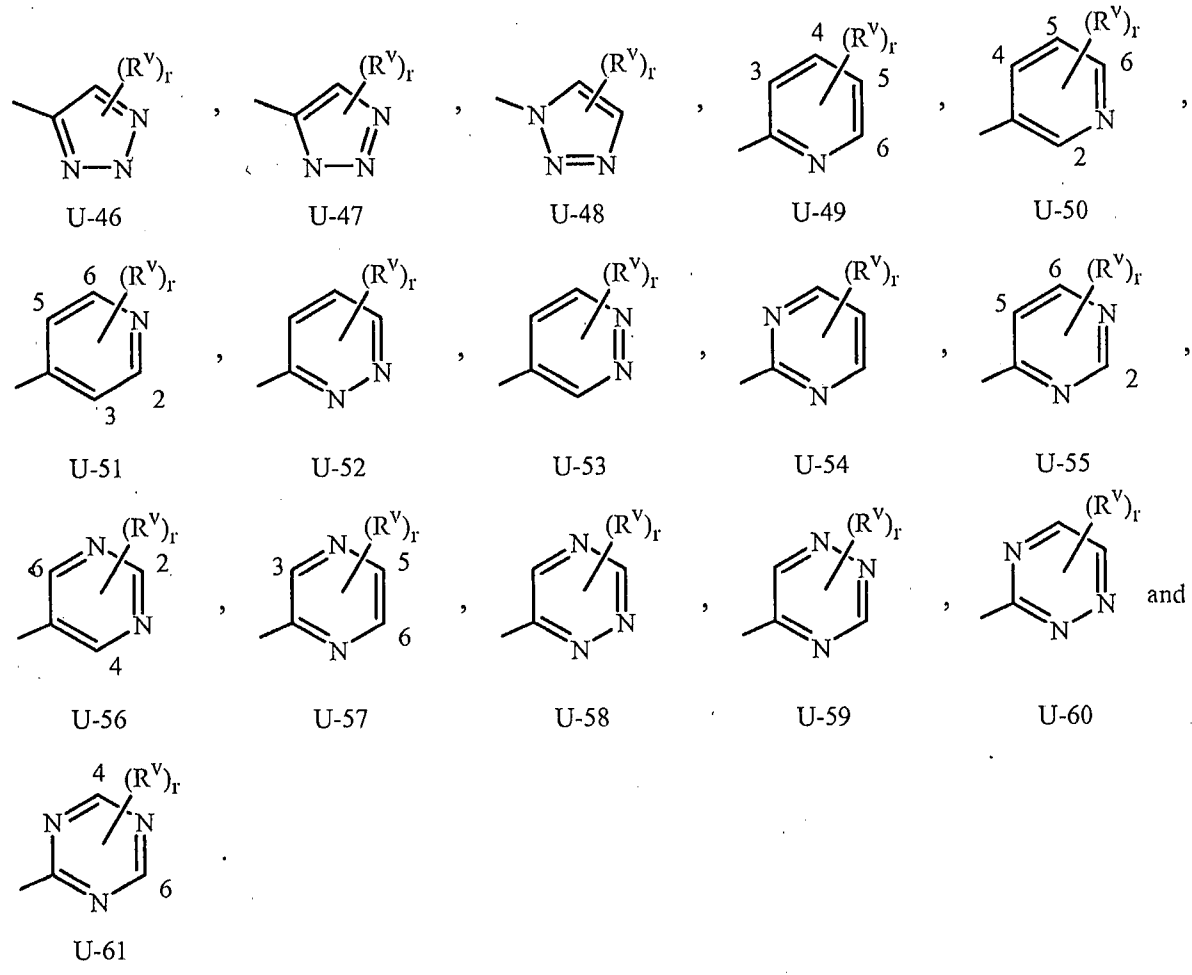
U-43



U-44



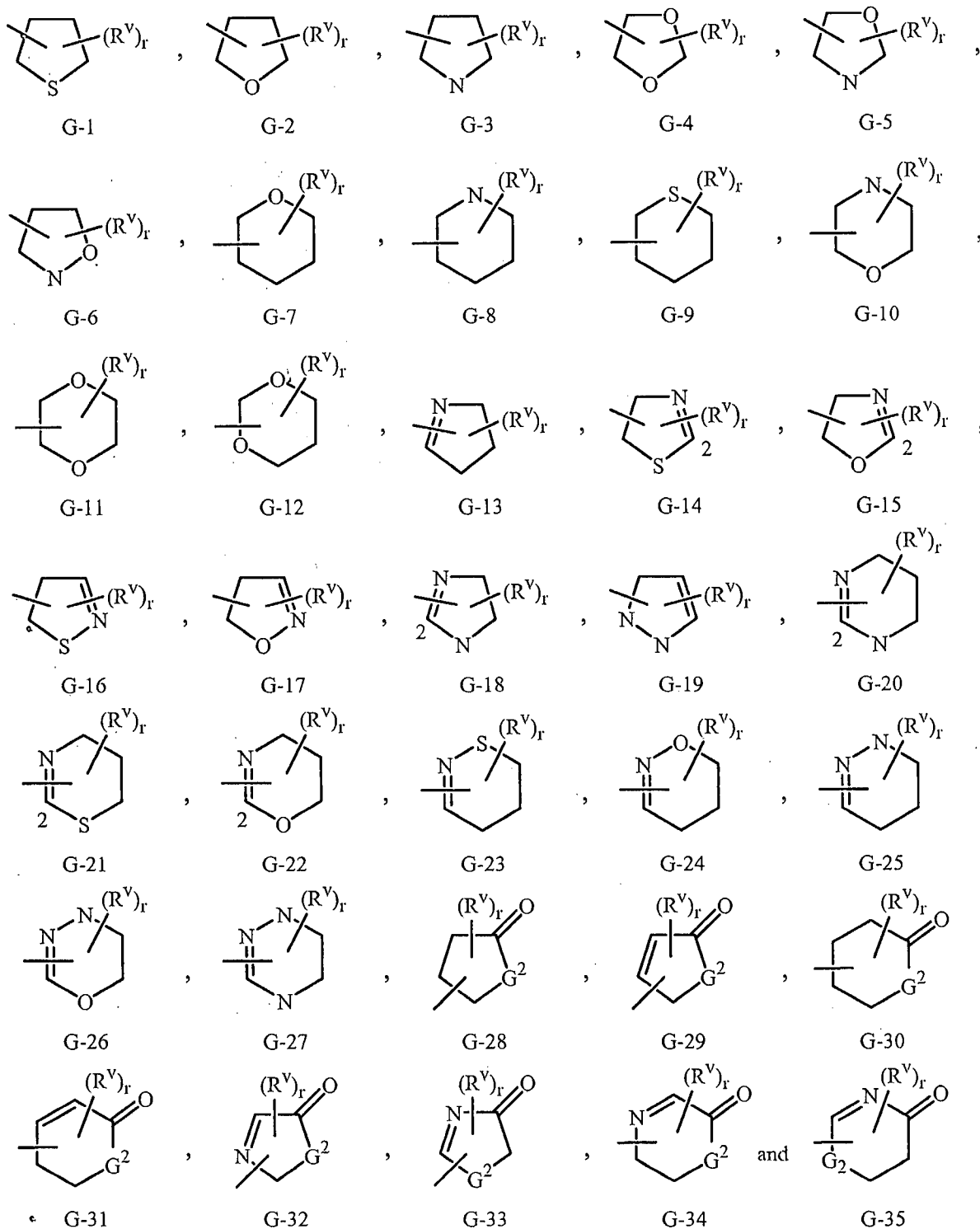
U-45



Note that when R^3 or Q^1 is a 5- or 6-membered saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic ring optionally substituted with one or more substituents selected from the group of substituents as defined in Embodiment 2 for R^3 or Q^1 , one or two carbon ring members of the heterocycle can optionally be in the oxidized form of a carbonyl moiety.

5 Examples of a 5- or 6-membered saturated or non-aromatic unsaturated heterocyclic ring include the rings G-1 through G-35 as illustrated in Exhibit 2. Note that when the attachment point on the G group is illustrated as floating, the G group can be attached to the remainder of Formula 1 through any available carbon or nitrogen of the G group by replacement of a hydrogen atom. The optional substituents corresponding to R^V can be attached to any available carbon or nitrogen by replacing a hydrogen atom. For these G rings, r is typically an integer from 0 to 4, limited by the number of available positions on each G group.

15 Note that when R^3 or Q^1 comprises a ring selected from G-28 through G-35, G^2 is selected from O, S or N. Note that when G^2 is N, the nitrogen atom can complete its valence by substitution with either H or the substituents corresponding to R^V as defined in Embodiment 1B.

Exhibit 2

Note that when R^V is H when attached to an atom, this is the same as if said atom is unsubstituted. The nitrogen atoms that require substitution to fill their valence are substituted with H or R^V . Note that when the attachment point between $(R^V)_r$ and the U group is illustrated as floating, $(R^V)_r$ can be attached to any available carbon atom or nitrogen atom of the U group. Note that when the attachment point on the U group is

illustrated as floating, the U group can be attached to the remainder of Formula 1 through any available carbon or nitrogen of the U group by replacement of a hydrogen atom. Note that some U groups can only be substituted with less than 4 R^V groups (e.g., U-2 through U-5, U-7 through U-48, and U-52 through U-61).

5 A wide variety of synthetic methods are known in the art to enable preparation of aromatic and nonaromatic heterocyclic rings; for extensive reviews see the eight volume set of *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984 and the twelve volume set of *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon
10 Press, Oxford, 1996.

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

In the context of the present invention, "decanter" refers to a device capable of separately removing an upper (i.e. less dense) liquid phase and/or a lower (i.e. more dense)
15 liquid phase from a liquid (e.g., azeotrope condensate) comprising two liquid phases. A Dean-Stark trap is an example of one type of decanter.

Embodiments of the present invention include:

Embodiment 1. The method described in the Summary of the Invention for preparing the compound of Formula 1 comprising distilling water from the mixture
20 comprising the compound of Formula 2, the compound of Formula 3, the base, and the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

Embodiment 1A. The method of Embodiment 1 wherein the base is an alkaline earth metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic solvent.

25 Embodiment 1B. The method of Embodiment 1 wherein the base comprises an alkali metal carbonate of Formula 4a.

Embodiment 1C. The method of Embodiment 1 wherein the base comprises 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof.

30 Embodiment 1D. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 7 using a compound of Formula 1, the method characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method of Embodiment 1.

Embodiment 1E. The method described in the Summary of the Invention for preparing
35 a compound of Formula 7 using a compound of Formula 1, the method characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method of Embodiment 1A.

Embodiment 1F. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 7 using a compound of Formula 1, the method characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method of Embodiment 1B.

Embodiment 1G. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 7 using a compound of Formula 1, the method characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method of Embodiment 1C.

Embodiment 2. The method of any one of Embodiments 1 through 1G wherein

Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³;

each R³ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ or -NO₂; or a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ and R⁷;

each R⁴ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

each R⁵ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁶;

each R⁶ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₈ dialkylamino, C₃-C₆ cycloalkylamino, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkoxycarbonyl, C₂-C₇ haloalkylaminocarbonyl, C₃-C₉ halodialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -CN or -NO₂; or Q¹;

each R⁷ is independently a phenyl ring or a pyridinyl ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁸;

each R⁸ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, C₂-C₄ alkylcarbonyl, C₂-C₄ alkoxy carbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₇ dialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN or -NO₂;

each Q¹ is independently a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ and -C(=O)OR¹⁰;

each R⁹ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxy carbonyl;

each R¹⁰ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl;

each R¹¹ is independently H; or C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxy carbonyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl or C₁-C₆ haloalkylsulfonyl; and

each W is independently O or S.

Embodiment 2A. The method of Embodiment 2 wherein Q is phenyl optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³.

Embodiment 2B. The method of Embodiment 2 wherein Q is 1-naphthalenyl optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³.

Embodiment 2C. The method of Embodiment 2 wherein each R³ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -C(W)N(R⁴)R⁵, -C(W)OR⁵, or -CN; or a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, -CN, -C(W)N(R⁴)R⁵ and -C(O)OR⁵.

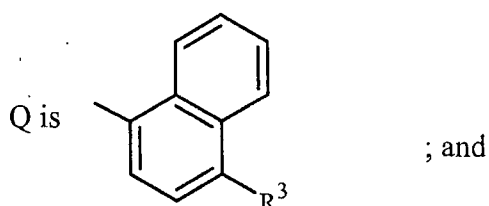
Embodiment 2D. The method of Embodiment 2 wherein each R⁴ is independently H or C₁-C₆ alkyl.

Embodiment 2E. The method of Embodiment 2 wherein each R⁵ is independently H; or C₁-C₆ alkyl optionally substituted with substituents independently selected from R⁶.

Embodiment 2F. The method of Embodiment 2 wherein each R^6 is independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_2-C_7 alkoxy carbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 halodialkylaminocarbonyl or $-CN$; or Q^1 .

5 Embodiment 2G. The method of Embodiment 2 wherein each Q^1 is independently a pyridinyl ring optionally substituted with up to four halogen.

Embodiment 2H. The method of Embodiment 2B wherein



R^3 is $C(O)N(R^4)R^5$ or $C(O)OR^5$.

Embodiment 2I. The method of Embodiment 2H wherein

10 R^4 is H, C_2-C_7 alkylcarbonyl or C_2-C_7 alkoxy carbonyl.

Embodiment 2J. The method of Embodiment 2I wherein R^4 is H.

Embodiment 2K. The method of any one of Embodiments 2H through 2J wherein

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

15 R^5 is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, each substituted with one substituent independently selected from hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl and C_3-C_9 halodialkylaminocarbonyl; and

20 R^{5a} is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C_1-C_2 alkoxy and phenyl optionally substituted with up to 5 substituents selected from halogen and C_1-C_3 alkyl.

Embodiment 2L. The method of any one of Embodiments 2H through 2K wherein

R^{5a} is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with phenyl.

25 Embodiment 2M. The method of any one of Embodiments 2H through 2L wherein

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

Embodiment 2N. The method of any one of Embodiments 2H through 2J wherein

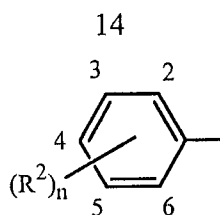
R^3 is $C(O)OR^5$.

Embodiment 2O. The method of any one of Embodiments 2K through 2L wherein

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

Embodiment 3. The method of any one of Embodiments 1 through 2O wherein

Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R^2 (i.e.



wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5); and

each R^2 is independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 dialkylamino, -CN or $-NO_2$.

Embodiment 3A. The method of Embodiment 3 wherein Z is a phenyl ring substituted with up to 3 substituents independently selected from R^2 , said substituents attached at the 3, 4 or 5 positions of the phenyl ring.

Embodiment 3B. The method of Embodiment 3 or 3A wherein each R^2 is independently F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 fluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 fluoroalkoxy, C_1-C_6 alkylthio or C_1-C_6 fluoroalkylthio.

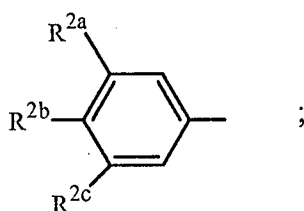
Embodiment 3C. The method of Embodiment 3 or 3A wherein each R^2 is independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or -CN.

Embodiment 3D. The method of Embodiment 3C wherein each R^2 is independently halogen or C_1-C_6 haloalkyl.

Embodiment 3E. The method of Embodiment 3D wherein each R^2 is independently halogen or CF_3 .

Embodiment 3F. The method of Embodiment 3E wherein each R^2 is independently F, Cl or CF_3 .

Embodiment 3G. The method of Embodiment 3A wherein Z is



R^{2a} is halogen, C_1-C_2 haloalkyl or C_1-C_2 haloalkoxy; R^{2b} is H, halogen or cyano; and R^{2c} is H, halogen or CF_3 .

Embodiment 3H. The method of Embodiment 3G wherein R^{2a} is CF_3 or halogen; and R^{2c} is H, CF_3 or halogen.

Embodiment 3I. The method of Embodiment 3H wherein R^{2a} is CF_3 .

Embodiment 3J. The method of any one of Embodiments 3G through 3I wherein R^{2b} is H.

Embodiment 3K. The method of any one of Embodiments 3G through 3J wherein R^{2c} is CF_3 or halogen.

Embodiment 3L. The method of Embodiment 3K wherein R^{2c} is CF_3 , F, Cl or Br.

Embodiment 3M. The method of Embodiment 3L wherein R^{2c} is F, Cl or Br.

Embodiment 3N. The method of Embodiment 3L wherein R^{2c} is CF_3 , Cl or Br.

Embodiment 3O. The method of Embodiment 3N wherein R^{2c} is Cl or Br.

Embodiment 3P. The method of Embodiment 3O wherein R^{2b} is H and R^{2c} is Cl.

5 Embodiment 3Q. The method of Embodiment 3O wherein R^{2b} is H and R^{2c} is Br.

Embodiment 4. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 2, comprising (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of Formula 5 by contacting the compound of Formula 5 with (a) magnesium metal, or (b) an alkylmagnesium halide in the presence of an ethereal solvent; and then (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6.

Embodiment 4A. The method of any one of Embodiments 1 through 2O and 3 through 3Q further characterized by preparing the compound of Formula 2 by the method of Embodiment 4.

15 Embodiment 4B. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is Cl or I.

Embodiment 4C. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is Br or I.

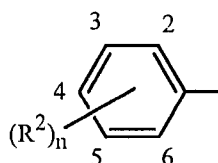
Embodiment 4D. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is Cl or Br.

Embodiment 4E. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is Cl.

Embodiment 4F. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is Br.

20 Embodiment 4G. The method of Embodiment 4 or 4A wherein X is I.

Embodiment 4H. The method of any one of Embodiments 4 through 4G wherein Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R^2 (i.e.



25 wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5); and

each R^2 is independently F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 fluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 fluoroalkoxy, C_1-C_6 alkylthio or C_1-C_6 fluoroalkylthio;

provided that when X is Cl then each R^2 is independently F, Cl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 fluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 fluoroalkoxy, C_1-C_6 alkylthio or C_1-C_6

30 fluoroalkylthio.

Embodiment 4I. The method of Embodiment 4H wherein when X is Br then each R^2 is independently F, Cl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 fluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 fluoroalkoxy, C_1-C_6 alkylthio or C_1-C_6 fluoroalkylthio; and when X is Cl then each R^2 is independently F, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 fluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 fluoroalkoxy, C_1-C_6 alkylthio or C_1-C_6 fluoroalkylthio.

35

Embodiment 4J. The method of any one of Embodiments 3, 4H and 4I wherein Z is a phenyl ring substituted with up to 3 substituents independently selected from R^2 , said substituents attached at the 3, 4 or 5 positions of the phenyl ring.

Embodiment 4K. The method of any one of Embodiments 4H, 4I and 4J wherein each R^2 is independently F, Cl, Br, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 fluoroalkyl.

Embodiment 4L. The method of Embodiment 4K wherein each R^2 is independently F, Cl, Br or C_1-C_6 fluoroalkyl.

Embodiment 4M. The method of Embodiment 4L wherein each R^2 is independently F, Cl, Br or CF_3 .

Embodiment 4N. The method of any one of Embodiments 4H through 4M wherein Z is a phenyl ring substituted with 2 substituents independently selected from R^2 , said substituents attached at the 3 and 5 positions of the phenyl ring.

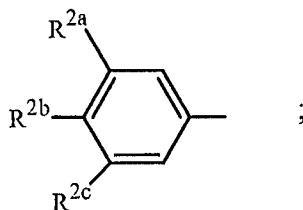
Embodiment 4O. The method of Embodiment 4N wherein each R^2 is independently F, Cl, Br or CF_3 .

Embodiment 4P. The method of Embodiment 4O wherein at least one R^2 is CF_3 .

Embodiment 4Q. The method of Embodiment 4P wherein one R^2 is CF_3 and the other R^2 is Cl or Br.

Embodiment 4R. The method of Embodiment 4Q wherein one R^2 is CF_3 and the other R^2 is Cl.

Embodiment 4S. The method of Embodiment 3A or 3H wherein Z is



R^{2a} is F, Cl, Br, C_1-C_2 fluoroalkyl or C_1-C_2 fluoroalkoxy; R^{2b} is H, F, Cl or Br; and R^{2c} is H, F, Cl, Br or CF_3 .

Embodiment 4T. The method of Embodiment 4S wherein R^{2a} is CF_3 , F, Cl or Br; and R^{2c} is H, CF_3 , F, Cl or Br.

Embodiment 4U. The method of Embodiment 4T wherein R^{2a} is CF_3 .

Embodiment 4V. The method of any one of Embodiments 4S through 4U wherein R^{2b} is H.

Embodiment 4W. The method of any one of Embodiments 4S through 4V wherein R^{2c} is CF_3 , F, Cl or Br.

Embodiment 4X. The method of Embodiment 4W wherein R^{2c} is F, Cl or Br.

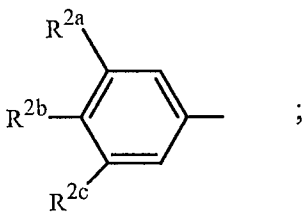
Embodiment 4Y. The method of Embodiment 4W wherein R^{2c} is CF_3 , Cl or Br.

Embodiment 4Z. The method of Embodiment 4Y wherein R^{2c} is Cl or Br.

Embodiment 4ZA. The method of Embodiment 4Z wherein R^{2b} is H and R^{2c} is Cl.

Embodiment 4ZB. The method of Embodiment 4Z wherein R^{2b} is H and R^{2c} is Br.
Embodiment 4ZC. The method of any one of Embodiments 4S through 4ZB wherein X
is I.

Embodiment 5. A compound of Formula 2 as described in the Summary of the
Invention wherein
Z is



R^{2a} is CF₃; R^{2b} is H or halogen; and R^{2c} is halogen.

- Embodiment 5A. A compound of Embodiment 5 wherein R^{2b} is H.
- Embodiment 5B. A compound of Embodiment 5 or 5A wherein R^{2c} is F, Cl or Br.
- Embodiment 5C. A compound of Embodiment 5B wherein R^{2c} is Cl or Br.
- Embodiment 5D. A compound of Embodiment 5C selected from the group consisting of:
- 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)]-2,2,2-trifluoroethanone; and
 - 1-[3-bromo-5-(trifluoromethyl)]-2,2,2-trifluoroethanone.
- Embodiment 5E. A compound of Formula 5 as described in the Summary of the Invention which is 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene.
- Embodiment 6. The method of Embodiment 1A or 1E wherein M is Ca (i.e. the alkaline earth metal hydroxide is calcium hydroxide).
- Embodiment 6A. The method of Embodiment 1A, 1E or 6 wherein the molar ratio of the alkaline earth metal hydroxide to the compound of Formula 2 is at least about 0.1.
- Embodiment 6A1. The method of Embodiment 6A wherein the molar ratio of the alkaline earth metal hydroxide to the compound of Formula 2 is at least about 0.5.
- Embodiment 6B. The method of Embodiment 6A1 wherein the molar ratio of the alkaline earth metal hydroxide to the compound of Formula 2 is at least about 0.8.
- Embodiment 6C. The method of any one of Embodiments 1A, 1E or 6 through 6B wherein the molar ratio of the alkaline earth metal hydroxide to the compound of Formula 2 is no more than about 1.
- Embodiment 6D. The method of Embodiment 1B or 1F wherein M¹ is K (i.e. the alkali metal carbonate is potassium carbonate).

Embodiment 6E. The method of Embodiment 1B, 1F or 6D wherein the molar ratio of the alkali metal carbonate to the compound of Formula 2 is at least about 0.01.

Embodiment 6F. The method of Embodiment 6E wherein the molar ratio of the alkali metal carbonate to the compound of Formula 2 is at least about 0.03.

5 Embodiment 6G. The method of any one of Embodiments 1B, 1F or 6D through 6F wherein the molar ratio of the alkali metal carbonate to the compound of Formula 2 is no more than about 0.2.

Embodiment 6H. The method of Embodiment 1C or 1G wherein the molar ratio of the 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof to the compound of Formula 2 is at least about 0.01.

10 Embodiment 6I. The method of Embodiment 6H wherein the molar ratio of the 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof to the compound of Formula 2 is at least about 0.03.

Embodiment 6J. The method of any one of Embodiments 1C, 1G, 6H or 6I wherein the molar ratio of the 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof to the compound of Formula 2 is no more than about 0.2.

Embodiment 7. The method of Embodiment 1A or 1E wherein the polar aprotic solvent comprises an amide or sulfoxide (including mixtures thereof).

20 Embodiment 7A. The method of Embodiment 7 wherein the polar aprotic solvent comprises one or more of *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidinone and methyl sulfoxide.

Embodiment 7B. The method of Embodiment 7 wherein the polar aprotic solvent comprises an amide.

25 Embodiment 7C. The method of Embodiment 7B wherein the polar aprotic solvent comprises one or more of *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidinone.

Embodiment 7D. The method of Embodiment 7C wherein the polar aprotic solvent comprises *N,N*-dimethylformamide.

30 Embodiment 8. The method of Embodiment 1A or 1E wherein the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water comprises an ether.

Embodiment 8A. The method of Embodiment 8 wherein the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water comprises *tert*-butyl methyl ether.

Embodiment 8B. The method of any one of Embodiments 1B, 1C, 1F, 1G or 6D through 6J wherein the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water comprises acetonitrile.

35 Embodiment 8C. The method of Embodiment 8A wherein the polar aprotic solvent comprises *N,N*-dimethylformamide.

- Embodiment 8D. The method of Embodiment 8C wherein the *tert*-butyl methyl ether and the *N,N*-dimethylformamide are in a weight ratio in a range from about 0.5 to about 2.

Embodiment 9. The method of Embodiment 1A or 1E wherein the mixture is at a temperature of at least about 65 °C.

Embodiment 9A. The method of Embodiment 9 wherein the mixture is at a temperature of at least about 70 °C.

Embodiment 9B. The method of Embodiment 9A wherein the mixture is at a temperature of at least about 75 °C.

Embodiment 9C. The method of Embodiment 1B, 1C, 1F or 1G wherein the mixture is at a temperature of at least about 65 °C.

Embodiment 9D. The method of Embodiment 9C wherein the mixture is at a temperature of at least about 80 °C.

Embodiment 9E. The method of Embodiment 9D wherein the mixture is at a temperature of at least about 85 °C.

- Embodiment 9F. The method of any one of Embodiments 9 through 9E wherein the mixture is at a temperature of no more than about 110 °C.

Embodiment 9G. The method of Embodiment 9F wherein the mixture is at a temperature of no more than about 100 °C.

Embodiment 9H. The method of Embodiment 9G wherein the mixture is at a temperature of no more than about 90 °C.

Embodiment 10. The method of Embodiment 4 or 4A wherein the compound of Formula 5 is contacted with magnesium metal.

Embodiment 10A. The method of Embodiment 10 wherein the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is at least about 1.

Embodiment 10B. The method of Embodiment 10A wherein the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is at least about 1.02.

Embodiment 10C. The method of Embodiment 10B wherein the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is at least about 1.05.

Embodiment 10D. The method of any one of Embodiments 10 through 10C wherein the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is no more than about 1.2.

Embodiment 10E. The method of Embodiment 10D wherein the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is no more than about 1.1.

Embodiment 10F. The method of Embodiment 4 or 4A wherein the compound of Formula 5 is contacted with an alkylmagnesium halide.

Embodiment 10G. The method of Embodiment 10F wherein the alkylmagnesium halide is a C₁–C₄ alkylmagnesium halide.

Embodiment 10H. The method of Embodiment 10F or 10G wherein the alkylmagnesium halide is a secondary alkylmagnesium halide.

Embodiment 10I. The method of Embodiment 10H wherein the alkylmagnesium halide is an isopropylmagnesium halide.

5 Embodiment 10J. The method of Embodiment 10I wherein the alkylmagnesium halide is isopropylmagnesium chloride.

Embodiment 10K. The method of any one of Embodiments 10F through 10J wherein the molar ratio of the alkylmagnesium halide to the compound of Formula 5 is at least about 1.

10 Embodiment 10L. The method of Embodiment 10K wherein the molar ratio of the alkylmagnesium halide to the compound of Formula 5 is at least about 1.05.

Embodiment 10M. The method of any one of Embodiments 10F through 10L wherein the molar ratio of the alkylmagnesium halide to the compound of Formula 5 is no more than about 1.2.

15 Embodiment 10N. The method of Embodiment 10M wherein the molar ratio of the alkylmagnesium halide to the compound of Formula 5 is no more than about 1.15.

Embodiment 10O. The method of Embodiment 4 or 4A wherein the compound of Formula 6 is methyl trifluoroacetate or ethyl trifluoroacetate.

20 Embodiment 11. The method of Embodiment 4 or 4A wherein the ethereal solvent comprises one or more of ethyl ether, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran and 1,2-dimethoxyethane.

Embodiment 11A. The method of Embodiment 11 wherein the ethereal solvent comprises ethyl ether or tetrahydrofuran.

25 Embodiment 11B. The method of Embodiment 11A wherein the ethereal solvent comprises tetrahydrofuran.

Embodiment 11C. The method of any one of Embodiments 4, 4A or 11 through 11B wherein the compound of Formula 5 is contacted with (a) magnesium metal, or (b) an alkylmagnesium halide in the presence of an aromatic hydrocarbon solvent in addition to the ethereal solvent.

30 Embodiment 11D. The method of Embodiment 11C wherein the aromatic hydrocarbon solvent comprises one or more of benzene, toluene and xylene.

Embodiment 11E. The method of Embodiment 11D wherein the aromatic hydrocarbon solvent comprises toluene.

35 Embodiments of this invention, including Embodiments 1-11E above as well as any other embodiments described herein, can be combined in any manner, and the descriptions of variables in the embodiments pertain not only to the aforescribed methods for preparing

compounds of Formulae 1, 2 and 7 but also to the starting compounds and intermediate compounds useful for preparing the compounds of Formulae 1, 2 and 7 by these methods.

Combinations of Embodiments 1-11E are illustrated by:

Embodiment A. The method described in the Summary of the Invention for preparing the compound of Formula 1 comprising distilling water from the mixture comprising the compound of Formula 2, the compound of Formula 3, the base, and the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water, wherein

Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R²;

Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³;

each R² is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN or -NO₂;

each R³ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ or -NO₂; or a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ and R⁷;

each R⁴ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

each R⁵ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁶;

each R⁶ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₈ dialkylamino, C₃-C₆ cycloalkylamino, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dialkylaminocarbonyl,

C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkoxycarbonyl, C₂-C₇ haloalkylaminocarbonyl, C₃-C₉ haloalkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -CN or -NO₂; or Q¹;

each R⁷ is independently a phenyl ring or a pyridinyl ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁸;

each R⁸ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, C₂-C₄ alkylcarbonyl, C₂-C₄ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₇ dialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN or -NO₂;

each Q¹ is independently a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ and -C(=O)OR¹⁰;

each R⁹ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

each R¹⁰ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl;

each R¹¹ is independently H; or C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl or C₁-C₆ haloalkylsulfonyl; and

each W is independently O or S.

Embodiment A1. The method of Embodiment A wherein the base is an alkaline earth metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic solvent.

Embodiment A2. The method of Embodiment A or A1 wherein Q is phenyl optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³.

Embodiment A3. The method of Embodiment A or A1 wherein Q is 1-naphthalenyl optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³.

Embodiment A4. The method of Embodiment A, A1 or A2 wherein each R² is independently halogen or C₁-C₆ haloalkyl;

each R^3 is independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, $-C(W)N(R^4)R^5$, $-C(W)OR^5$ or $-CN$; or a phenyl ring or a 5- or 6-membered heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, $-CN$, $-C(W)N(R^4)R^5$ and $-C(O)OR^5$;

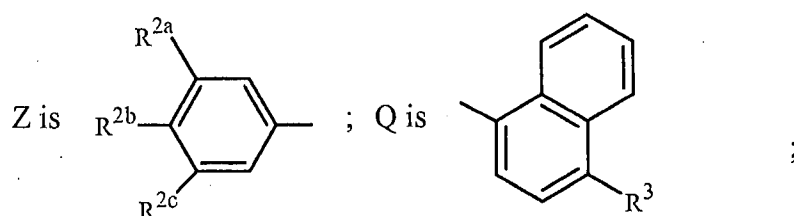
each R^4 is independently H or C_1 - C_6 alkyl;

each R^5 is independently H; or C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from R^6 ;

each R^6 is independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_2 - C_7 alkoxycarbonyl, C_2 - C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2 - C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 halodialkylaminocarbonyl or $-CN$; or Q^1 ; and

each Q^1 is independently a pyridinyl ring optionally substituted with up to 4 halogen.

Embodiment A5. The method of Embodiment A3 wherein



R^{2a} is halogen, C_1 - C_2 haloalkyl or C_1 - C_2 haloalkoxy;

R^{2b} is H, halogen or cyano;

R^{2c} is H, halogen or CF_3 ;

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

R^4 is H, C_2 - C_7 alkylcarbonyl or C_2 - C_7 alkoxycarbonyl; and

R^5 is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each substituted with one substituent independently selected from hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2 - C_7 haloalkylaminocarbonyl and C_3 - C_9 halodialkylaminocarbonyl; and

R^{5a} is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl or C_2 - C_6 alkynyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C_1 - C_2 alkoxy and phenyl optionally substituted with up to 5 substituents selected from halogen and C_1 - C_3 alkyl.

Embodiment A6. The method of Embodiment A5 wherein R^3 is $C(O)N(R^4)R^5$.

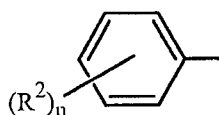
Embodiment A7. The method of Embodiment A5 wherein R^3 is $C(O)OR^{5a}$.

Embodiment B. The method described in the Summary of the Invention for preparing the compound of Formula 1 comprising distilling water from the mixture comprising the compound of Formula 2, the compound of Formula 3, the base,

24

and the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water, wherein

Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R^2 (i.e.



wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5); and

each R^2 is independently F, Cl, Br, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 fluoroalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio or C_1 - C_6 fluoroalkylthio;

further comprising preparing the compound of Formula 2 by

(1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of Formula 5



5

wherein X is Cl, Br or I,

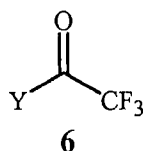
by contacting the compound of Formula 5 with

(a) magnesium metal, or

(b) an alkylmagnesium halide

in the presence of an ethereal solvent; and then

(2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6



6

wherein

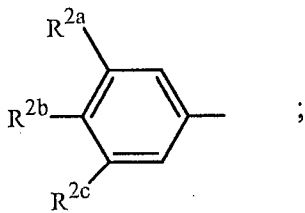
Y is OR^{11} or $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} is C_1 - C_5 alkyl; and

R^{12} and R^{13} are independently C_1 - C_2 alkyl; or R^{12} and R^{13} are taken together as $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

Embodiment B1. The method of Embodiment B wherein the base is an alkaline earth metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic solvent.

Embodiment B2. The method of Embodiment B or B1 wherein Z is



R^{2a} is F, Cl, Br, C₁-C₂ fluoroalkyl or C₁-C₂ fluoroalkoxy;

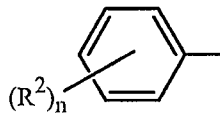
R^{2b} is H, F, Cl or Br; and

R^{2c} is H, F, Cl, Br or CF₃.

Embodiment C. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 2, comprising (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of Formula 5 by contacting the compound of Formula 5 with (a) magnesium metal, or (b) an alkylmagnesium halide in the presence of an ethereal solvent; and then (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6, wherein

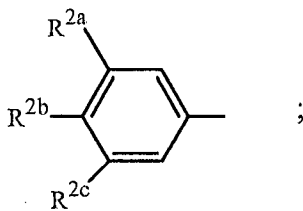
X is I;

Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R² (i.e.



wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5); and each R² is independently F, Cl, Br, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ fluoroalkoxy, C₁-C₆ alkylthio or C₁-C₆ fluoroalkylthio.

Embodiment C1. The method of Embodiment C wherein Z is



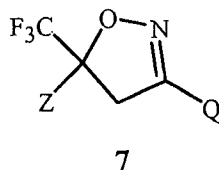
R^{2a} is F, Cl, Br, C₁-C₂ fluoroalkyl or C₁-C₂ fluoroalkoxy;

R^{2b} is H, F, Cl or Br; and

R^{2c} is H, F, Cl, Br or CF₃.

26

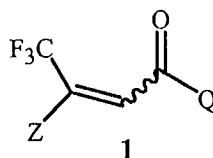
Embodiment D. A method for preparing a compound of Formula 7



wherein

Z is optionally substituted phenyl; and

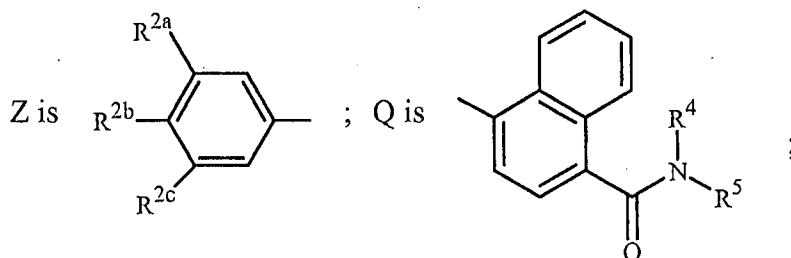
5 Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;
using a compound of Formula 1



10 characterized by: preparing said compound of Formula 1 by the method described in the
Summary of the Invention for preparing the compound of Formula 1 comprising
distilling water from the mixture comprising the compound of Formula 2, the
compound of Formula 3, the base, and the aprotic solvent capable of forming a
low-boiling azeotrope with water.

15 Embodiment D1. The method of Embodiment D wherein the base is an alkaline earth
metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic
solvent.

Embodiment D2. The method of Embodiment D or D1 wherein



R^{2a} is halogen, C_1 - C_2 haloalkyl or C_1 - C_2 haloalkoxy;

R^{2b} is H, halogen or cyano;

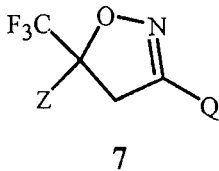
R^{2c} is H, halogen or CF_3 ;

20 R^4 is H, C_2 - C_7 alkylcarbonyl or C_2 - C_7 alkoxy; and

R^5 is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each substituted with one substituent
independently selected from hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6
alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 - C_9
dialkylaminocarbonyl, C_2 - C_7 haloalkylaminocarbonyl and C_3 - C_9
25 halodialkylaminocarbonyl.

27

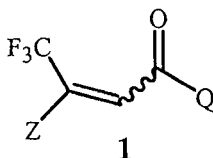
Embodiment E. A method for preparing a compound of Formula 7



wherein

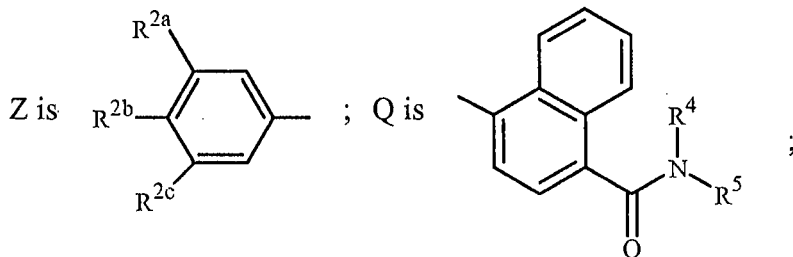
Z is optionally substituted phenyl; and

5 Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;
using a compound of Formula 1



10 characterized by: using as said compound of Formula 1 a compound of Formula 1
prepared by the method described in the Summary of the Invention for preparing
the compound of Formula 1 comprising distilling water from the mixture
comprising the compound of Formula 2, the compound of Formula 3, the base,
and the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.
Embodiment E1. The method of Embodiment E wherein the base is an alkaline earth
metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic
15 solvent.

Embodiment E2. The method of Embodiment E or E1 wherein



R^{2a} is halogen, C₁–C₂ haloalkyl or C₁–C₂ haloalkoxy;

R^{2b} is H, halogen or cyano;

R^{2c} is H, halogen or CF₃;

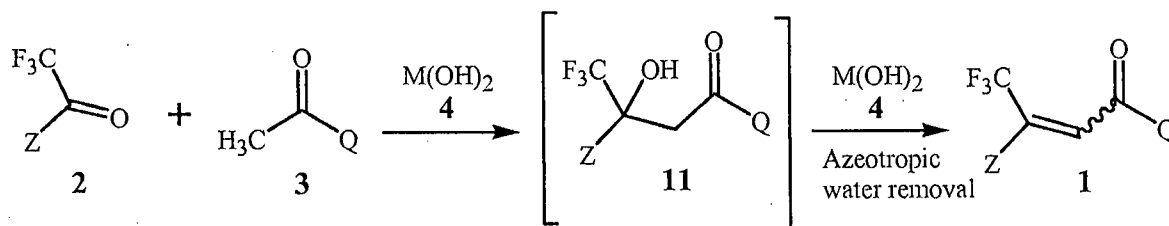
20 R⁴ is H, C₂–C₇ alkylcarbonyl or C₂–C₇ alkoxycarbonyl; and

R⁵ is C₁–C₆ alkyl or C₁–C₆ haloalkyl, each substituted with one substituent
independently selected from hydroxy, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₁–C₆
alkylsulfinyl, C₁–C₆ alkylsulfonyl, C₂–C₇ alkylaminocarbonyl, C₃–C₉
dialkylaminocarbonyl, C₂–C₇ haloalkylaminocarbonyl and C₃–C₉
25 halodialkylaminocarbonyl.

In the following Schemes 1–10 the definitions of Z, Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and W in the compounds of Formulae 1 through 7 and 11 through 15 are as defined above in the Summary of the Invention and description of Embodiments unless otherwise indicated. Formula 1a is a subset of Formula 1. Formula 5a is a subset of Formula 5. Formulae 7a, 7b, 7c, 7d, 7e and 7f are subsets of Formula 7. Formula 13a is a subset of Formula 13.

In the method of the invention illustrated in Scheme 1, a compound of Formula 1 is prepared by distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, an alkaline earth metal hydroxide base of Formula 4, a polar aprotic solvent, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

Scheme 1



wherein M is Ca, Sr or Ba.

The first step of this reaction involves an aldol condensation to form a compound of Formula 11. The compound of Formula 11 is not isolated, but instead under the reaction conditions is converted to the compound of Formula 1.

The stoichiometry of this reaction involves equimolar amounts of the compounds of Formula 2 and Formula 3, and using equimolar amounts typically is most cost-effective. However, small molar excesses of one of the reactants are not deleterious to the reaction, and if one of the reactants is much less expensive or more preparatively accessible, using it in a slight excess (e.g., 1.05 molar equivalents) may be desirable to ensure complete conversion of the more expensive or less preparatively accessible reactant.

Alkaline earth metal hydroxides of Formula 4 and compounds capable of forming said alkaline earth metal hydroxides on contact with water have been discovered to be particularly efficacious in providing high yields of compounds of Formula 1. These alkaline earth metal hydroxide bases include calcium, strontium or barium hydroxides, with calcium hydroxide preferred for its low cost. The alkaline earth metal hydroxides of Formula 4 can be formed in situ from compounds capable of forming alkaline earth metal hydroxides on contact with water (identified herein as “alkaline earth metal hydroxide precursors”) such as alkaline earth metal hydrides. Alkaline earth metal hydroxide precursors can react with water present in the reaction mixture, including water formed by the reaction, to form the corresponding alkaline earth metal hydroxides. Alkaline earth metal hydrides are preferred

as precursors, as their reaction to form alkaline earth metal hydroxides removes water formed by the reaction without distillation. Calcium hydride is particularly preferred as an alkaline earth metal hydroxide precursor because of its commercial availability and relatively low cost. Although calcium hydride is advantageous for directly removing water, adding calcium hydroxide to form the reaction mixture is preferred for the method of Scheme 1, in which water is removed by azeotropic distillation, because calcium hydroxide does not form hydrogen gas and is easier to scale up, and inherently safer to use than a metal hydride on a large scale.

The alkaline earth metal hydroxide is added to form the reaction mixture such that the molar ratio of alkaline earth metal hydroxide to the compound of Formula 3 is typically in the range of about 0.1 to about 1. Typically a ratio in the range of about 0.5 to about 1 provides a rapid rate of reaction and high product yields.

In the present method the reaction mixture comprises both a polar aprotic solvent and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water. The polar aprotic solvent can comprise a mixture of polar aprotic solvent compounds, but typically is a single polar aprotic solvent compound. As is generally understood in the art, aprotic solvent means a liquid compound that does not have -OH or -NH moieties in its molecular structure. Also as is generally understood in the art, polar solvent means a liquid compound that has a dielectric constant greater than 15. For the present method, polar aprotic solvents of particular note are sufficiently polar to be miscible with water in all proportions at room temperature (e.g., about 20 to 25 °C). The polar aprotic solvent most preferably has a boiling point higher than the boiling point of the low-boiling azeotrope, so that the polar aprotic solvent is not removed from the reaction mixture. These properties are best provided by amide and sulfoxide solvents, which are commercially available at relatively low cost. By amide solvents is meant solvent compounds containing a carboxamide molecular moiety. Common examples of amide solvents are *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methylpyrrolidinone. Sulfoxide solvents comprise a sulfoxide molecular moiety; common examples include dimethyl sulfoxide (also known as methyl sulfoxide) and sulfolane. *N,N*-dimethylformamide is most preferred, as it provides excellent results, has a boiling point substantially greater than water but still can be readily removed by distillation, and is commercially available at relatively low cost.

In the present method, inclusion of an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water facilitates removal by distillation of water formed as a byproduct. The aprotic solvent is ordinarily a single solvent compound, but can also be a mixture of solvent compounds (e.g., xylene isomers). By low-boiling azeotrope is meant an azeotrope having a boiling point less than both the boiling point of water and the boiling point of the aprotic solvent. By definition, low-boiling azeotropes containing water have normal boiling points of less than 100 °C (i.e. the normal boiling point of water). Thus the boiling point of

the low-boiling azeotrope will be substantially less than the boiling points of the compounds of Formulae 1, 2 and 3, and these compounds will remain in the reaction mixture during distillation. As already mentioned, preferably the polar aprotic solvent and the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope are selected so that the polar aprotic solvent has a boiling point higher than the azeotrope so that the polar aprotic solvent is not removed during the distillation. Aprotic solvents forming azeotropes with water are well known in the art, and compendia have been published listing their boiling points (see, for example, *Azeotropic Data*, Number 6 in the Advances in Chemistry Series, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, particularly pages 6–12). Examples of suitable aprotic solvents forming low-boiling azeotropes with water include esters such as ethyl acetate, aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene, and ethers such as *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane. Preferably, the azeotrope formed by the aprotic solvent and water contains a higher percentage of water than is soluble in the aprotic solvent at room temperature (e.g., 15–35 °C), thus facilitating large-scale separation of water from the condensed azeotrope in a decanter trap, and recycling the water-depleted aprotic solvent to the middle of the distillation column. Therefore water-immiscible aprotic solvents such as ethyl acetate, benzene, toluene and *tert*-butyl methyl ether are preferred over tetrahydrofuran and 1,4 dioxane, which are miscible with water.

Tert-butyl methyl ether has been discovered to be particularly useful as an aprotic solvent in the present method. *Tert*-butyl methyl ether forms a water azeotrope boiling at 52.6 °C and containing 4% water and 96% *tert*-butyl methyl ether, and therefore is able to rapidly transfer water by distillation from the reaction mixture. Furthermore, water is soluble in *tert*-butyl methyl ether to the extent of only about 1%. Therefore in large-scale preparations wherein the amount of *tert*-butyl methyl ether in the decanter trap is not sufficient to dissolve all the water formed by the reaction, the condensate in the trap will separate into an upper layer comprising *tert*-butyl methyl ether containing only about 1% water, which can be returned to the middle of the distillation column, and a lower layer comprising predominately water, which can be removed. In addition, the relatively low boiling points of *tert*-butyl methyl ether and its azeotrope with water accommodate selecting a wide range of reaction temperatures by adjusting the proportion of *tert*-butyl methyl ether combined with a polar aprotic solvent having a boiling point above 100 °C, particularly above 120 °C (e.g., *N,N*-dimethylformamide). For example, reaction mixtures comprising much more *tert*-butyl methyl ether than *N,N*-dimethylformamide (DMF) can boil at pot temperatures not much above 55 °C, while a reaction mixtures comprising little *tert*-butyl methyl ether relative to DMF can boil at a pot temperatures above 100 °C. Typically the *tert*-butyl methyl ether and *N,N*-dimethylformamide are in a weight ratio in a range from about 0.5 to about 2.

The reaction of the method of Scheme 1 can be conducted over a wide range of temperatures. Typically the reaction temperature is at least about 65 °C. Although the reaction proceeds at lower temperatures, the rates are slower, and aprotic solvent–water azeotropes boiling below 50 °C typically comprise relatively little water (e.g., dichloromethane forms azeotrope containing 1.5% water), which slows water removal. More typically the reaction temperature is at least about 70 °C and most typically at least about 75 °C. Although high temperatures increase the reaction rate, they can also cause side reactions decreasing product purity and yield. Therefore typically the reaction temperature is not more than about 110 °C, more typically not more than about 100 °C, and most typically not more than about 90 °C.

The compounds of Formulae 2 and 3, alkaline earth metal hydroxide of Formula 4 (or a precursor such as an alkaline earth metal hydride), polar aprotic solvent and aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope can be combined in any convenient order to form the reaction mixture.

Reaction progress can be monitored by conventional methods such as thin layer chromatography, HPLC and ¹H NMR analyses of aliquots. After completion of the reaction, the mixture is typically cooled to room temperature and the product isolated by conventional methods, such as filtration, extraction, distillation and crystallization. For example, alkali metal hydroxides and other solids can be mostly removed by filtration. Water can be added to the filtrate, followed by a strong acid (such as hydrochloric acid) to neutralize any remaining base and help remove polar solvents such as DMF. Separation of the organic phase, further washing with water to remove polar solvents such as DMF, drying over desiccants such as magnesium sulfate or molecular sieves, and then evaporation of the solvent leaves the product, often as a crystalline solid, which can be recrystallized from solvents such as hexanes.

For large-scale preparations in which drying with desiccants is impractical, the separated organic phase can be dried and concentrated by removing by distillation both water and the aprotic solvent capable of forming an azeotrope with water (subsequently referred to herein as the “Reaction Azeotrope Solvent”). The residue can then be diluted with a nonpolar solvent having a boiling point higher than the Reaction Azeotrope Solvent (e.g., hexanes fraction having a 65–70 °C normal boiling point when the Reaction Azeotrope Solvent is *tert*-butyl methyl ether) and distillation continued to remove the residual Reaction Azeotrope Solvent and optionally some of the nonpolar solvent. Often cooling the mixture comprising product and the nonpolar solvent causes crystallization of the product. Alternatively, the nonpolar solvent can be removed by further distillation or evaporation to leave the product.

Instead of isolating the product, transferring the product to a solvent useful for a subsequent reaction (e.g., the method of Scheme 6) may be more convenient. After

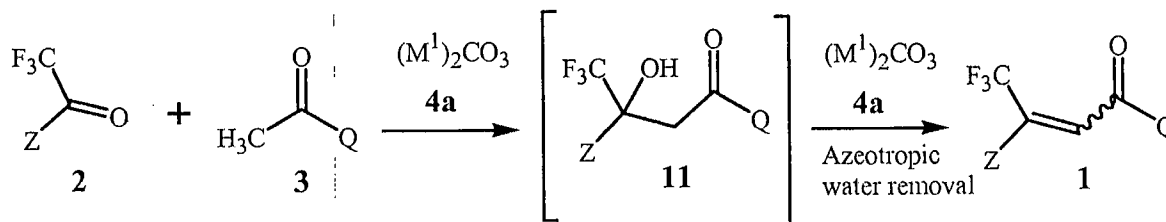
removing by distillation both water and the Reaction Azeotrope Solvent, the residue can be diluted with a solvent useful in the subsequent reaction (referred to herein as the "Replacement Reaction Solvent"). Minor amounts of residual Reaction Azeotrope Solvent may be acceptable in the subsequent reaction. Alternatively, if the Replacement Reaction Solvent has a boiling point higher than the Reaction Azeotrope Solvent (e.g., tetrahydrofuran as Replacement Reaction Solvent when the Reaction Azeotrope Solvent is *tert*-butyl methyl ether), the residual Reaction Azeotrope Solvent can be easily removed by distillation.

The method of Scheme 1 typically provides the compound of Formula 1 as a mixture of *E* and *Z* geometric isomers (denoted by the wavy line in Formula 1), in which one isomer may predominate. Purification methods such as recrystallization often provide purified products containing mostly or exclusively a single geometric isomer.

In an alternative method for preparing compounds of Formula 1, compounds of Formulae 2 and 3 are contacted with an alkaline earth metal hydride such as calcium hydride in the presence of a polar aprotic solvent such as DMF without needing to include an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water or distilling water from the mixture. In this method the alkaline earth metal hydride serves both as a source of base to catalyze the condensation and a drying agent to remove water formed as a byproduct. As the alkaline metal hydride serves as the primary drying agent, stoichiometry requires a molar ratio of at least 0.5 relative to the compounds of Formulae 2 and 3. Typically a ratio of about 1.3 provides a rapid rate of reaction and high product yields. Alkaline earth metal hydrides generally have little solubility in solvents inert to them, so small particle size improves mass transfer and the availability of these reagents to react (e.g., with water). Although typically a molar ratio of alkaline metal hydride to the compound of Formula 3 of not more than about 2 is needed for best results (i.e. high conversion and product yields), large particle size of alkaline earth metal hydrides may require a molar ratio of hydride to the compound of Formula 3 of more than 2 for best results. This method is typically conducted at a temperature of at least about 45 °C, more typically at least about 55 °C, and typically not more than about 100 °C, more typically not more than about 80 °C.

In the method of the invention illustrated in Scheme 1a, a compound of Formula 1 is prepared by distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, an alkali metal carbonate base of Formula 4a, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

Scheme 1a



wherein M^1 is Li, Na or K.

The first step of this reaction involves an aldol condensation to form a compound of Formula 11. The compound of Formula 11 is not isolated, but instead under the reaction conditions is converted to the compound of Formula 1.

The stoichiometry of this reaction involves equimolar amounts of the compounds of Formula 2 and Formula 3 as described for Scheme 1.

Alkali metal carbonates of Formula 4a have been discovered to be particularly efficacious in providing high yields of compounds of Formula 1. These alkali metal carbonate bases include lithium, sodium or potassium carbonate, with potassium carbonate preferred for its low cost.

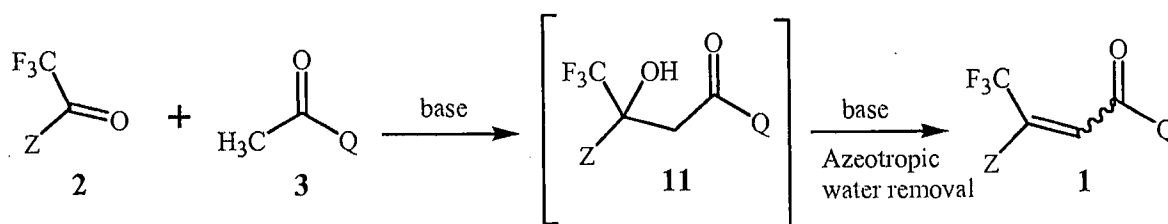
The alkali metal carbonate is added to form the reaction mixture such that the molar ratio of alkali metal carbonate to the compound of Formula 3 is typically in the range of about 0.01 to about 0.2. Typically a ratio in the range of about 0.03 to about 0.05 provides complete conversion of compounds of Formula 3 to compounds of Formula 1. The alkali metal carbonate can be added to the reaction mixture in small portions so that the rate of reaction can be controlled, and the rate of generation of water in the reaction vessel can be matched to the rate of water removal by distillation of the solvent/water azeotrope.

In the method of Scheme 1a, acetonitrile has been discovered to be particularly useful as an aprotic solvent in the present method. Acetonitrile forms a water azeotrope boiling at 76.5 °C and containing about 16.3% water and about 83.7% acetonitrile by weight, and therefore is able to rapidly transfer water by distillation from the reaction mixture.

The reaction of the method of Scheme 1a can be conducted over a wide range of temperatures. Typically the reaction temperature is at least about 65 °C. Although the reaction proceeds at lower temperatures, the rates are slower, and aprotic solvent-water azeotropes boiling below 50 °C typically comprise relatively little water (e.g., dichloromethane forms azeotrope containing 1.5% water), which slows water removal. More typically the reaction temperature is at least about 80 °C and most typically at least about 85 °C. Although high temperatures increase the reaction rate, they can also cause side reactions decreasing product purity and yield. Therefore typically the reaction temperature is not more than about 110 °C, more typically not more than about 100 °C, and most typically not more than about 90 °C.

In the method of the invention illustrated in Scheme 1b, a compound of Formula 1 is prepared by distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, a base selected from 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and mixtures thereof, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

Scheme 1b



wherein base is 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof.

The first step of this reaction involves an aldol condensation to form a compound of Formula 11. The compound of Formula 11 is not isolated, but instead under the reaction conditions is converted to the compound of Formula 1.

The stoichiometry of this reaction involves equimolar amounts of the compounds of Formula 2 and Formula 3 as described for Scheme 1.

1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or mixtures thereof have been discovered to be particularly efficacious in providing high yields of compounds of Formula 1. Both 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene are liquids at 25 °C. On a large (i.e. commercial) scale, liquids can be added to a reaction mixture more accurately and with less material loss than solids.

1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof is added to form the reaction mixture such that the molar ratio of 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or a mixture thereof to the compound of Formula 3 is typically in the range of about 0.01 to about 0.2. Typically a ratio in the range of about 0.03 to about 0.05 provides a rapid rate of reaction and high product yields. The 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or mixture thereof can be added to the reaction mixture in small portions so that the rate of reaction can be controlled, and the rate of generation of water in the reaction vessel can be matched to the rate of water removal by distillation of the solvent/water azeotrope.

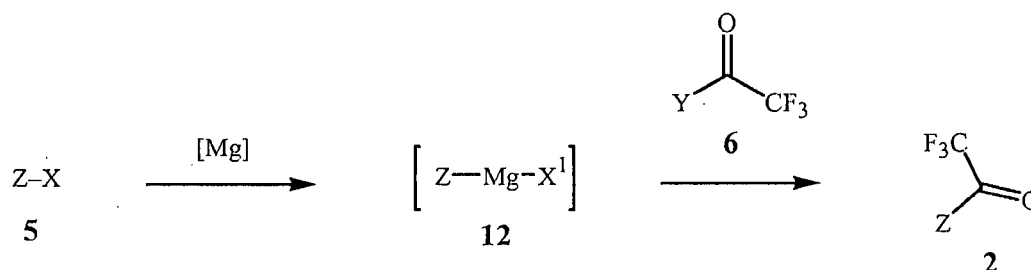
In the method of Scheme 1b, acetonitrile has been discovered to be particularly useful as an aprotic solvent in the present method. Acetonitrile forms a water azeotrope boiling at 76.5 °C and containing 16.3% water and 83.7% acetonitrile by weight, and therefore is able to rapidly transfer water by distillation from the reaction mixture.

The reaction of the method of Scheme 1b can be conducted over a wide range of temperatures. Typically the reaction temperature is at least about 65 °C. Although the reaction proceeds at lower temperatures, the rates are slower, and aprotic solvent-water azeotropes boiling below 50 °C typically comprise relatively little water (e.g., dichloromethane forms azeotrope containing 1.5% water), which slows water removal. More typically the reaction temperature is at least about 80 °C and most typically at least about 85 °C. Although high temperatures increase the reaction rate, they can also cause side reactions decreasing product purity and yield. Therefore typically the reaction temperature is not more than about 110 °C, more typically not more than about 100 °C, and most typically not more than about 90 °C.

Regarding the methods of Schemes 1, 1a and 1b, and the above-described alternative method for preparing compounds of Formula 1, in their broadest definitions Z in Formulae 1 and 2 is optionally substituted phenyl, and Q in Formulae 1 and 3 is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted. Q and Z are appendages not directly involved in the aldol condensation and dehydration providing compounds of Formula 1. The reaction conditions for the present methods are relatively mild and thus accommodate a wide range of optional substituents on phenyl and 1-naphthalenyl. Only functionalities most reactive to hydroxide bases are susceptible to being affected. Therefore the particular substituents on the phenyl and 1-naphthalenyl moieties of Q and Z described in the Embodiments (e.g., 1 through 1G, 2 through 2O, A through A7) and elsewhere in the present disclosure should be regarded as merely illustrative, as the scope of utility of the present methods is more general.

In the method of the present invention illustrated in Scheme 2, a compound of Formula 2 is prepared from a corresponding compound of Formula 5 by forming a Grignard reagent intermediate (depicted as Formula 12), and then reacting the Grignard reagent with a compound of Formula 6.

Scheme 2



In one embodiment of this method, a compound of Formula 5 is contacted with magnesium metal in the presence of an ethereal solvent to form a Grignard reagent. In the context of the present disclosure and claims, an ethereal solvent contains one or more organic compounds consisting of atoms selected hydrogen, carbon and oxygen and having at least one ether linkage (i.e. C-O-C) but no other functionality. Common examples of ethers

include diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and 1,2-dimethoxyethane, but other ethers such as butyl diglyme (1,1'-[oxybis(2,1-ethanediylloxy)]bisbutane) are also employed to prepare and use Grignard reagents. Typically in this embodiment, the ethereal solvent comprises diethyl ether or tetrahydrofuran. More typically the ethereal solvent comprises tetrahydrofuran. When the Grignard reagent is prepared using magnesium metal, X¹ in Scheme 2 is the same as X if no other anionic species are added to the reaction mixture. For preparing Grignard reagents from magnesium metal, the metal is typically in the form of turnings, shavings or powder to provide high surface area for reaction. Typically the magnesium metal is contacted with the compound of Formula 5 at a temperature of at least about 0 °C, more typically at least about 20 °C, and most typically at least about 25 °C. Typically the temperature is no more than about 65 °C, more typically no more than about 40 °C, and most typically no more than about 35 °C. As stoichiometry requires at least equimolar amounts of magnesium metal relative to the compound of Formula 5 for complete conversion, the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is typically at least about 1, more typically at least about 1.02 and most typically at least about 1.05. Although larger excesses of magnesium metal can be used, they provide no advantage and increase solid residues. Typically the molar ratio of magnesium metal to the compound of Formula 5 is no more than about 1.2, and more typically no more than about 1.1.

Alternatively in another embodiment of this method, the Grignard reagent is prepared by contacting the compound of Formula 5 with an alkylmagnesium halide. For an example of this general method of forming Grignard reagents, see J. L. Leazer and R. Cvetovich, *Org. Syn.* **2005**, 82, 115–119. The alkylmagnesium halide is typically a secondary alkylmagnesium halide, which is more reactive than a primary alkylmagnesium halide. Typically the alkylmagnesium halide is a C₁–C₄ alkylmagnesium halide. Of note is the alkylmagnesium halide being an isopropylmagnesium halide, particularly isopropylmagnesium chloride. In this embodiment of the present method, X¹ in Scheme 2 represents a mixture of anions provided both by X in the compound of Formula 5 and the halide of the alkylmagnesium halide. For example, if X is I and the alkylmagnesium halide is isopropylmagnesium chloride, then X¹ represents a mixture of Cl and I (present as anions). In this embodiment, the compound of Formula 5 is contacted with the alkylmagnesium halide in the presence of an ethereal solvent. Typically the compound of Formula 5 is contacted with the alkylmagnesium halide at a temperature of at least –30 °C, more typically at least –20 °C and most typically at least about –10 °C. Typically the temperature is no more than about 40 °C, more typically no more than about 20 °C, and most typically no more than about 10 °C. Typically in this embodiment, the ethereal solvent comprises diethyl ether, tetrahydrofuran or a mixture thereof, and more typically the ethereal solvent comprises tetrahydrofuran. As stoichiometry requires at least equimolar amounts of alkylmagnesium halide relative to the compound of Formula 5 for complete conversion, the

molar ratio of the alkyl magnesium halide to the compound of Formula 5 is typically at least about 1, and more typically at least about 1.05. Although larger excesses of alkylmagnesium halide can be used, they can subsequently react with the compound of Formula 6, so that more compound of Formula 6 is required and more byproduct is produced. Typically the molar ratio of the alkyl magnesium halide to the compound of Formula 5 is no more than about 1.2, and more typically no more than about 1.15. However, larger amounts of alkylmagnesium halide can be desirable to compensate for water impurities in the reaction solvent.

As is well known in the art, Grignard reagents react very rapidly with solvents containing hydroxy groups, including water, and thus solvents for preparing and using Grignard reagents should contain as little impurity water as feasible, i.e. be anhydrous. Also, as Grignard reagents react with oxygen, the reaction mixtures are preferably protected from oxygen, e.g., by being blanketed by nitrogen or argon gas.

For both embodiments of this method, and particularly the embodiment forming the Grignard reagent using an alkylmagnesium halide, the method can be conducted in the presence of an aromatic hydrocarbon solvent in addition to the ethereal solvent. The term "aromatic hydrocarbon solvent" in this method denotes a solvent comprising one or more aromatic hydrocarbon compounds. Aromatic hydrocarbon compounds contain only carbon and hydrogen atoms and for aromaticity comprise at least one benzene ring, which can be substituted with hydrocarbon moieties such as alkyl groups. Aromatic hydrocarbon solvents commonly comprise one or more of benzene, toluene and xylene (which is typically present as a mixture of isomers). Because aromatic hydrocarbon solvents are higher boiling than common ethereal solvents such as diethyl ether and tetrahydrofuran, including aromatic hydrocarbon solvents in the reaction mixture forming the Grignard reagent improves the margin of safety in large-scale production. The formation of Grignard reagents is generally exothermic, and in the event of loss of cooling and subsequent loss of the lower boiling ethereal solvent, the presence of the higher boiling aromatic hydrocarbon solvent will curtail the reaction. For the present method, toluene is particularly preferred as the aromatic hydrocarbon solvent, because of its low cost, relatively low toxicity, low freezing point and moderately high boiling point.

According to this method, the reaction mixture containing the Grignard reagent formed from the compound of Formula 5 is then contacted with a compound of Formula 6 to give a compound of Formula 2. The compound of Formula 6 is typically contacted with the reaction mixture containing the Grignard reagent at a temperature of at least about -80°C , more typically at least about -25°C , and most typically at least about -5°C . The temperature is typically no more than about 0°C . Typically the compound of Formula 6 is added to the reaction mixture containing the Grignard reagent in solution, and an excess of compound of Formula 6 relative to the Grignard reagent formed from the compound of

Formula 5 is used. Alternatively, the reaction mixture containing the Grignard reagent formed from the compound of Formula 5 can be added to an excess of the compound of Formula 6. When the Grignard reagent is prepared from magnesium metal, the molar ratio of compound of Formula 6 relative to the compound of Formula 5 is typically at least about 1.05 and more typically at least about 1.1, and typically no more than about 1.3 and more typically no more than about 1.2. When the Grignard reagent is prepared from an alkylmagnesium halide, the amount of alkylmagnesium halide used is more relevant than the amount of the compound of Formula 5 relative to the compound of Formula 6, because excess alkylmagnesium halide can also react with the compound of Formula 6. In this embodiment the ratio of the compound of Formula 6 to the alkylmagnesium halide used is typically at least about 1.05 and more typically at least about 1.1, and typically no more than about 1.3 and more typically no more than about 1.2.

The reaction mixture is typically worked up by addition of an aqueous mineral acid such as hydrochloric acid, and extracting the product into moderately polar, water-immiscible organic solvent such as diethyl ether, dichloromethane or toluene. Usually the compound of Formula 2 is obtained in a mixture with its hydrate derivative and its alkyl hemi-ketal derivative (from alkanol byproduct formed from the compound of Formula 6 when Y is OR¹¹). Either or both of these derivatives of the compound of Formula 2 can be conveniently converted to the compound of Formula 2 by treatment (i.e. contact) with a strong acid such as an organic sulfonic acid, e.g., *p*-toluenesulfonic acid, in the presence of an aprotic organic solvent, and removing the water and/or alkanol formed by distillation. Preferably the aprotic organic solvent is immiscible with water. Typically the aprotic organic solvent comprises one or more solvents selected from hydrocarbons such as heptane or toluene and halogenated hydrocarbons such as 1,2-dichloroethane. During the distillation, the reaction mixture in the pot is typically heated to at least about 45 °C, more typically at least about 80 °C, typically no more than about 120 °C, more typically no more than about 110 °C, and most typically no more than about 100 °C. Solvents such as heptane, toluene and 1,2-dichloroethane and their azeotropes with water and alkanols have normal boiling points accommodating these reaction temperatures. Solvents such as toluene that form low-boiling azeotropes with water and alkanols are preferred. After removal of water and alkanols, the distillation can be continued to remove the solvent, and continued at reduced pressure to isolate the product compound of Formula 2.

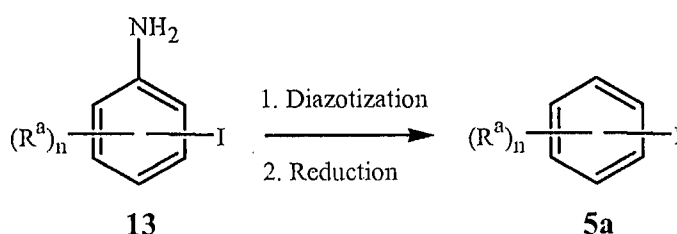
The method of Scheme 2 is particularly useful when X is I (i.e. iodo), because this facilitates preparation of compounds of Formula 2 wherein Z is a phenyl ring optionally substituted with up to 5 substituents selected from not just F, alkyl, fluoroalkyl, alkoxy, fluoroalkoxy, alkylthio and fluoroalkylthio, but also Cl and Br, which would be more likely to react with magnesium metal or alkylmagnesium halides if X were Cl or Br. Although Grignard reagents are more often prepared from chloro- or bromophenyl compounds,

iodophenyl compounds (i.e. X is I) are discovered to work well in forming Grignard reagents, and moreover when X is I the phenyl ring can be substituted with halogens at other positions, particularly the 3- and 5- positions (relative to X), which is especially useful for forming insecticidal 4,5-dihydroisoxazole compounds.

Of note is the method of Scheme 2 wherein X is I and Z is phenyl substituted at the 3- and 5-positions relative to X with substituents independently selected from F, Cl, Br and CF₃, particularly wherein one substituent is CF₃ and the other substituent is CF₃, Cl or Br, more particularly wherein one substituent is CF₃ and the other substituent is Cl or Br, and most particularly wherein one substituent is CF₃ and the other substituent is Cl.

Compounds of Formulae 5 and 6 can be prepared by a wide variety of methods known in the art. Many of these compounds are known, and a substantial number are commercially available. The above noted embodiment of the method of Scheme 2 involves compounds of Formula 5 wherein X is I (e.g., 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene). These compounds can be prepared by the method illustrated in Scheme 3. In this method a compound of Formula 13 is diazotized to form a diazonium salt intermediate, which is then reduced to form the compound of Formula 5a (i.e. Formula 5 wherein X is I).

Scheme 3

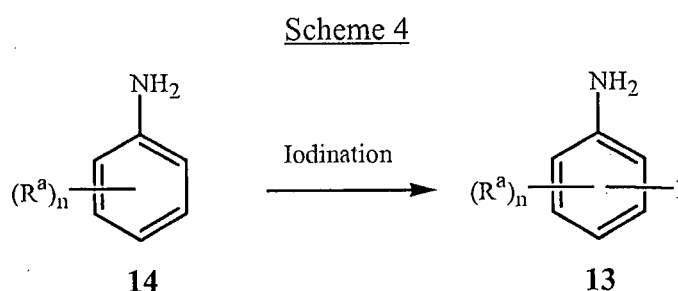


wherein R^a are substituents such as R² as defined in Embodiment 3H.

In this method, a compound of Formula 13 is contacted with sodium nitrite in the presence of a mineral acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid. Usually for best results two or more molar equivalents of the mineral acid are required relative to the number of moles of the compound of Formula 5a used in the reaction. The reaction is typically conducted in a suitable solvent such as aqueous hydrochloric acid or acetic acid. A temperature in the range from about -5 to about 5 °C is usually employed for the preparation of the diazonium salt. The diazonium salt of a compound of Formula 13 is then contacted with a reducing agent such as hypophosphorous acid or ethanol to provide a compound of Formula 5a. The reduction reaction is usually conducted in the same solvent as was used for the diazonium salt formation at a temperature from about 5 to about 20 °C. The product of Formula 5a can be isolated by standard techniques such as crystallization, extraction, and distillation. The diazotization and reduction of anilines by this general method is well known and has been reviewed; see, for example, N. Kornblum, *Org. Reactions* 1944, 2, 262-340.

2-Chloro-6-iodo-4-(trifluoromethyl)benzenamine, 4-chloro-2-iodo-6-(trifluoromethyl)benzenamine and 2-chloro-4-iodo-6-(trifluoromethyl)benzenamine are of particular note as compounds of Formula 13 for preparing 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene as the compound of Formula 5a by this method.

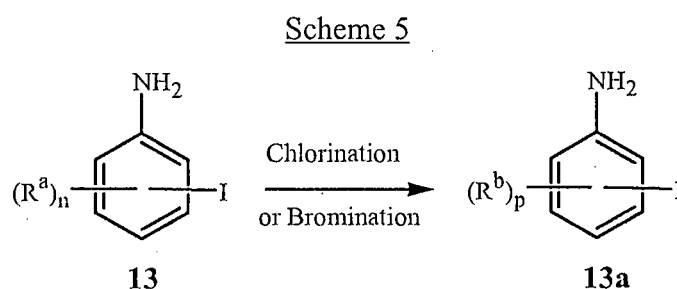
- 5 Compounds of Formula 13 can be prepared from compounds of Formula 14 by iodination as shown in Scheme 4.



- 10 wherein R^a are substituents such as R^2 as defined in Embodiment 3H.

In this method a compound of Formula 14 is contacted with an iodination reagent such as iodine monochloride in a suitable solvent such as water or acetic acid. Optionally hydrochloric acid can be included in the reaction mixture to increase the solubility of the compound of Formula 14 and the iodine monochloride in the reaction medium. Usually only about one molar equivalent of iodine monochloride is needed to completely convert the compound of Formula 14 to the compound of Formula 13. Larger molar excesses of iodine monochloride can be used to shorten the reaction time, but with increased process cost. The reaction can be conducted in a temperature range from about 0 to about 100 °C, typically at temperature of about 50 °C. The product of Formula 13 can be isolated by conventional means, such as filtration, extraction and distillation.

As illustrated in Scheme 5, compounds of Formula 13a containing at least one chlorine or bromine moiety can also be prepared by contacting corresponding compounds of Formula 13 with a suitable chlorinating or brominating agent such as chlorine, hydrochloric acid/hydrogen peroxide, or hydrobromic acid/hydrogen peroxide.

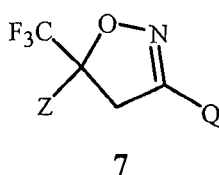


wherein R^a are substituents such as R^2 as defined in Embodiment 3H; at least one R^b is Cl (from chlorination) or Br (from bromination) and the other instances of R^b are R^a

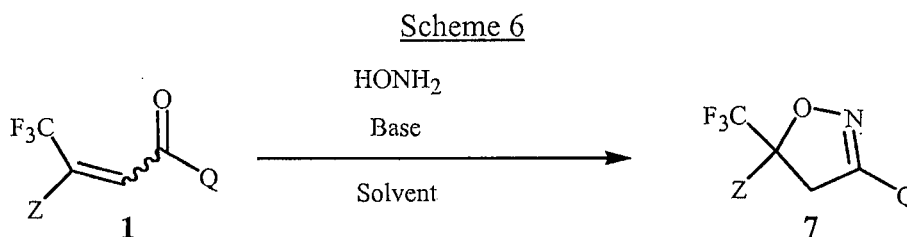
substituents of Formula 13; and $p = n +$ number of chlorine or bromine atoms from chlorination or bromination, respectively.

The reaction is conducted in a solvent such as water or acetic acid. The temperature range can be from 0 to 100 °C with a temperature range between 25 and 50 °C preferred.

- 5 In another aspect of the present invention, compounds of Formula 1 prepared by the method of Scheme 1, are useful for preparing compounds of Formula 7.



- 10 A variety of routes are possible for the preparation of compounds of Formula 7 from compounds of Formula 1. In one method as shown in Scheme 6, a compound of Formula 1 is contacted with hydroxylamine and a base to form a 5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazole compound of Formula 7.



- 15 Hydroxylamine can be generated from a mineral acid salt such as hydroxylamine sulfate or hydroxylamine chloride by treatment with a base in a suitable solvent, or can be obtained commercially as 50% aqueous solution. In this method before contact with an enone of Formula 1, hydroxylamine or a mineral acid salt thereof is typically contacted with a base. When a mineral acid salt of hydroxylamine is used, the base is contacted in an amount in excess of the amount needed to convert the hydroxylamine mineral acid salt to hydroxylamine. Base is not consumed in the reaction of Scheme 6, and appears to act as a catalyst for the desired cyclization. Deprotonation of the hydroxylamine with a base prior to contact with an enone of Formula 1 is necessary to obtain good yields, because in the absence of base the reaction of hydroxylamine with enones can afford products other than compounds of Formula 1. Therefore although often about one molar equivalent of base (in addition to any base used to convert a hydroxylamine mineral acid salt to hydroxylamine) is used relative to hydroxylamine, less than one molar equivalent of base can give excellent results. More than one molar equivalent (e.g., up to about 5 molar equivalents) of base relative to hydroxylamine can be used, provided that the excess base does not react with the enone of Formula 1 or the isoxazole of Formula 7.
- 20
- 25
- 30

A molar excess of one to three equivalents of hydroxylamine relative to the enone of Formula 1 can be used. To ensure the cost-effective, complete, and expeditious conversion of the enone of Formula 1 to the isoxazole of Formula 7, in a manner suitable for large-scale production, between about one and about two molar equivalents of hydroxylamine relative to the enone of Formula 1 are typically found to be most suitable.

Suitable bases can include, but are not limited to, alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, alkali metal carbonates such as sodium carbonate or potassium carbonate, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, and organic bases. Preferred organic bases are amine bases having at least one pair of free electrons available for protonation such as pyridine, triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine. Weaker bases such as pyridine can be used, but stronger bases which efficiently deprotonate hydroxylamine, such as an alkali metal alkoxide or an alkali metal hydroxide, typically provide better results. Because water is an especially useful solvent for deprotonating hydroxylamine, as well as forming hydroxylamine from its salts, bases compatible with water are of particular note. Examples of strong bases that are soluble and compatible with water are alkali metal hydroxides. Sodium hydroxide is preferred, because it is inexpensive and works well for deprotonating hydroxylamine, thereby forming the sodium salt of hydroxylamine in aqueous solution. Alkali metal alkoxides are frequently used in solution in a lower alkanol, often the alkanol corresponding to the alkoxide.

The method of Scheme 6 is conducted in the presence of a suitable solvent. For best results the solvent should be inert to the base and hydroxylamine, and should be capable of dissolving the enone of Formula 1. Suitable organic solvents include alcohols, ethers, nitriles or aromatic hydrocarbons. Water-miscible solvents such as alcohols (e.g., methanol, isopropanol), ethers (e.g., tetrahydrofuran) or nitriles (e.g., acetonitrile) work well with alkali metal hydroxide bases. Solvents which are non-nucleophilic (e.g., ethers and nitriles) often provide the best results. Particularly when a single solvent is used, the most preferred solvents are tetrahydrofuran and acetonitrile.

Alternatively it may be more desirable to conduct the reaction using a mixture of two solvents formed by contacting a solution of the enone of Formula 1 in a solvent such as tetrahydrofuran or acetonitrile with a solution of hydroxylamine and a base such as sodium hydroxide in a second solvent, which acts as the co-solvent in the solvent mixture. Water is particularly useful as a co-solvent, because mineral acid salts of hydroxylamine and alkali metal hydroxide bases such as sodium hydroxide are particularly soluble in water. The rapid generation of hydroxylamine from its mineral acid salt and subsequent deprotonation of hydroxylamine facilitated by water, and the solubility and stability of the deprotonated species in water are especially desirable. In large-scale production, solutions rather than slurries are preferred, because they are easier to handle and transfer in process equipment.

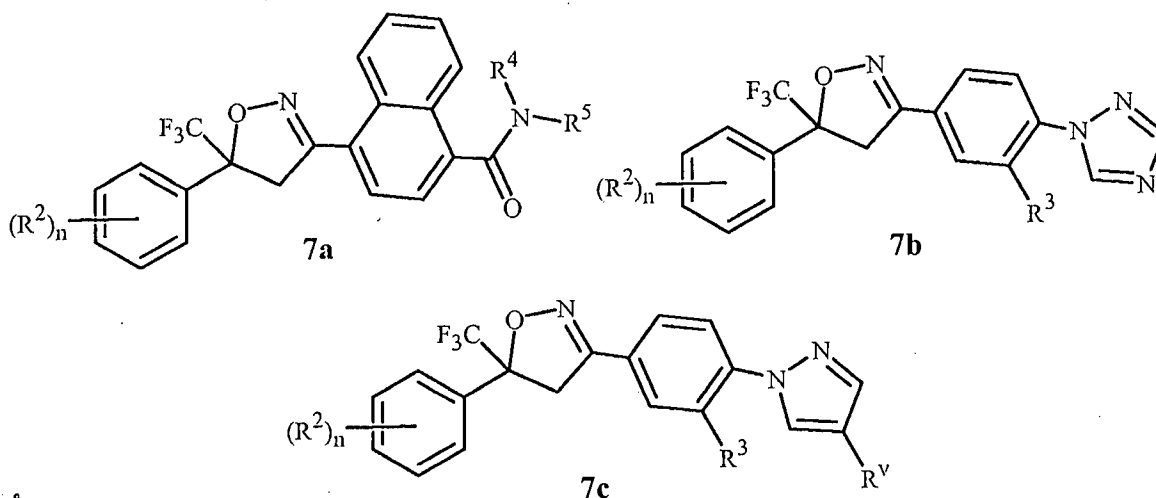
When water is the co-solvent, the other solvent is typically a water-miscible solvent such as tetrahydrofuran or acetonitrile.

Other highly polar, hydroxylic solvents such as lower alkanols (e.g., methanol, ethanol) are also particularly useful as co-solvents, because like water they readily dissolve mineral acid salts of hydroxylamine and alkali metal hydroxides. Lower alkanols can give better results than water as a co-solvent when the other solvent is not water-miscible, e.g., *tert*-butyl methyl ether. When a lower alkanol is used as a co-solvent, particularly with another solvent that is not water-miscible, the base added is often an alkali metal alkoxide instead of an alkali metal hydroxide.

As long as base is present to deprotonate hydroxylamine, the hydroxylamine, the base and the enone of Formula 1 can be contacted in a variety of ways in the method of Scheme 6. For example, a mixture formed from hydroxylamine and the base (typically in a solvent such as water) can be added to the enone of Formula 1 (typically in a solvent such as tetrahydrofuran or acetonitrile). Alternatively, the hydroxylamine and the base can be concurrently added separately to the enone of Formula 1. In another embodiment, the enone of Formula 1 (typically in a solvent such as tetrahydrofuran or acetonitrile) can be added to a mixture formed from the hydroxylamine and the base (typically in a solvent such as water). In these example embodiments other combinations of solvents can be used; for example, methanol with *tert*-butyl methyl ether instead of water with tetrahydrofuran or acetonitrile.

The method of Scheme 6 can be conducted at a reaction temperature between about 0 and 150 °C, or most conveniently between 20 and 40 °C. The product of Formula 7 is isolated by the usual methods known to those skilled in the art including extraction and crystallization.

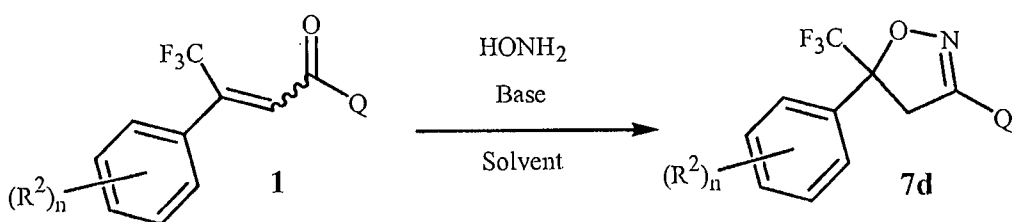
Compounds of Formulae 7a, 7b and 7c are subsets of compounds of Formula 7 that are of particular note as insecticides.



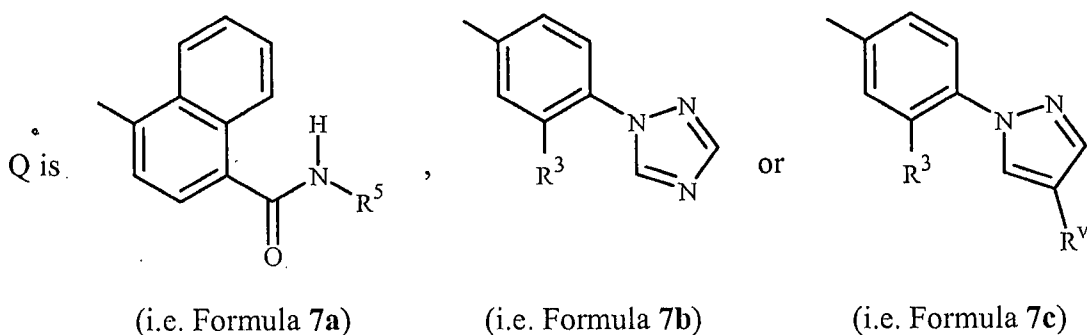
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^v are as defined in the Summary of the Invention, Exhibit 1 and the Embodiments, and n is an integer from 0 to 5.

Therefore for preparation of compounds of Formulae **7a**, **7b** and **7c** of particular note are embodiments of the method of Scheme 6 shown in Scheme 7 wherein the compound of Formula **1** is prepared by the method of Scheme 1.

Scheme 7

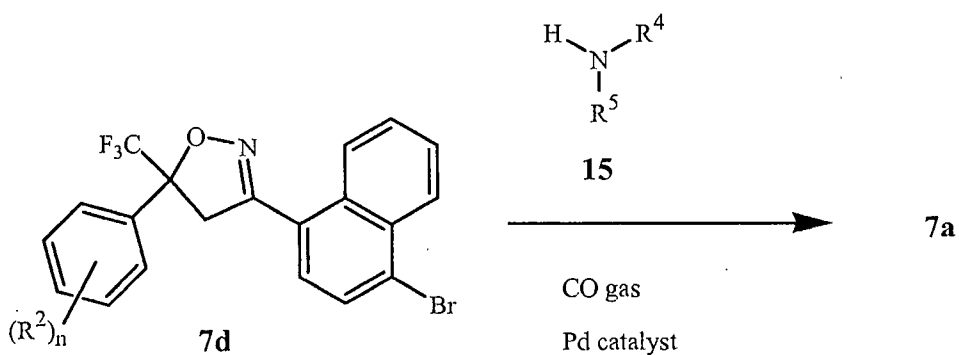


wherein



Compounds of Formula **7** can often be prepared from other compounds of Formula **7** by modification of substituents. For example, compounds of Formula **7a** can be prepared by aminocarbonylation of compounds of Formula **7d** with appropriately substituted amine compounds of Formula **15** as shown in Scheme 8.

Scheme 8



This reaction is typically carried out with an aryl bromide of Formula **7d** in the presence of a palladium catalyst under a CO atmosphere. The palladium catalysts used for this method typically comprises palladium in a formal oxidation state of either 0 (i.e. $\text{Pd}(0)$) or 2 (i.e. $\text{Pd}(\text{II})$). A wide variety of such palladium-containing compounds and complexes are useful as catalysts for this method. Examples of palladium-containing compounds and complexes useful as catalysts in the method of Scheme 8 include $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

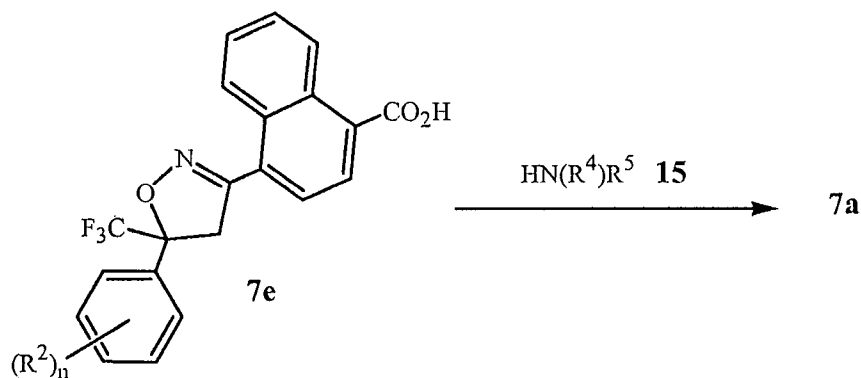
(bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0)), $\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$ (palladium(II) acetylacetonate), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibenzylidene-acetone)dipalladium(0)), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II). The method of Scheme 8 is generally conducted in a liquid phase, and therefore to be most effective the palladium catalyst preferably has good solubility in the liquid phase. Useful solvents include, for example, ethers such as 1,2-dimethoxyethane, amides such as *N,N*-dimethylacetamide, and non-halogenated aromatic hydrocarbons such as toluene.

The method of Scheme 8 can be conducted over a wide range of temperatures, ranging from about 25 to about 150 °C. Of note are temperatures from about 60 to about 110 °C, which typically provide fast reaction rates and high product yields. The general methods and procedures for aminocarbonylation with an aryl bromide and an amine are well known in the literature; see, for example, H. Horino et al., *Synthesis* **1989**, 715; and J. J. Li, G. W. Gribble, editors, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, **2000**.

Compounds of Formula **7d** can be prepared by the method of Scheme 6 from compounds of Formula **1**, which are prepared by the method of Scheme 1 according to the present invention.

Compounds of Formula **7a** can also be prepared by coupling a carboxylic acid compound of Formula **7e** with an appropriately substituted amino compound of Formula **15** as shown in Scheme 9.

Scheme 9

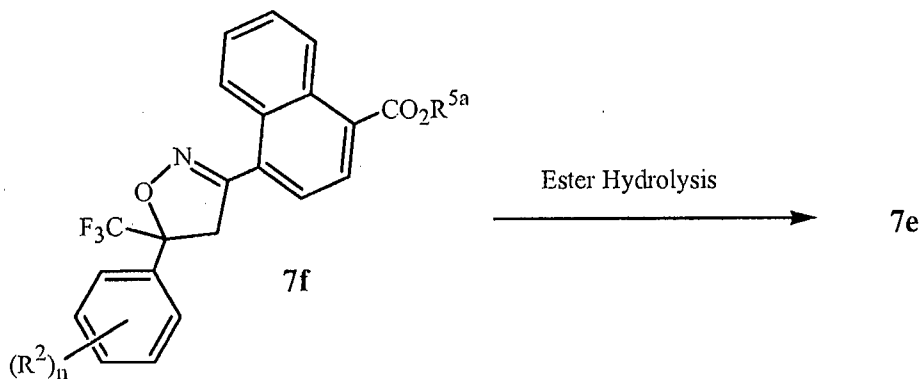


This reaction is generally carried out in the presence of a dehydrating coupling reagent such as dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride or carbonyl diimidazole in the presence of a base such as triethylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine in an anhydrous aprotic solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature typically between about 20 and about 70 °C.

Compounds of Formula **7e** can be prepared by the method of Scheme 6 from compounds of Formula **1**, which are prepared by the method of Scheme 1 according to the

present invention. Alternatively, compounds of Formula 7e can be prepared by hydrolyzing ester compounds of Formula 7f as shown in Scheme 10.

Scheme 10



5 wherein R^{5a} is, for example, methyl or ethyl.

In this method, an ester of Formula 7f is converted to a corresponding carboxylic acid of Formula 7e by general procedures well known in the art. For example, treatment of a methyl or ethyl ester of Formula 7f with aqueous lithium hydroxide in tetrahydrofuran, followed by acidification yields the corresponding carboxylic acid of Formula 7e.

10 Compounds of Formula 7f can be prepared by the method of Scheme 6 from compounds of Formula 1, which are prepared by the method of Scheme 1 according to the present invention.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever. Steps in the following Examples illustrate a procedure for each step in an overall synthetic transformation, and the starting material for each step may not have necessarily been prepared by a particular preparative run whose procedure is described in other Examples or Steps. Percentages are by weight except for chromatographic solvent mixtures or where otherwise indicated. Parts and percentages for chromatographic solvent mixtures are by volume unless otherwise indicated. ¹H NMR spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane; “s” means singlet, “d” means doublet, “t” means triplet, “q” means quartet, “m” means multiplet, “dd” means doublet of doublets, “dt” means doublet of triplets and “br” means broad.

EXAMPLE 1

Preparation of methyl 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

Step A: Preparation of methyl 4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate

A mixture of methyl 4-acetyl-1-naphthalenecarboxylate (5.36 g, 23.4 mmol), 1-(3,5-dichlorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanone (5.68 g, 23.4 mmol), calcium hydroxide (0.172 g, 2.3 mmol), *N,N*-dimethylformamide (16 mL), and *tert*-butyl methyl ether (32 mL) was placed in a thermometer-equipped reaction vessel. The reaction vessel was connected to a ten-plate Oldershaw column, the output of which was condensed and fed into a decanter initially filled with *tert*-butyl methyl ether. A nitrogen atmosphere was maintained in the apparatus. The upper part of the decanter was connected to return condensate to the fifth plate of the Oldershaw column. This arrangement ensured that wet (containing dissolved water) *tert*-butyl methyl ether from the decanter was not returned to the reaction vessel. A drain valve at the bottom of the decanter allowed removing *tert*-butyl methyl ether in addition to water from the decanter. The reaction mixture was heated to distill the *tert*-butyl methyl ether/water azeotrope. As the decanter trap contained an amount of *tert*-butyl methyl ether sufficient to dissolve all of the water formed by the reaction, the condensate in the trap did not separate into layers containing predominately water and predominately *tert*-butyl methyl ether. Because the reaction mixture initially contained mostly *tert*-butyl methyl ether, the mixture boiled at a temperature not much exceeding the normal boiling point of *tert*-butyl methyl ether (e.g., about 65–70 °C). The reaction appeared to proceed relatively slowly at this temperature, so condensate was gradually drained from the decanter trap to remove *tert*-butyl methyl ether. As the concentration of *tert*-butyl methyl decreased in the reaction mixture, the temperature of the boiling mixture increased. *Tert*-butyl methyl ether was removed by draining the decanter until the temperature of the boiling reaction mixture reached about 75 to 80 °C. To maintain this temperature range, *tert*-butyl methyl ether was added as needed to compensate for loss of solvent from the apparatus. The total time from beginning heating the reaction mixture to stopping distillation, not including a shutdown period overnight, was about 15 h. During this time period a further portion of calcium hydroxide (1.34 g, 18.1 mmol) was added to increase the reaction rate.

To isolate the product, the mixture was cooled to room temperature and filtered. The collected solid was washed with *tert*-butyl methyl ether (10 mL). Water (100 mL) was added, and the aqueous layer was acidified with hydrochloric acid. The organic phase was washed with water (100 mL), dried, and evaporated to give the product as a yellow solid (10.1 g, 95% yield) melting at 91–91.5 °C (after recrystallization from hexanes). The following spectra were of the product recrystallized from hexanes.

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

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Step B: Preparation of methyl 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

Sodium hydroxide (50%, 3.50 g, 43.7 mmol) was added to a solution of hydroxylamine sulfate (1.8 g, 11.0 mmol) in water (22 mL). When the mixture had cooled to room temperature a portion of the mixture (~50%) was added dropwise over 4 minutes to methyl 4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate (i.e. the product of Step A) (5.00 g, 11.0 mmol) in tetrahydrofuran (55 mL) at room temperature. After 30 minutes a further portion (~10%) of the aqueous mixture was added. The mixture was stirred for a further 15 minutes. The mixture was partitioned between hydrochloric acid (1 N, 50 mL) and *tert*-butyl methyl ether (50 mL). The organic phase was evaporated, and the solid obtained was stirred in hot methanol. The mixture was cooled and filtered to give the product as a white solid (4.50 g, 87%) melting at 137.3–138 °C (after recrystallization from methanol). The following spectra were of the product recrystallized from methanol.

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

¹H NMR (CDCl₃) 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).

EXAMPLE 2

Preparation of methyl 4-[5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

Step A: Preparation of methyl 4-[3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate

A mixture of methyl 4-acetyl-1-naphthalenecarboxylate (5.36 g, 23.5 mmol), 1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone (7.28 g, 23.5 mmol), calcium hydroxide (1.40 g, 18.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide (16 mL) and *tert*-butyl methyl ether (32 mL) was boiled with provision of the apparatus comprising a ten-plate Oldershaw column and decanter described in Example 1, Step A for removal of the *tert*-butyl methyl ether/water azeotrope. As the decanter trap contained an amount of *tert*-butyl methyl ether sufficient to dissolve all of the water formed by the reaction, the condensate in the trap did not separate into layers containing predominately water and predominately *tert*-butyl methyl ether. *Tert*-butyl methyl ether was removed by gradually draining the decanter trap until the pot temperature was 85 °C. To maintain this temperature, *tert*-butyl methyl ether was added as

needed to compensate for loss of solvent from the apparatus. The total time from beginning heating the reaction mixture to stopping distillation, not including a shutdown period overnight, was about 10 h. During this time period no additional calcium hydroxide was added to the reaction mixture.

To isolate the product, the mixture was cooled to room temperature and was filtered. The solid was washed with *tert*-butyl methyl ether and the filtrate was washed with water (30 mL), and diluted with *tert*-butyl ether. The mixture was evaporated to give the product as a yellow solid (12.1 g, 99%) melting at 91.5–92 °C (after recrystallization from hexanes). The following spectra were of the product recrystallized from hexanes.

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

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Step B: Preparation of methyl 4-[5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

Sodium hydroxide (50%, 1.53 g, 38.2 mmol) was added to hydroxylamine sulfate (1.57 g, 9.57 mmol) in water (18 mL). A portion of the solution (~51%, ~9.8 mmol of hydroxylamine) was added dropwise to methyl 4-[3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate (i.e. the product of Step A) (5.00 g, 9.61 mmol) in tetrahydrofuran (45 mL). After ~45 min the mixture was poured into hydrochloric acid (1 N, 100 mL) and was extracted with ether (3 x 80 mL).

The combined organic extracts were washed with water (80 mL), dried and evaporated. The material was stirred in hot methanol, then cooled to room temperature, collected under filtration and dried in vacuum to give the product as a white solid (4.14 g, 80% yield) melting at 130–131 °C (after recrystallization from methanol). The following spectra were of the product recrystallized from methanol.

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

¹H NMR (CDCl₃) 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).

EXAMPLE 3

Alternative preparation of methyl 4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate

A solution of 1-(3,5-dichlorophenyl)-2,2,2-trifluoroethanone (1.42 g, 5.84 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5.5 mL) was added to calcium hydride (0.280 g, 6.66 mmol). A solution of methyl 4-acetyl-1-naphthalenecarboxylate (1.34 g, 5.88 mmol) in

N,N-dimethylformamide (5.5 mL) was added to the mixture. The mixture was warmed to 45–50 °C for 8 h. The mixture was cooled to room temperature overnight. After a further 4 h at 60 °C the mixture was cooled to room temperature and was added dropwise to hydrochloric acid (1 N, 100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), and the combined extracts were dried and evaporated to give the product (2.7 g, 102% yield), which contained a little *N,N*-dimethylformamide. The ¹H NMR spectrum of the major isomer was recorded as follows.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

EXAMPLE 4

Preparation of 2-chloro-6-iodo-4-(trifluoromethyl)benzenamine

Iodine monochloride (17.2 g, 108 mmol) in hydrochloric acid (36%, 21.4 g) and water (35 mL) was added dropwise to 2-chloro-4-(trifluoromethyl)benzenamine (20.0 g, 102 mmol) in hydrochloric acid (36%, 20.7 g) and water (140 mL). The mixture was warmed to 50 °C for a total of 8 h. Sodium hydroxide (50%, 33.5 g, 419 mmol) was added to the mixture at room temperature. The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 250 mL), and the extracts were dried and evaporated to give the product as an oil (31.83 g, 97% yield).

¹H NMR (CDCl₃) 7.78 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H).

EXAMPLE 5

Preparation of 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene

2-Chloro-6-iodo-4-(trifluoromethyl)benzenamine (i.e. the product of Example 4) (31.8 g, 98.9 mmol) was added to hydrochloric acid (36%, 190 mL) and the mixture was warmed to 55–60 °C for 20 min. The mixture was cooled to 0 °C. Sodium nitrite (13.6 g, 197 mmol) in water (36 mL) was added over 30 min. When the addition was complete the mixture was stirred at 0–5 °C for 70 min. Hypophosphorous acid (50%, 36.5 mL, 351 mmol) was added dropwise at 5–10 °C over 40 min. When the addition was complete the mixture spontaneously warmed briefly to 35 °C, and was then cooled to 10–20 °C. After stirring at 10–20 °C for 2 h, the mixture was stored in a refrigerator overnight. Then the mixture was warmed to room temperature and was stirred for 1 h. The mixture was diluted with water (400 mL) and extracted with ether (2 x 250 mL). The combined extracts were dried and evaporated. Distillation gave the product as an oil (19.93 g, 66% yield), b.p. 98–112 °C at 2.0 kPa.

¹H NMR (CDCl₃) 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

EXAMPLE 6

Preparation of 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone

A tetrahydrofuran solution of isopropylmagnesium chloride (2 M, 36.0 mL, 71.8 mmol) was added dropwise to a solution of 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene (i.e. the product of Example 5) (20.0 g, 65.3 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) at -5 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0-5 °C. Methyl trifluoroacetate (10.0 g, 78.1 mmol) was added dropwise to the mixture while maintaining the temperature 0-5 °C. When the addition was complete the mixture was stirred for 90 min.

Hydrochloric acid (1 N, 100 mL) was added dropwise to the mixture at 0-5 °C. When the addition was complete the mixture was extracted with ether (2 x 100 mL).

The combined extracts were dried and evaporated. The oil was dissolved in toluene (55 mL), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.100 g, 0.525 mmol) was added to the mixture. The mixture was boiled for 30 min, and the water/toluene methanol/toluene azeotropes were removed by distillation at atmospheric pressure. The distillation was continued at reduced pressure to give the product as an oil (12.4 g, 69% yield), b.p. 93-103 °C at 6.7 kPa.

¹H NMR (CDCl₃) 8.21-8.19 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

EXAMPLE 7

Preparation of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

Step A: Preparation of 4-acetyl-1-naphthalenecarbonyl chloride

Thionyl chloride (35.00 g, 0.29 mol) was added to a solution of 4-acetyl-1-naphthalenecarboxylic acid (51.70 g, 0.24 mol) in toluene (350 mL). The mixture was warmed to 90 °C for 8.5 h. After cooling to 25 °C, the solvent was removed under reduced pressure to give the title product as an off-white solid (55.1 g, 98.7% yield).

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

¹H NMR (CDCl₃): 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).

Step B: Preparation of 4-acetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

A solution of 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamide (21.90 g, 0.14 mol) in 1,2-dichloroethane (80 mL) was added dropwise over 15 min to a solution of the product of Example 7, Step A (32.50 g, 0.14 mol) in 1,2-dichloroethane (160 mL) at a temperature of 25 to 30 °C. The resulting mixture was further stirred for 10 min at 25 °C. A solution of triethylamine (14.20 g, 0.14 mol) in 1,2-dichloroethane (80 mL) was then added dropwise over 44 min at 25 °C, and the mixture was stirred further for 20 min at 25 °C. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in hot acetonitrile (50

mL). The mixture was then cooled to 25 °C, and water (40 mL) was added dropwise. The mixture was further cooled to 0 °C and filtered. The isolated solid was washed with water (100 mL) and dried overnight in a vacuum oven (approximately 16–33 kPa at 50 °C) to provide the title product as an off-white solid (37 g, 75% yield) melting at 169–169 °C.

5 IR (nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): 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).

10 Step C: Preparation of 4-[3-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

A mixture of the product of Example 7, Step B (10.00 g, 28.38 mmol), 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone (9.00 g, 32.5 mmol), calcium hydroxide
15 (1.05 g, 14.2 mmol), *N,N*-dimethylformamide (20 mL) and *tert*-butyl methyl ether (32 mL) was placed in a thermometer-equipped reaction vessel. The reaction vessel was connected to a ten-plate Oldershaw column, the output of which was condensed and fed into a decanter initially filled with *tert*-butyl methyl ether. A nitrogen atmosphere was maintained in the apparatus. The upper part of the decanter was connected to return condensate to the fifth
20 plate of the Oldershaw column. This arrangement ensured that wet (containing dissolved water) *tert*-butyl methyl ether was not returned from the decanter to the reaction vessel. A drain valve at the bottom of the decanter allowed removing *tert*-butyl methyl ether in addition to water from the decanter. The reaction mixture was heated to distill the *tert*-butyl methyl ether/water azeotrope. As the decanter trap contained an amount of *tert*-butyl methyl
25 ether sufficient to dissolve all of the water formed by the reaction, the condensate in the trap did not separate into layers containing predominately water and predominately *tert*-butyl methyl ether. Because the reaction mixture initially contained mostly *tert*-butyl methyl ether, the mixture boiled at a temperature not much exceeding the normal boiling point of *tert*-butyl methyl ether (e.g., about 65–70 °C). The reaction proceeded relatively slowly at
30 this temperature, so condensate was gradually drained from the decanter trap to remove *tert*-butyl methyl ether. As the concentration of *tert*-butyl methyl ether decreased in the reaction mixture, the temperature of the boiling reaction mixture increased. *Tert*-butyl methyl ether was removed by draining the decanter until the temperature of the boiling reaction mixture reached about 85 °C. To maintain this temperature, *tert*-butyl methyl ether was added as
35 needed to compensate for loss of solvent from the apparatus. The total time from the start of heating the reaction mixture to stopping distillation, not including a shutdown period overnight, was about 6 h.

To isolate the product, the mixture was cooled to room temperature and then added to a mixture of *tert*-butyl methyl ether (50 mL) and 1 N hydrochloric acid (100 mL). The organic phase was separated, and heptane (60 mL) was added dropwise. The mixture was filtered to provide the title product as an off-white solid mixture of isomers (14 g, 81% yield) melting at 174.5–177 °C.

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

¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): (major isomer) 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).

Step D: Preparation of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

Aqueous sodium hydroxide (50%, 3.04 g, 38.0 mmol) was added dropwise to a stirred solution of hydroxylamine sulfate (1.48 g, 9.02 mmol) in water (28 mL) at 25 °C. After this addition was complete the product of Example 7, Step C (10.00 g, 16.33 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL) was added dropwise over 40 min. After the addition was complete the mixture was stirred further for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and 1 N hydrochloric acid (100 mL) was added. The mixture was extracted with ether (2 x 100 mL), and the combined extracts were dried and evaporated. The residue was dissolved in acetonitrile (30 mL), cooled to 0 °C, and filtered to afford the title product as a white solid (7.84 g, 77% yield) melting at 107–108.5 °C (after recrystallisation from acetonitrile).

IR (nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): 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).

EXAMPLE 7A

Alternative Preparation of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

Step A: Preparation of 4-[3-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

A mixture of 4-acetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide (100.00 g, 267.23 mmol), 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone (86.92 g, 288.6 mmol) and acetonitrile (500 mL) was placed in a thermometer-equipped reaction vessel. The reaction vessel was connected to a ten-plate Oldershaw column. A nitrogen atmosphere was maintained in the apparatus. The mixture was heated to boiling, at which time the temperature of the top of the column was 82 °C. Potassium carbonate was added to the reaction mixture portionwise to control the rate of

reaction. Initially, 0.40 g of potassium carbonate was added, followed sequentially by individual 0.1 g additions 30, 60, 120 and 180 minutes, and 0.40 g additions 240 and 300 minutes after the initial addition of potassium carbonate. Prior to addition to the reaction mixture, the potassium carbonate was slurried in a small amount of acetonitrile (approximately 3 mL of acetonitrile was used to slurry the 0.40 g quantities of potassium carbonate, and approximately 2 mL of acetonitrile was used to slurry the 0.1 g quantities of potassium carbonate). The acetonitrile/water azeotrope (bp 76.5 °C) was continuously removed from the top of the column as it was formed. After the final potassium carbonate addition the mixture was boiled for a further 60 minutes. After a total time of 6 h from the initial addition of potassium carbonate, more acetonitrile was removed by distillation until a total of 265 mL of acetonitrile and acetonitrile/water azeotrope had been removed. The mixture was cooled to 25 °C, and water (48 mL) was added to the mixture. The mixture was cooled to 0 °C over 30 minutes, held at this temperature for 60 minutes, and then filtered. The isolated solid was washed with acetonitrile:water (96 mL, 26:5 acetonitrile:water).

The product was dried in a vacuum oven (approximately 16–33 kPa at 55 °C) overnight to give the product as an off-white solid (150.51 g as a mixture of isomers, 92.2% yield).

The ¹H NMR spectrum of the major isomer was identical to the spectrum of the material prepared in Example 7, Step C.

Step B: Preparation of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

A solution of sodium hydroxide (15.10 g of a 50% aqueous solution, 0.19 mmol) in water (total volume 67.5 mL) and a solution of hydroxylamine sulfate (7.75 g, 47.3 mmol) in water (total volume 67.5 mL) were added simultaneously to the product of Example 7A, Step A (51.90 g, 81.78 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) at 25 °C over 75 minutes. After the addition was complete, the mixture was stirred further for 180 minutes. The mixture was acidified to approximately pH 3 by addition of hydrochloric acid (concentrated, approximately 11 g). The aqueous layer was removed, and the remaining organic solution was heated to boiling. Acetonitrile was added, and the acetonitrile/tetrahydrofuran distillate was removed until the distillate temperature reached 82 °C, indicating that all of the tetrahydrofuran had been removed. The mixture was allowed to cool to 25 °C, and the acetonitrile was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (200 mL), cooled to 0 °C, and the resulting mixture was filtered to afford the title product as a white solid (43.45 g, 84% yield).

The ¹H NMR spectrum of the product was identical to the spectrum of the material prepared in Example 7, Step D.

EXAMPLE 7B

Alternative Preparation of 4-[3-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide

5 A mixture of 4-acetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide (50.00 g, 135.1 mmol), 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone (43.93 g, 145.8 mmol) and acetonitrile (250 mL) was placed in a thermometer-equipped reaction vessel. The reaction vessel was connected to a ten-plate Oldershaw column. A nitrogen atmosphere was maintained in the apparatus. The mixture
10 was heated to boiling, at which time the temperature of the top of the column was 82 °C. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added to the reaction mixture portionwise to control the rate of reaction. Initially, 0.20 g of DBU was added, followed sequentially by individual 0.052 g additions 30, 90, 150 and 210 minutes, and 0.20 g additions 270 and 330 minutes after the initial addition of DBU. Each individual DBU portion was diluted with
15 acetonitrile (2 mL) prior to addition to the reaction mixture. The acetonitrile/water azeotrope (bp 76.5 °C) was continuously removed from the top of the column as it was formed. After the final DBU addition the mixture was boiled for a further 60 minutes. After a total time of 6 h from the initial addition of DBU, more acetonitrile was removed by distillation until a total of 138 mL of acetonitrile and acetonitrile/water azeotrope had been removed. The
20 mixture was cooled to 25 °C, and water (24 mL) was added to the mixture. The mixture was cooled to 0 °C over 30 minutes, held at this temperature for 60 minutes, and then filtered. The isolated solid was washed with acetonitrile:water (48 mL, 26:5 acetonitrile:water).

The product was dried in a vacuum oven (approximately 16–33 kPa at 55 °C) overnight to give the product as an off-white solid (76.0 g as a mixture of isomers, 92.0%
25 yield).

The ¹H NMR spectrum of the major isomer was identical to the spectrum of the material prepared in Example 7, Step C.

EXAMPLE 8

Preparation of methyl 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

30 Step A: Preparation of methyl 4-[3-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-yl]-1-naphthalenecarboxylate

A mixture of methyl 4-acetyl-1-naphthalenecarboxylate (7.83 g, 34.3 mmol), 1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanone (10.43 g, 37.71 mmol), calcium hydroxide (1.25 g, 16.9 mmol), *N,N*-dimethylformamide (27 mL) and *tert*-butyl methyl ether (44 mL) was heated to reflux. The *tert*-butyl methyl ether/water azeotrope was removed as
35 described in Example 7, Step C. As the decanter trap contained an amount of *tert*-butyl

methyl ether sufficient to dissolve all of the water formed by the reaction, the condensate in the trap did not separate into layers containing predominately water and predominately *tert*-butyl methyl ether. *Tert*-butyl methyl ether was removed by gradually draining the decanter trap until the reaction temperature was 85 °C. To maintain this temperature, *tert*-butyl methyl ether was added as needed to compensate for loss of solvent from the apparatus. The total time from the start of heating the reaction mixture to stopping distillation was about 4.5 h.

The mixture was cooled to 25 °C and poured into a mixture of 0.5 N hydrochloric acid (100 mL) and *tert*-butyl methyl ether (50 mL). The mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid and evaporated, and the residue was crystallized from hexanes (40 mL) to give the title product as a yellow solid (13.24 g, 79% yield) melting at 90–90.5 °C (after recrystallization from hexanes).

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

¹H NMR (CDCl₃): 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).

Step B: Preparation of methyl 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate

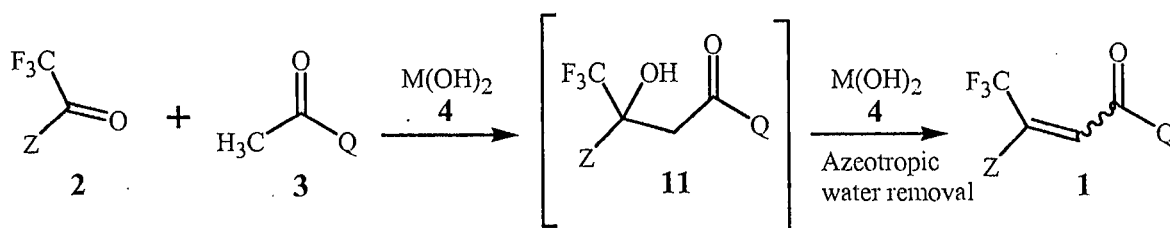
Aqueous sodium hydroxide (50%, 2.08 g, 25.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of hydroxylamine sulfate (1.07 g, 6.52 mmol) in water (20 mL) at 25 °C. After this addition was complete the product of Example 8, Step A (5 g, 10.27 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added dropwise over 40 min. After the addition was complete the mixture was stirred further for 30 min. The organic phase was separated and added to hydrochloric acid (100 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved in acetic acid (16 mL) and then warmed to 100 °C. Water (2 mL) was added dropwise, and the mixture was cooled to 50 °C. The mixture was seeded with a small amount of previously prepared methyl 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-1-naphthalenecarboxylate and then cooled to 25 °C. Water (2 mL) was added and the mixture was cooled to 0 °C. The mixture was filtered, and the solid was washed with acetic acid:water (8 mL:2 mL). The solid was dried in a vacuum oven to give the title product as a white solid (3.91 g, 76% yield) melting at 111.5–112 °C (after recrystallisation from acetonitrile).

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

¹H NMR (CDCl₃): 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).

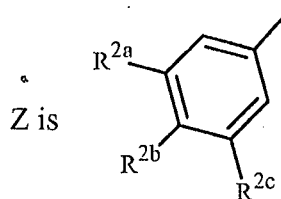
The following Tables 1–8 identify specific combinations of reactants, intermediates and products illustrating the methods of the present invention. These tables specifically disclose compounds as well as particular transformations. In these tables: Et means ethyl, Me means methyl, CN means cyano, Ph means phenyl, Py means pyridinyl, *c*-Pr means cyclopropyl, *i*-Pr means isopropyl, *n*-Pr means normal propyl, *s*-Bu means secondary butyl, *t*-Bu means tertiary butyl, SMe means methylthio, S(O)₂ means sulfonyl and Thz means thiazole. Concatenations of groups are abbreviated similarly; for example, “S(O)₂Me” means methylsulfonyl.

Tables 1–6 relate to the method of Scheme 1 converting compounds of Formulae 2 and 3 to corresponding compounds of Formula 1. This transformation is believed to occur through the intermediacy of compounds of Formula 11.

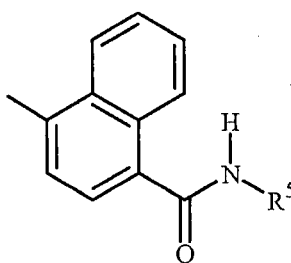


In the example transformations embodied in Tables 1–6, M is Ca, and water is distilled as an azeotrope from a reaction mixture comprising *N,N*-dimethylformamide as the polar aprotic solvent and *tert*-butyl methyl ether as the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

TABLE 1



; and Q is



<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

<u>R2a</u>	<u>R2b</u>	<u>R2c</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ -i-Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

<u>R2a</u>	<u>R2b</u>	<u>R2c</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF 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 ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

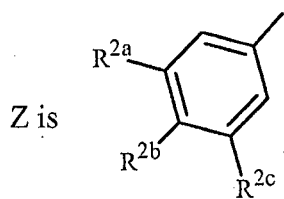
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃

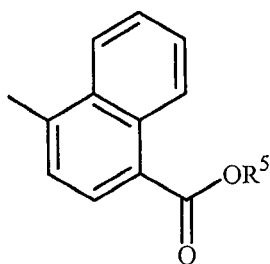
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

TABLE 2



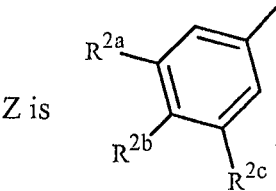
; and Q is



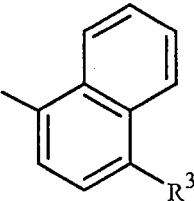
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	n-Pr	CF ₃	H	Cl	n-Pr
Cl	H	Cl	i-Pr	CF ₃	H	Cl	i-Pr
Cl	H	Cl	s-Bu	CF ₃	H	Cl	s-Bu
Cl	H	Cl	t-Bu	CF ₃	H	Cl	t-Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH 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) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH 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

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

TABLE 3



; and Q is



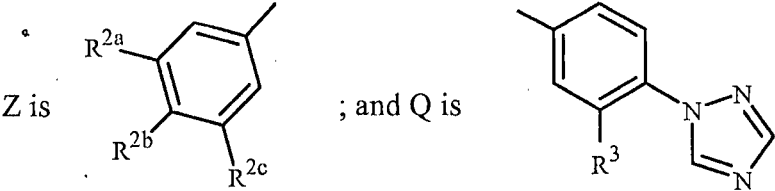
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	cyano	CF ₃	H	Cl	cyano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF 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	cyano	CF ₃	H	CF ₃	cyano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -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
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	cyano	Cl	Cl	Cl	cyano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	Cl	F	Cl	cyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	OCF ₃	H	Cl	cyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br

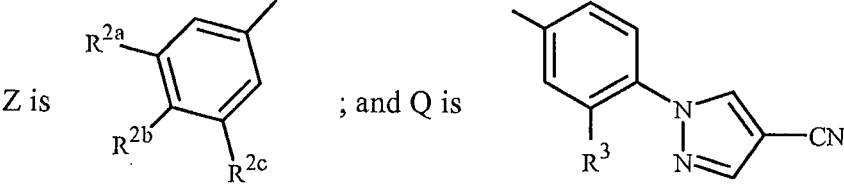
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

TABLE 4



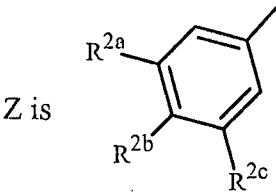
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	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 ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

TABLE 5

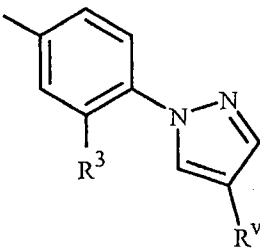


<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	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 ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

TABLE 6



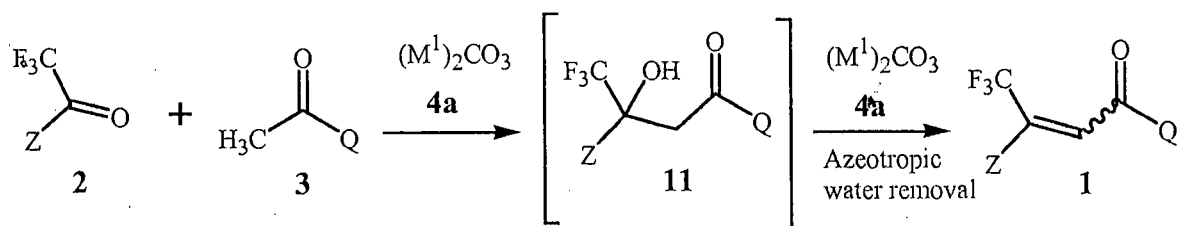
; and Q is



<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R^v</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R^v</u>	<u>R³</u>
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

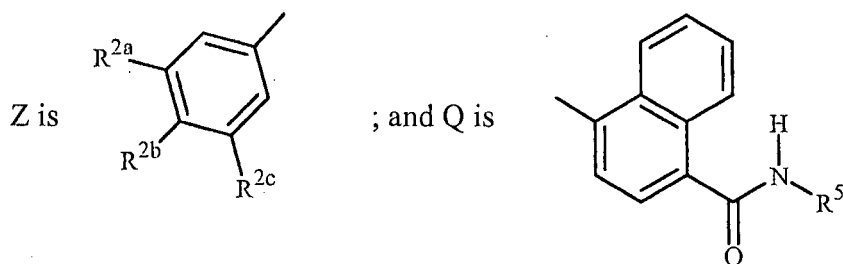
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^V	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^V	R^3
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	Me

Tables 7–9 relate to the method of Scheme 1a converting compounds of Formulae 2 and 3 to corresponding compounds of Formula 1. This transformation is believed to occur through the intermediacy of compounds of Formula 11.



- 5 In the example transformations embodied in Tables 7–9, M^1 is K (i.e. the base is potassium carbonate), and water is distilled as an azeotrope from a reaction mixture comprising acetonitrile as the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

TABLE 7



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	$CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2-i\text{-Pr}$
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	$CH_2C(=O)N(H)-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH_2C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$
Cl	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$	CF ₃	H	Cl	$CH(Me)C(=O)N(H)CH_2-i\text{-Pr}$

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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 - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr

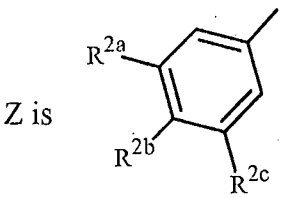
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF 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 - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF 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 ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH

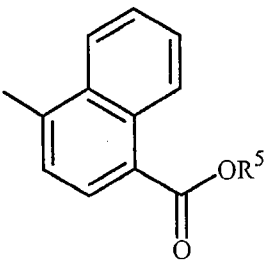
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

TABLE 8



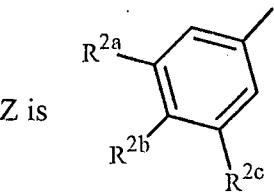
; and Q is



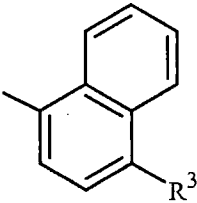
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

TABLE 9



; and Q is



<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
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) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃

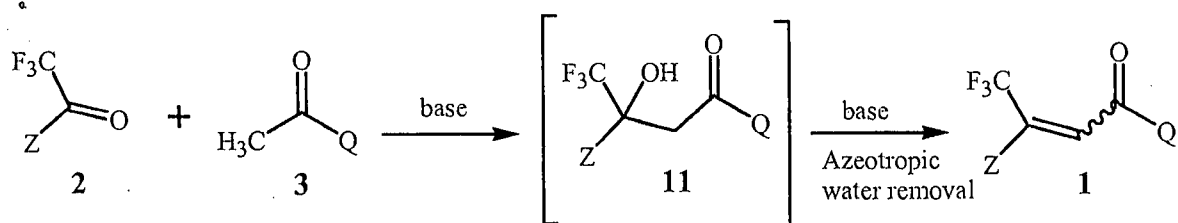
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	cyano	CF ₃	H	Cl	cyano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF 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	cyano	CF ₃	H	CF ₃	cyano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -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
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	Cl	Cl	Cl	cyano

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	Cl	F	Cl	cyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	OCF ₃	H	Cl	cyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me

79

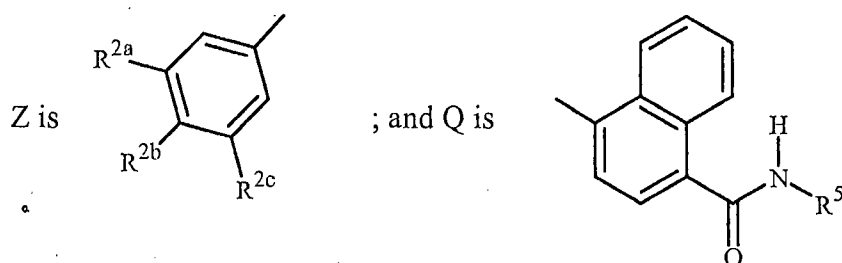
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

Tables 10–12 relate to the method of Scheme 1b converting compounds of Formulae 2 and 3 to corresponding compounds of Formula 1. This transformation is believed to occur through the intermediacy of compounds of Formula 11.



- 5 In the example transformations embodied in Tables 10–12, the base is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and water is distilled as an azeotrope from a reaction mixture comprising acetonitrile as the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

TABLE 10



10

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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 - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr

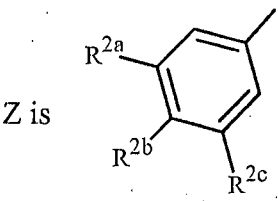
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF 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 ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH

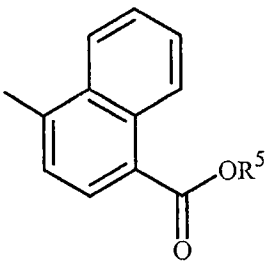
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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 ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

TABLE 11



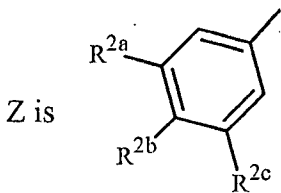
; and Q is



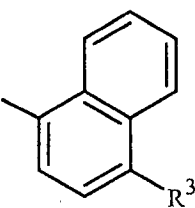
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

TABLE 12



; and Q is



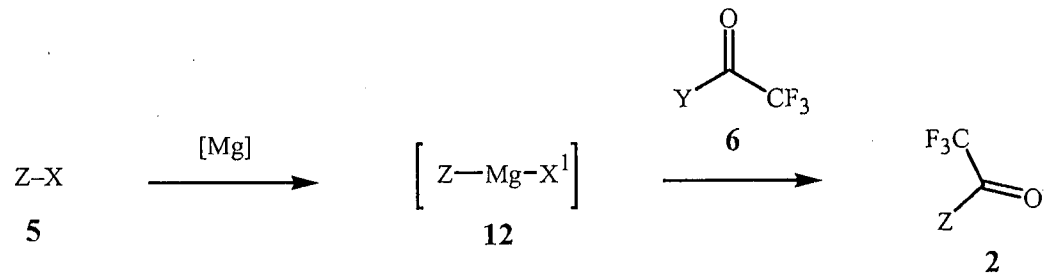
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃

<u>R2a</u>	<u>R2b</u>	<u>R2c</u>	<u>R3</u>	<u>R2a</u>	<u>R2b</u>	<u>R2c</u>	<u>R3</u>
Cl	H	Cl	nitro	CF3	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH2	CF3	H	Cl	NH2
Cl	H	Cl	cyano	CF3	H	Cl	cyano
Cl	H	Cl	Me	CF3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH2Cl	CF3	H	Cl	CH2Cl
Cl	H	Cl	CH2Br	CF3	H	Cl	CH2Br
Cl	H	Cl	CH2OH	CF3	H	Cl	CH2OH
Cl	H	Cl	CH2OC(O)Me	CF3	H	Cl	CH2OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO2H	CF3	H	Cl	CO2H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF3	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF3	H	CF3	Cl
Br	H	Br	Br	CF3	H	CF3	Br
Br	H	Br	I	CF3	H	CF3	I
Br	H	Br	OH	CF3	H	CF3	OH
Br	H	Br	OMe	CF3	H	CF3	OMe
Br	H	Br	OS(O)2CF3	CF3	H	CF3	OS(O)2CF3
Br	H	Br	nitro	CF3	H	CF3	nitro
Br	H	Br	NH2	CF3	H	CF3	NH2
Br	H	Br	cyano	CF3	H	CF3	cyano
Br	H	Br	Me	CF3	H	CF3	Me
Br	H	Br	CH2Cl	CF3	H	CF3	CH2Cl
Br	H	Br	CH2Br	CF3	H	CF3	CH2Br
Br	H	Br	CH2OH	CF3	H	CF3	CH2OH
Br	H	Br	CH2OC(O)Me	CF3	H	CF3	CH2OC(O)Me
Br	H	Br	CO2H	CF3	H	CF3	CO2H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF3	H	CF3	<i>n</i> -Pr
CF3	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF3	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF3	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF3	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF3	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF3	H	H	OS(O)2CF3	Cl	Cl	Cl	OS(O)2CF3
CF3	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF3	H	H	NH2	Cl	Cl	Cl	NH2
CF3	H	H	cyano	Cl	Cl	Cl	cyano

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	Cl	F	Cl	cyano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -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) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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	cyano	OCF ₃	H	Cl	cyano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

Tables 13–14 relate to the method of Scheme 2 converting compounds of Formula 5 to Grignard reagents, which are contacted with compounds of Formula 6 to prepare compounds of Formula 2. X¹ can be the same as or different than X, as explained in the description of the method of Scheme 2.

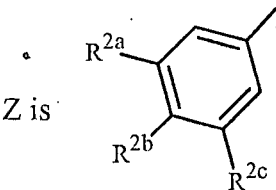


<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
CF ₃	H	Br	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OE _t
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe
CF ₃	H	H	I	OE _t
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Br	OMe
CF ₃	H	H	Br	OE _t
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OE _t
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	I	OMe
CF ₃	H	F	I	OE _t
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	CF ₃	I	OE _t
CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Br	OE _t
CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OE _t
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OE _t
Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	Cl	Cl	Br	OMe
Cl	Cl	Cl	Br	OE _t
Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
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>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH 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>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

TABLE 14



; and [Mg] is isopropylmagnesium chloride.

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
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>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

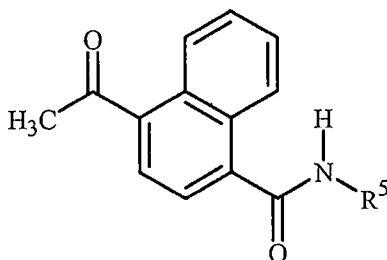
<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Br	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OEt
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe
CF ₃	H	H	I	OEt
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Br	OMe
CF ₃	H	H	Br	OEt
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OEt
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
CF ₃	H	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	I	OMe	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	I	OEt	Cl	Cl	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
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>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH 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>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

The following compounds of Formula 3 defined in Table 15 are of particular note as intermediates for preparing the corresponding compounds of Formula 1 as shown in Schemes 1, 1a and 1b by the procedures described herein together with methods known in the art.

TABLE 15



<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>
CH ₂ CH ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ SO ₂ (<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH ₂ Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ C(O)NH(Me)
CH(Me)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH(Me)OH	CH(Me)CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH ₂ C(Me) ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NMe ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NMe(Et)
CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CH(Me)CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Me)
CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Et)
CH ₂ C(O)N(H)Et	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>i</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CH(Me)C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S(<i>n</i> -Pr)	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SEt	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH ₂ -(2-Py)	CH ₂ CH ₂ S(O)(<i>n</i> -Pr)	CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ -(4-Thz)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃

BA9433

WO 2009/126668

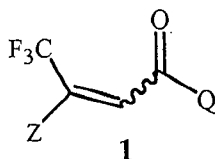
PCT/US2009/039832

95

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula 1

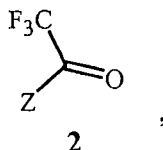


5 wherein

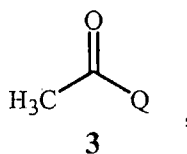
Z is optionally substituted phenyl; and

Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;

comprising distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2

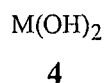


a compound of Formula 3



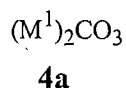
10

a base comprising at least one compound selected from the group consisting of
alkaline earth metal hydroxides of Formula 4



wherein M is Ca, Sr or Ba,

alkali metal carbonates of Formula 4a



15

wherein M¹ is Li, Na or K,

1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene,
and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.

2. The method of Claim 1 wherein the base comprises an alkaline earth metal hydroxide of Formula 4 and the mixture further comprises a polar aprotic solvent.

3. The method of Claim 2 wherein M is Ca.
4. The method of Claim 2 wherein the polar aprotic solvent comprises *N,N*-dimethylformamide.
5. The method of Claim 2 wherein the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water comprises *tert*-butyl methyl ether.
6. The method of Claim 1 wherein the base comprises an alkali metal carbonate of Formula 4a.
7. The method of Claim 6 wherein M¹ is K.
8. The method of Claim 1 wherein the base comprises 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or a mixture thereof.
9. The method of any one of Claims 6, 7 or 8 wherein the aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water comprises acetonitrile.
10. The method of Claim 1 wherein
 - Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R²;
 - Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted with up to four substituents independently selected from R³;
 - each R² is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN or -NO₂;
 - each R³ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ or -NO₂; or a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ and R⁷;

each R⁴ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

each R⁵ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁶;

each R⁶ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₈ dialkylamino, C₃-C₆ cycloalkylamino, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkoxycarbonyl, C₂-C₇ haloalkylaminocarbonyl, C₃-C₉ halodialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -CN or -NO₂; or Q¹;

each R⁷ is independently a phenyl ring or a pyridinyl ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from R⁸;

each R⁸ is independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, C₂-C₄ alkylcarbonyl, C₂-C₄ alkoxycarbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₇ dialkylaminocarbonyl, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN or -NO₂;

each Q¹ is independently a phenyl ring or a 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring, each ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ halocycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ and -C(=O)OR¹⁰;

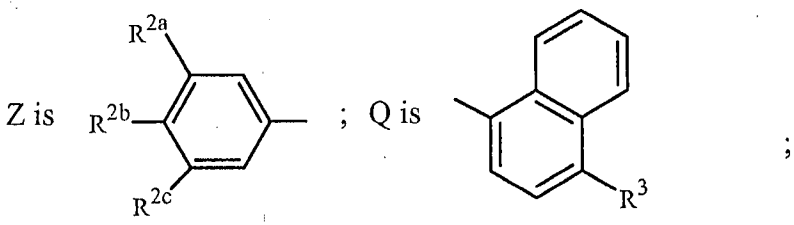
each R⁹ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl or C₂-C₇ alkoxycarbonyl;

each R¹⁰ is independently H; or C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl;

each R¹¹ is independently H; or C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ alkylcycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxycarbonyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl or C₁-C₆ haloalkylsulfonyl; and

each W is independently O or S.

11. The method of Claim 10 wherein



R^{2a} is halogen, C₁–C₂ haloalkyl or C₁–C₂ haloalkoxy;

R^{2b} is H, halogen or cyano;

R^{2c} is H, halogen or CF₃;

R³ is C(O)N(R⁴)R⁵ or C(O)OR^{5a};

R⁴ is H, C₂–C₇ alkylcarbonyl or C₂–C₇ alkoxy carbonyl; and

R⁵ is C₁–C₆ alkyl or C₁–C₆ haloalkyl, each substituted with one substituent independently selected from hydroxy, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₁–C₆ alkylsulfinyl, C₁–C₆ alkylsulfonyl, C₂–C₇ alkylaminocarbonyl, C₃–C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂–C₇ haloalkylaminocarbonyl and C₃–C₉ halodialkylaminocarbonyl; and

R^{5a} is C₁–C₆ alkyl, C₂–C₆ alkenyl or C₂–C₆ alkynyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, C₁–C₂ alkoxy and phenyl optionally substituted with up to 5 substituents selected from halogen and C₁–C₃ alkyl.

12. The method of Claim 1 wherein

Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R²; and

each R² is independently F, Cl, Br, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ fluoroalkyl, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ fluoroalkoxy, C₁–C₆ alkylthio or C₁–C₆ fluoroalkylthio;

further comprising preparing the compound of Formula 2 by

(1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of Formula 5



5

wherein X is Cl, Br or I,

by contacting the compound of Formula 5 with

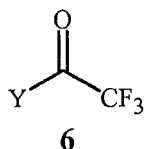
(a) magnesium metal, or

(b) an alkylmagnesium halide

99

in the presence of an ethereal solvent; and then

(2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6



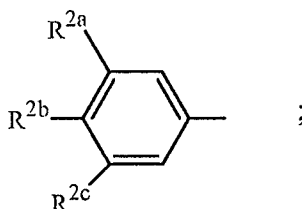
wherein

Y is OR¹¹ or NR¹²R¹³;

5 R¹¹ is C₁–C₅ alkyl; and

R¹² and R¹³ are independently C₁–C₂ alkyl; or R¹² and R¹³ are taken together as -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

13. The method of Claim 12 wherein Z is

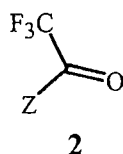


R^{2a} is F, Cl, Br, C₁–C₂ fluoroalkyl or C₁–C₂ fluoroalkoxy;

10 R^{2b} is H, F, Cl or Br; and

R^{2c} is H, F, Cl, Br or CF₃.

14. A method for preparing a compound of Formula 2



wherein

15 Z is phenyl optionally substituted with up to 5 substituents independently selected from R²; and

each R² is independently F, Cl, Br, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ fluoroalkyl, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ fluoroalkoxy, C₁–C₆ alkylthio or C₁–C₆ fluoroalkylthio;

comprising

20 (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from a compound of Formula 5



5

100

wherein X is I,

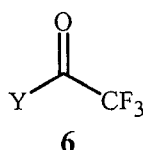
by contacting the compound of Formula 5 with

(a) magnesium metal, or

(b) an alkylmagnesium halide

5 in the presence of an ethereal solvent; and then

(2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6



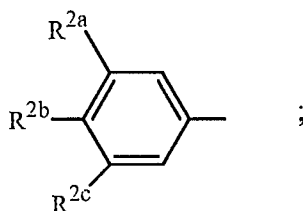
wherein

Y is OR¹¹ or NR¹²R¹³;

R¹¹ is C₁–C₅ alkyl; and

10 R¹² and R¹³ are independently C₁–C₂ alkyl; or R¹² and R¹³ are taken together as -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

15. The method of Claim 14 wherein Z is

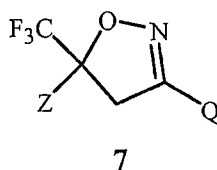


R^{2a} is F, Cl, Br, C₁–C₂ fluoroalkyl or C₁–C₂ fluoroalkoxy;

R^{2b} is H, F, Cl or Br; and

15 R^{2c} is H, F, Cl, Br or CF₃.

16. A method for preparing a compound of Formula 7



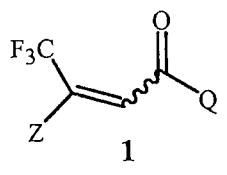
wherein

Z is optionally substituted phenyl; and

20 Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;

using a compound of Formula 1

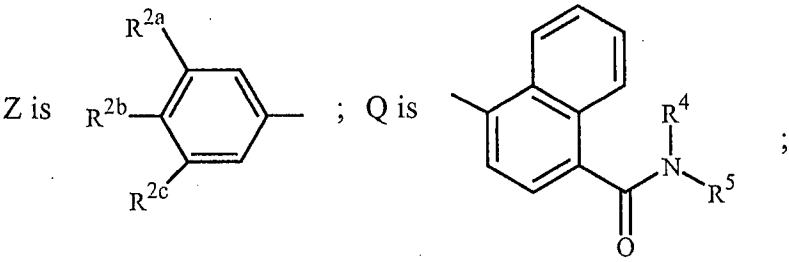
101



characterized by:

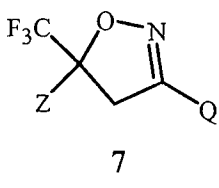
preparing said compound of Formula 1 by the method of Claim 1.

17. The method of Claim 16 wherein



- 5 R^{2a} is halogen, C₁–C₂ haloalkyl or C₁–C₂ haloalkoxy;
- R^{2b} is H, halogen or cyano;
- R^{2c} is H, halogen or CF₃;
- R⁴ is H, C₂–C₇ alkylcarbonyl or C₂–C₇ alkoxy carbonyl; and
- 10 R⁵ is C₁–C₆ alkyl or C₁–C₆ haloalkyl, each substituted with one substituent independently selected from hydroxy, C₁–C₆ alkoxy, C₁–C₆ alkylthio, C₁–C₆ alkylsulfinyl, C₁–C₆ alkylsulfonyl, C₂–C₇ alkylaminocarbonyl, C₃–C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂–C₇ haloalkylaminocarbonyl and C₃–C₉ halodialkylaminocarbonyl.

18. A method for preparing a compound of Formula 7

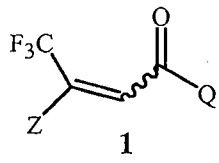


15

wherein

- Z is optionally substituted phenyl; and
- Q is phenyl or 1-naphthalenyl, each optionally substituted;

using a compound of Formula 1

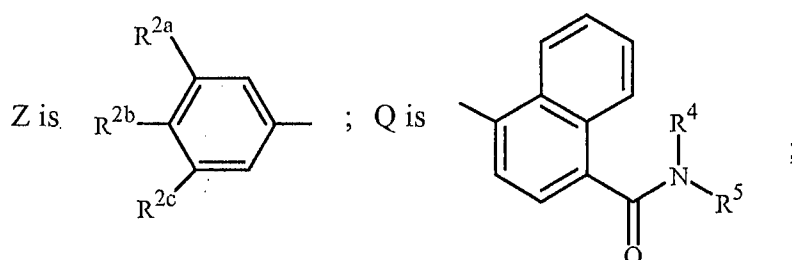


20

characterized by:

using as said compound of Formula 1 a compound of Formula 1 prepared by the method of Claim 1.

19. The method of Claim 18 wherein



5 R^{2a} is halogen, C_1 - C_2 haloalkyl or C_1 - C_2 haloalkoxy;

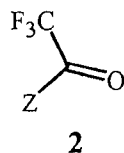
R^{2b} is H, halogen or cyano;

R^{2c} is H, halogen or CF_3 ;

R^4 is H, C_2 - C_7 alkylcarbonyl or C_2 - C_7 alkoxy carbonyl; and

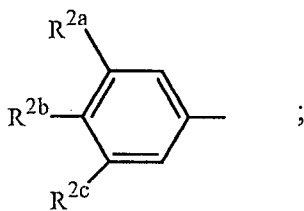
10 R^5 is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, each substituted with one substituent independently selected from hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2 - C_7 haloalkylaminocarbonyl and C_3 - C_9 halodialkylaminocarbonyl.

20. A compound of Formula 2



15 wherein

Z is



R^{2a} is CF_3 ; R^{2b} is H or halogen; and R^{2c} is halogen.

21. A compound of Claim 20 selected from the group consisting of

1-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)]-2,2,2-trifluoroethanone; and

20 1-[3-bromo-5-(trifluoromethyl)]-2,2,2-trifluoroethanone.

22. . A compound which is 1-chloro-3-iodo-5-(trifluoromethyl)benzene.

METODO PARA PREPARAR CHALCONAS DE 3-TRIFLUOROMETILO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

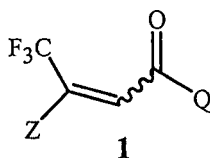
La presente invención se relaciona con un método para
5 preparar chalconas de 3-trifluorometilo e intermedios de
trifluoroacetilo. La presente invención también se relaciona
con compuestos novedosos de trifluoroacetilo y halo útiles
como materias primas e intermedios para el método mencionado
anteriormente.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

15



en donde

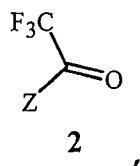
20

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

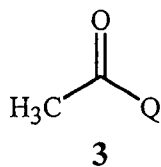
Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está
opcionalmente sustituido;

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

2



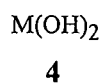
5 un compuesto de la fórmula 3 .



10

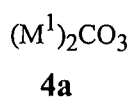
una base que comprende por lo menos un compuesto
seleccionado del grupo que consiste de
hidróxidos de metales alcalinotérreos de la Fórmula 4

15



en donde M es Ca, Sr o Ba,
carbonatos de metales alcalinos de la Fórmula 4a

20



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

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

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

5 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

Z-X

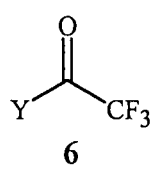
5

15 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

20 en presencia de un solvente etéreo; y después (2) poner en contacto la mezcla de reacción con un compuesto de la Fórmula 6



5 en donde

Y es OR¹¹ o NR¹²R¹³;

R¹¹ es alquilo de C₁-C₅; y

R¹² y R¹³ son independientemente alquilo de C₁-C₂; o

R¹² y R¹³ se toman juntos como -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

10 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 R²; y cada R² es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆, fluoroalquilo de C₁-C₆, alcoxí de C₁-C₆, fluoroalcoxí de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ o fluoroalquiltio de C₁-C₆; el método comprende

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

20



5

en donde X es I,

al poner en contacto el compuesto de la
Fórmula 5 con

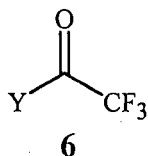
(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

5 en presencia de un solvente etéreo; y
después

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

10



en donde

15

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

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

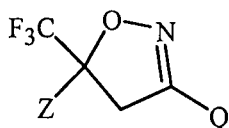
R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo de
 C_1-C_2 ; o R^{12} y R^{13} se toman juntos como -
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

20

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
25 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

5



7

en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

10 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

15 (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
20 materias primas para los métodos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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
5 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"
15 incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y
20 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.

- 5 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 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$. El término "halodialquilamino" indica
5 dialquilamino, en donde por lo menos uno de los componentes amino se sustituye con por lo menos un halógeno. Los ejemplos de "halodialquilamino" incluyen $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ y $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$.

"Alquilcarbonilo" indica porciones alquilo de cadena recta o ramificada enlazadas a una porción $\text{C}(=\text{O})$. Algunos ejemplos de
10 "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$. Algunos ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxycarbonilo.

En la presente descripción y reivindicaciones, los
15 radicales " SO_2 " y " $\text{S}(\text{O})_2$ " se refieren a sulfonilo, " $-\text{CN}$ " se refiere a ciano, " $-\text{NO}_2$ " se refiere a nitro y " $-\text{OH}$ " se refiere a hidroxilo.

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
20 son números de 1 a 9. Por ejemplo, alquilsulfonilo de C_1-C_4 indica de metilsulfonilo a butilsulfonilo, que incluye posibles isómeros. Alcoxycarbonilo de C_2 indica $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$; alcoxycarbonilo de C_3 indica $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; y alcoxycarbonilo de C_4 incluye $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$.

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.

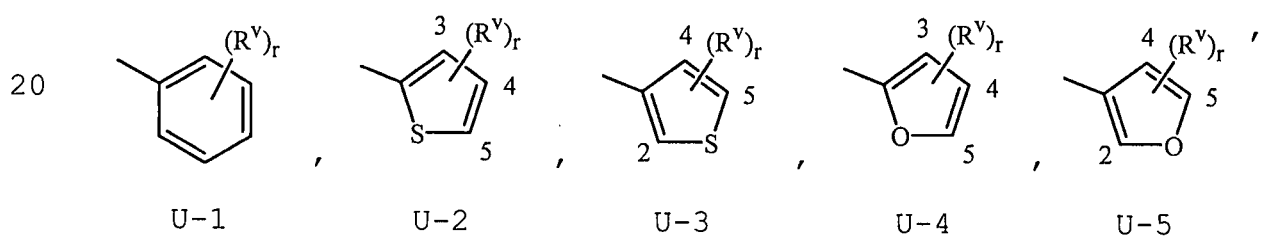
El término "opcionalmente sustituido", en relación con fenilo o 1-naftalenilo en las definiciones de Z y Q , se refiere

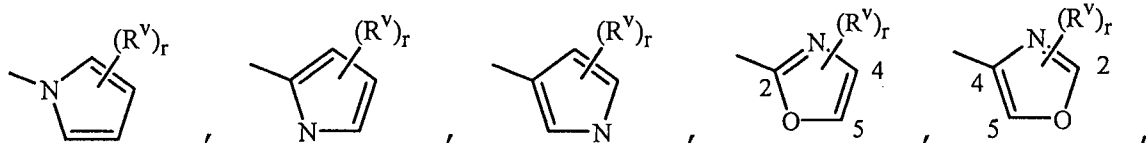
a grupos que son no substituidos o que tienen por lo menos un sustituyente que no es hidrógeno. Como Z y Q se encuentran en la periferia de las porciones de las moléculas que experimentan la reacción en los métodos presentes, una amplia variedad tanto
5 de cantidades como de tipos de sustituyentes es 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
10 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
15 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
20 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-6

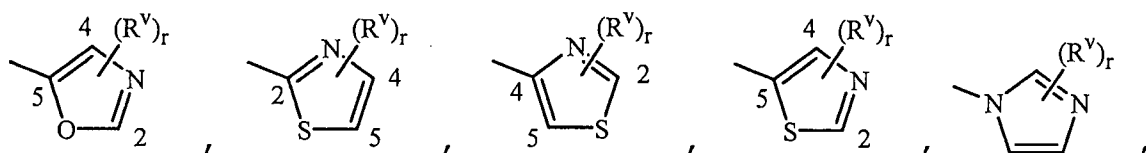
U-7

U-8

U-9

U-10

5



U-11

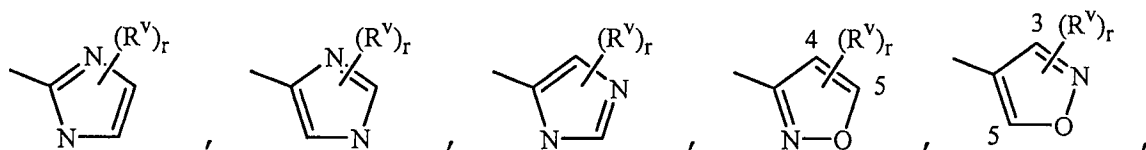
U-12

U-13

U-14

U-15

10



U-16

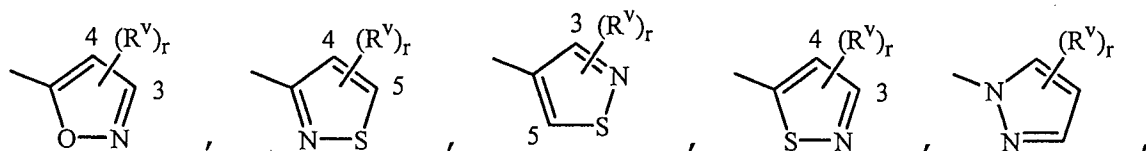
U-17

U-18

U-19

U-20

15



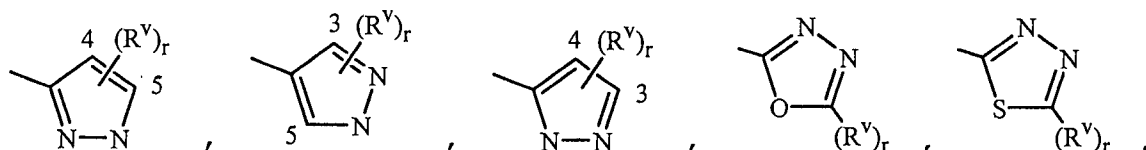
U-21

U-22

U-23

U-24

U-25



U-26

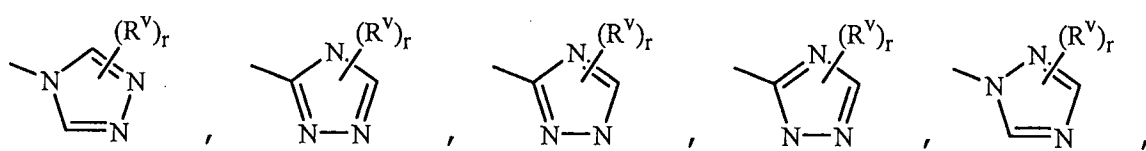
U-27

U-28

U-29

U-30

20



U-31

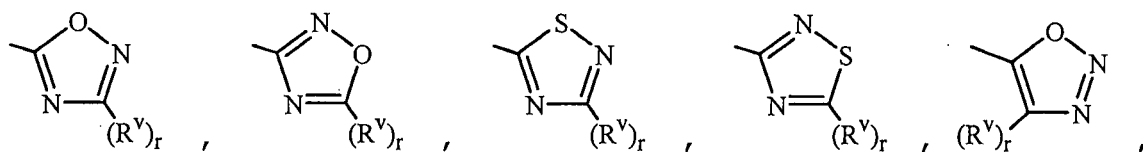
U-32

U-33

U-34

U-35

25



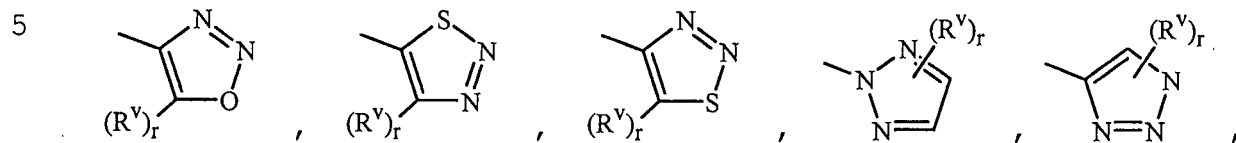
U-36

U-37

U-38

U-39

U-40



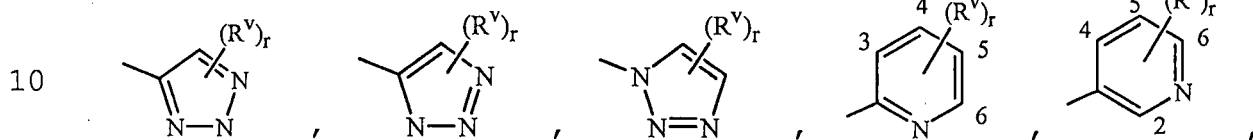
U-41

U-42

U-43

U-44

U-45



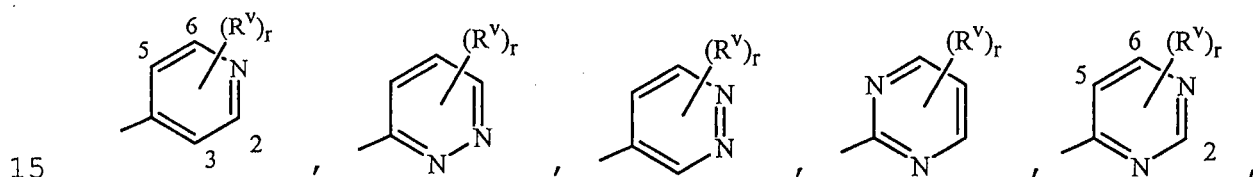
U-46

U-47

U-48

U-49

U-50



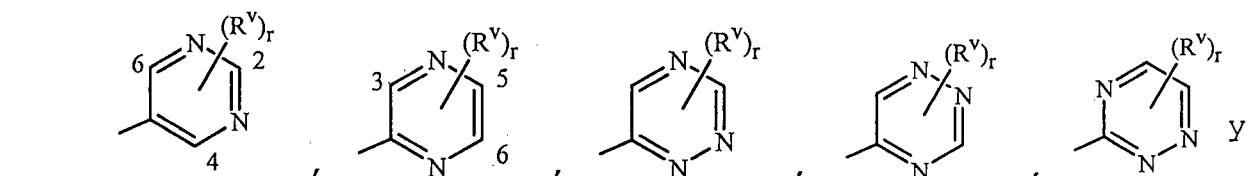
U-51

U-52

U-53

U-54

U-55



U-56

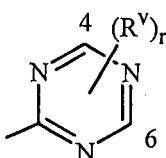
U-57

U-58

U-59

U-60

20



U-61

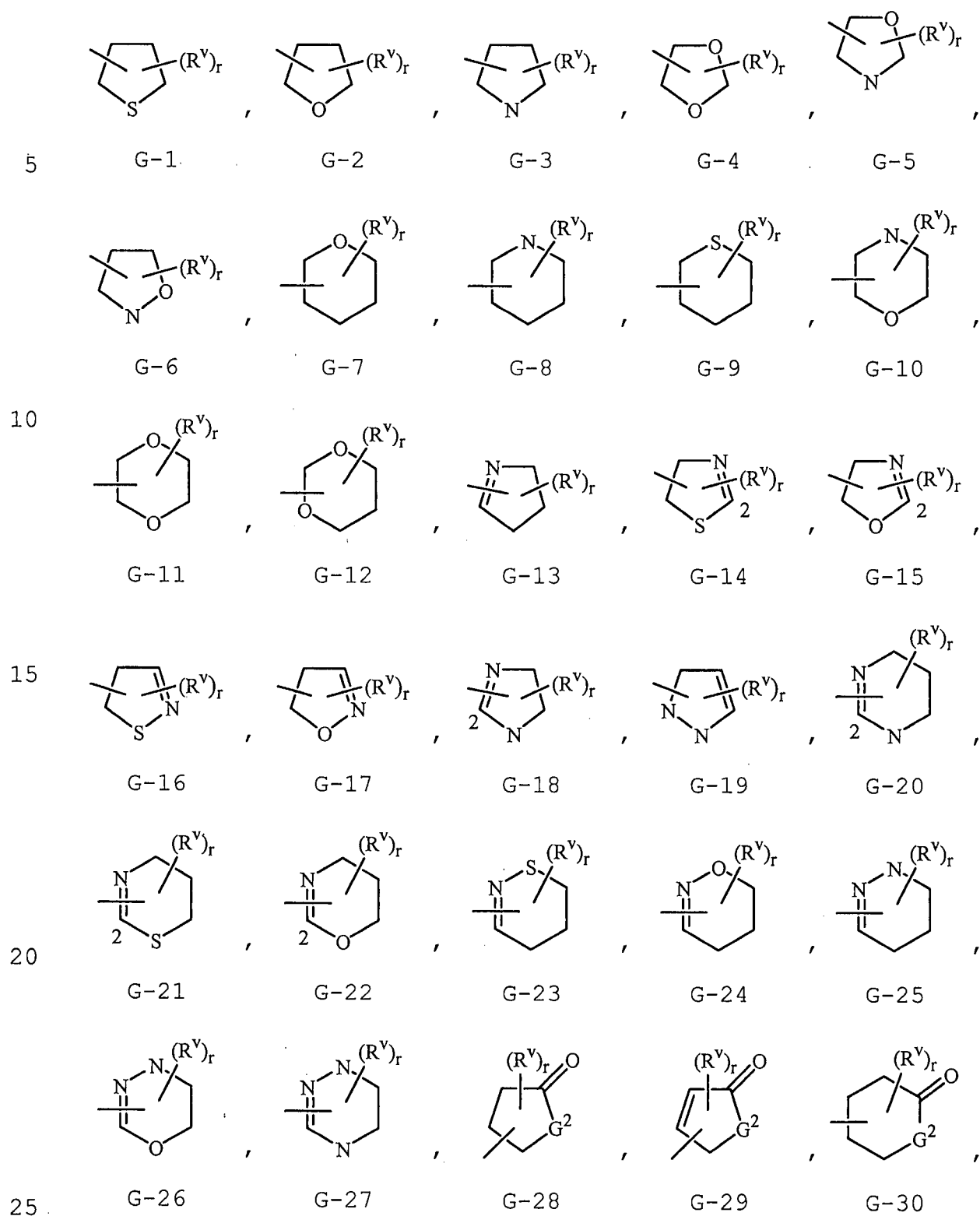
25

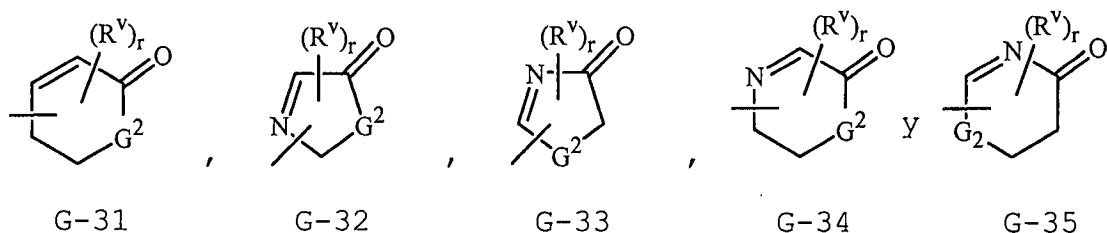
Nótese que cuando R^3 o Q^1 es un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes, tal como se define en la Modalidad 2 para R^3 o Q^1 , uno o dos miembros del anillo de carbono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





5

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

10 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

15 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).

20

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.

25 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.

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

10 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.

15 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.

20 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
25 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 R³;

cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquinilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ o -NO₂; 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 C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆,
5 cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de
10 C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;
cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-
15 C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcoxicarbonilo de C₂-C₇;
cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-
20 C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo
25 de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆,

- alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₈, cicloalquilamino de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxycarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, -OH, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q¹;
- 10 cada R⁷ es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;
- 15 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;
- 20
- 25

- 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 , alquilocicloalquilo 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 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7 ;

5 cada R^{11} es independientemente H; o alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 , cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcoxycarbonilo 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.

10 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 .

15 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 .

20 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 .

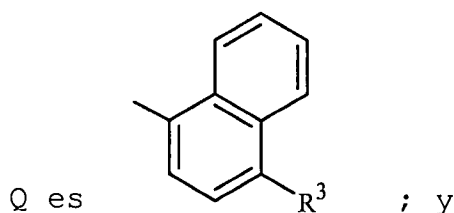
5 Modalidad 2E. El método de conformidad con la Modalidad 2, en donde cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 .

10 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 .

15 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

20



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

25

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 .

5 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 $C(O)OR^{5a}$;

10 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 hidroxí, alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 ,
15 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

20 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
25 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.

5 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

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

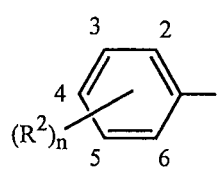
Modalidad 2O. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 2K a 2L, en donde

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

Modalidad 3. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1 a 20, en donde

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

20



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

5 cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxí de C_1-C_6 , haloalcoxí 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 $-NO_2$.

10 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.

15 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 , alcoxí de C_1-C_6 , fluoroalcoxí 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 $-CN$.

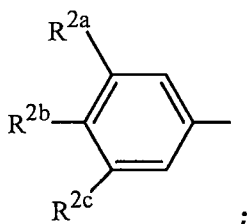
20 Modalidad 3D. El método de conformidad con la Modalidad 3C, en donde cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1-C_6 .

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

25 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

5



10

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.

15

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.

20

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.

5 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.

10 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

15 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 20 y 3 a 3Q que también se

20 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.

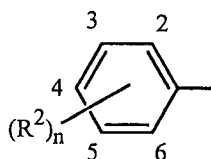
5 Modalidad 4E. El método de conformidad con la Modalidad 4 ó 4A, en donde X es Cl.

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

10 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

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



20

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
25 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 .

5 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.

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

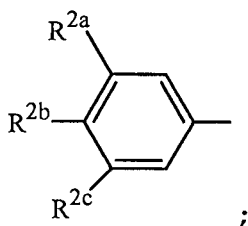
Modalidad 4P. El método de conformidad con la Modalidad 4O, en donde por lo menos un R^2 es CF_3 .

15 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

20



25

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 .

5 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 .

10 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.

15 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.

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

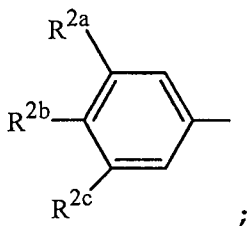
Modalidad 4ZB. El método de conformidad con la Modalidad 4Z, en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

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

5



10

R^{2a} es CF₃; 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.

15

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:

20

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.

5 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).

10 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.

15 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.

20 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).

5 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.

10 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.

15 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.

20 Modalidad 6H. El método de conformidad con la Modalidad 1C o 1G, en donde la relación molar del 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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.

25 Modalidad 6I. El método de conformidad con la Modalidad 6H, en donde la relación molar del 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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.

5 Modalidad 6J. El método de conformidad con cualquiera de las Modalidades 1C, 1G, 6H o 6I, en donde la relación molar del 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo-[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.

10 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.

20 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.

25

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.

5 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.

10 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.

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

20 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.
- 5 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.
- 10 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
- 15 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
- 20 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

5 Modalidad 10G. El método de conformidad con la Modalidad 10F, en donde el haluro de alquilmagnesio es un haluro de alquilmagnesio de C₁-C₄.

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

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

15 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.

20 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.

25 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.

5 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.

10 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, tetrahydrofurano y 1,2-dimetoxietano.

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

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

20 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
25 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.

5 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
10 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
15 de las Fórmulas 1, 2 y 7 mediante estos métodos.

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

20 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 C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆,
5 cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de
10 C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;
cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-
15 C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcoxicarbonilo de C₂-C₇;
cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-
20 C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo
25 de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆,

- alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₈, cicloalquilamino de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxycarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, -OH, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q¹;
- 10 cada R⁷ es independientemente un anillo fenilo o un anillo piridinilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;
- 15 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;
- 20
- 25

5 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 , alcoxí de C_1-C_6 , haloalcoxí 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 $-C(=O)OR^{10}$;
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 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 , cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxycarbonilo de C_2-C_7 ;
15 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 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7 ;
20

5 cada R^{11} es independientemente H; o alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 , cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcoxycarbonilo 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.

10 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.

15 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 .

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

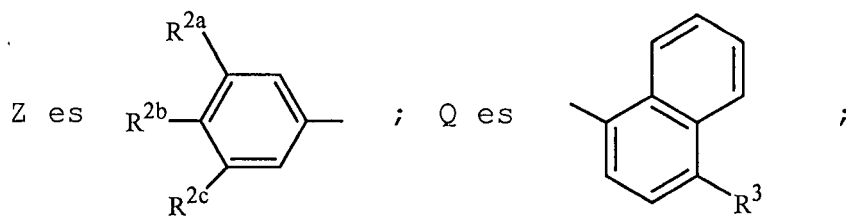
25 cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1-C_6 ;
cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(W)N(R^4)R^5$, -

5 C(W)OR⁵ 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 C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -CN, -C(W)N(R⁴)R⁵ y -C(O)OR⁵;

10 cada R⁴ es independientemente H o alquilo de C₁-C₆; cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

15 cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alcoxicarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ o -CN; o Q¹; y cada Q¹ es independientemente un anillo piridinilo opcionalmente sustituido con hasta 4 halógenos.

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



5 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 $C(O)OR^{5a}$;

10 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 hidroxilo, 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

20 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

25

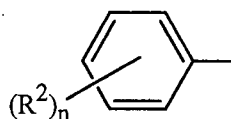
sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C₁-C₃.

Modalidad A6. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R³ es C(O)N(R⁴)R⁵.

5 Modalidad A7. El método de conformidad con la Modalidad A5, en donde R³ 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

15 Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R² (es decir,



20

en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

cada R² es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆, fluoroalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, fluoroalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ o fluoroalquiltio de C₁-C₆;

25

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
5 derivado de un compuesto de la Fórmula 5



5

10 en donde X es Cl, Br o I,
al poner en contacto el compuesto de la
Fórmula 5 con

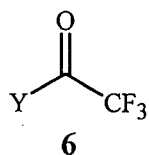
(a) metal magnesio, o

(b) un haluro de alquilmagnesio

15 en presencia de un solvente etéreo; y
después

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

20



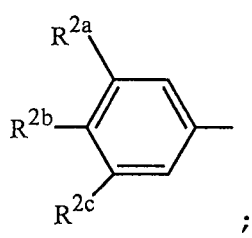
en donde

25

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

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
 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

5 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
10 B o B1, en donde Z es



15 ;

 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
20 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
25 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

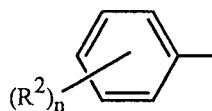
5

Fórmula 6, en donde

X es I;

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

10



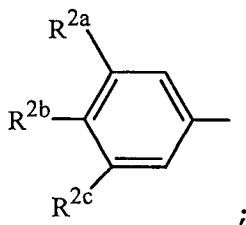
en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5); y

15

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

20



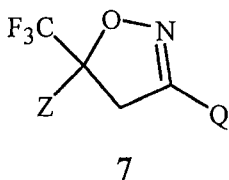
25

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 .

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

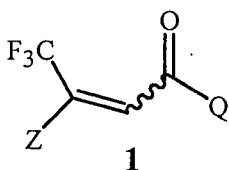


en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido; y

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

con el uso de un compuesto de la Fórmula 1

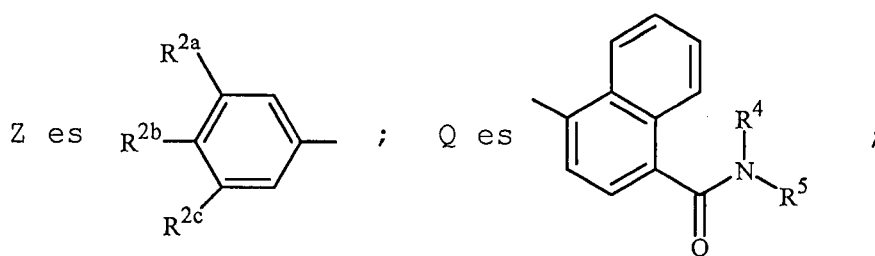


caracterizado por: la preparación del compuesto
de la Fórmula 1 mediante el método que se
describe en la Breve descripción de la invención
25 para preparar el compuesto de la Fórmula 1; el

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



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 ;

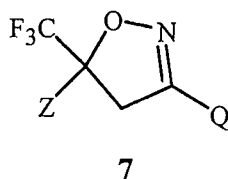
R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7 ; y

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 hidroxí,

alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆,
alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-
C₆, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇,
dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉,
5 haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇ y
halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉.

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

10

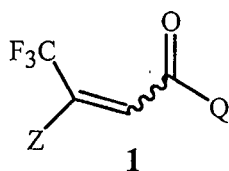


en donde

15

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

20



25

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

5

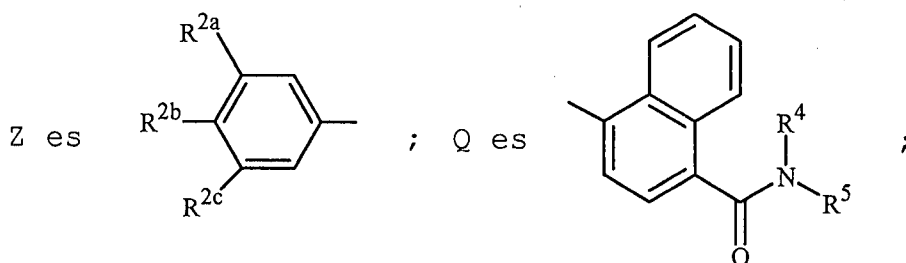
mediante el método que se describe en la Breve descripción de la invención para preparar el compuesto de la Fórmula 1; el método comprende destilar agua de la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2, el compuesto de la Fórmula 3, la base y el solvente aprótico con la capacidad de formar un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

10

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.

15

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



20

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C₁-C₂ o haloalcoxi de C₁-C₂;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF₃;

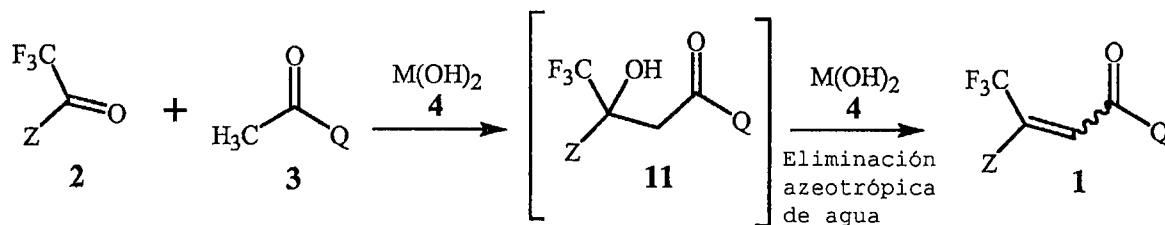
25

R⁴ es H, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcóxicarbonilo de C₂-C₇; y

5 R⁵ es alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆,
cada uno está sustituido con un sustituyente
seleccionado independientemente de hidroxí,
alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆,
alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-
C₆, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇,
dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉,
haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇ y
halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉.

10 En los siguientes Esquemas 1-10, las definiciones de Z,
Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 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
15 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, 7d, 7e y 7f son subgrupos de la
Fórmula 7. La Fórmula 13a es un subgrupo de la Fórmula 13.

20 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
25 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.

- 5 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.
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
5 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
10 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.

15 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,
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 100 °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
25 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 ^1H 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 recrystalizar 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.

5 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.

10 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

15 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

20 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.

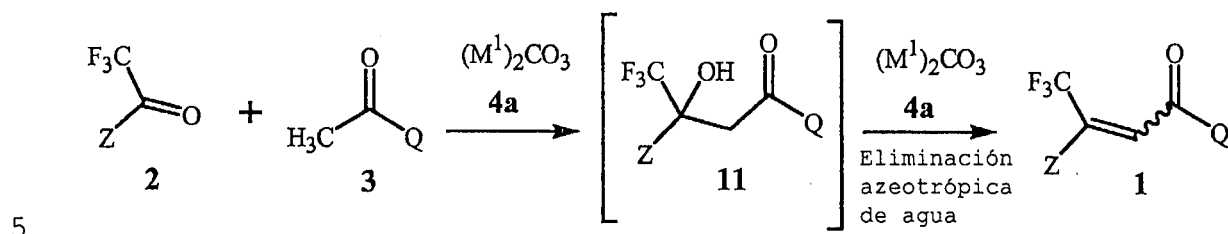
El método del Esquema 1 proporciona, típicamente, el compuesto de la Fórmula 1 como una mezcla de los isómeros geométricos *E* y *Z* (que se indican con una línea ondulada en la Fórmula 1), en donde puede predominar un isómero. Los métodos
5 de purificación, tales como la recristalización, proporcionan, 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

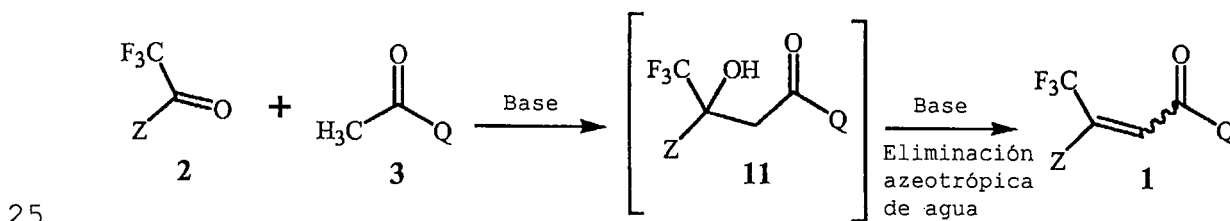
La reacción del método del Esquema 1a se puede realizar con una amplia variedad de temperaturas. La temperatura de reacción es, típicamente, por lo menos aproximadamente 65 °C. Aunque la reacción continúa a temperaturas más bajas, las velocidades son más lentas y los azeótropos de solvente aprótico-agua 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-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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.

20

Esquema 1b



en donde la base es 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, el 1,8-diazabicyclo[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-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno como el 1,8-diazabicyclo[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-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, el 1,8-diazabicyclo[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-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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.

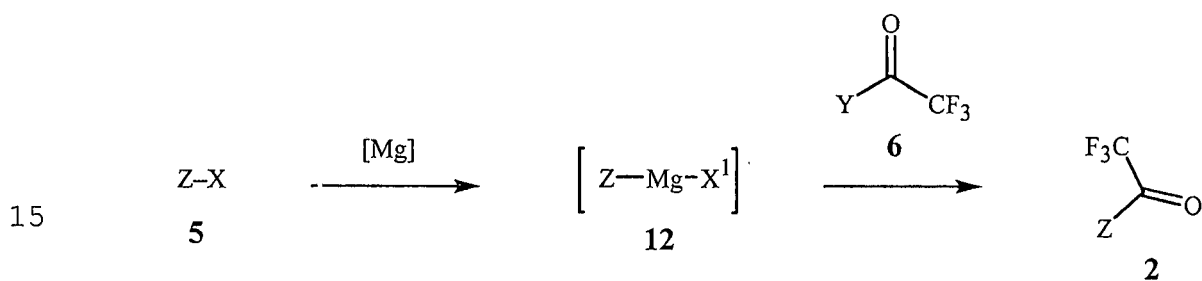
Con respecto a los métodos de los Esquemas 1, 1a y 1b y el método alternativo descrito anteriormente para preparar compuestos de la Fórmula 1, en sus definiciones más amplias, Z en las fórmulas 1 y 2 es fenilo opcionalmente sustituido y Q en las fórmulas 1 y 3 es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está 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.

10

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

10 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. 15 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 C₁-C₄. Es de 20 interés el haluro de alquilmagnesio por ser un haluro de isopropilmagnesio, particularmente, cloruro de isopropilmagnesio. En esta modalidad del presente método, X¹ en el Esquema 2 representa una mezcla de aniones proporcionados por X en el compuesto de la Fórmula 5 y por 25 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 hemiacetal (del subproducto de alcohol formado del compuesto de la Fórmula 6 cuando Y es OR¹¹). 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 alcohol 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
5 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,
10 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.

15 El método del Esquema 2 es particularmente útil cuando X es I (es decir, yodo), debido a que esto 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
20 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
25 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),
5 lo cual es especialmente útil para formar compuestos insecticidas de 4,5-dihidroisoxazol.

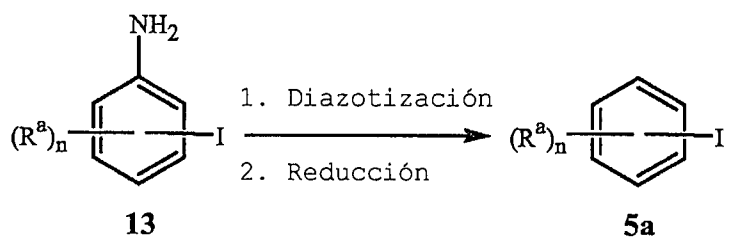
Es importante el método del Esquema 2, en donde X es I y Z es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 5 con relación a X con sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y CF₃, particularmente, en donde un sustituyente es CF₃
10 y el otro sustituyente es CF₃, Cl o Br, más particularmente, en donde un sustituyente es CF₃ y el otro sustituyente es Cl o Br y, con la máxima particularidad, en donde un sustituyente es CF₃ y el otro sustituyente es Cl.

15 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
20 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

5



10 en donde R^a son sustituyentes como R², 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.

15 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.

20 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

25 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



en donde R^a son sustituyentes como R², tal como se define en la Modalidad 3H.

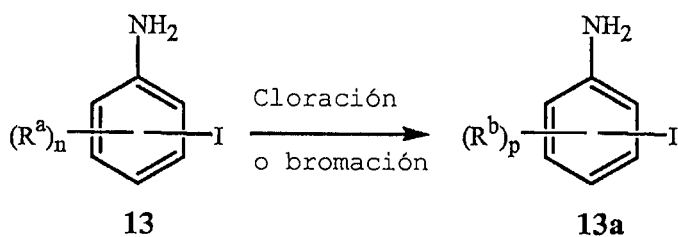
En el presente método, un compuesto de la Fórmula 14 está en contacto con un reactivo de yodación, tal como monocloruro de yodo, en un solvente adecuado, como agua o ácido acético. Opcionalmente, se puede incluir ácido clorhídrico en la mezcla de reacción para incrementar la solubilidad del compuesto 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

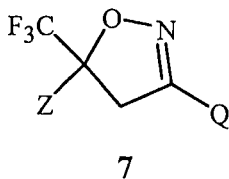
5



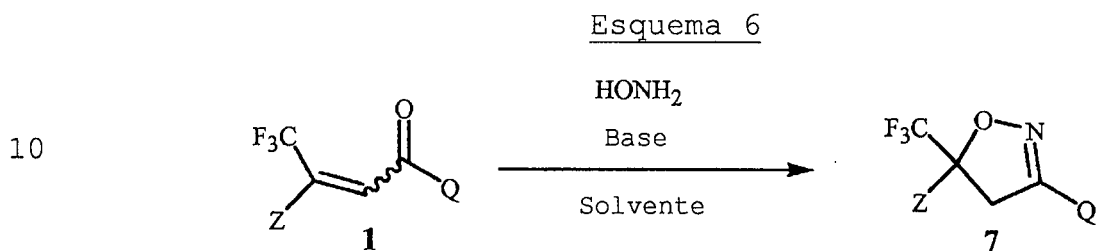
10 en donde R^a son sustituyentes como R^2 , tal como se define en la Modalidad 3H; por lo menos un R^b es Cl (de cloración) o Br (de bromación) y las otras instancias de R^b son sustituyentes de R^a de la Fórmula 13; y $p = n +$ cantidad de átomos de cloro o bromo de la cloración o bromación, respectivamente.

15 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
20 son útiles para preparar compuestos de la Fórmula 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.



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
5 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
10 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.

15 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
20 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,
25 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*-diisopropiletetilamina. 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 alcohol inferior, frecuentemente, el alcohol 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.

10 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, 15 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 20 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 25 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.

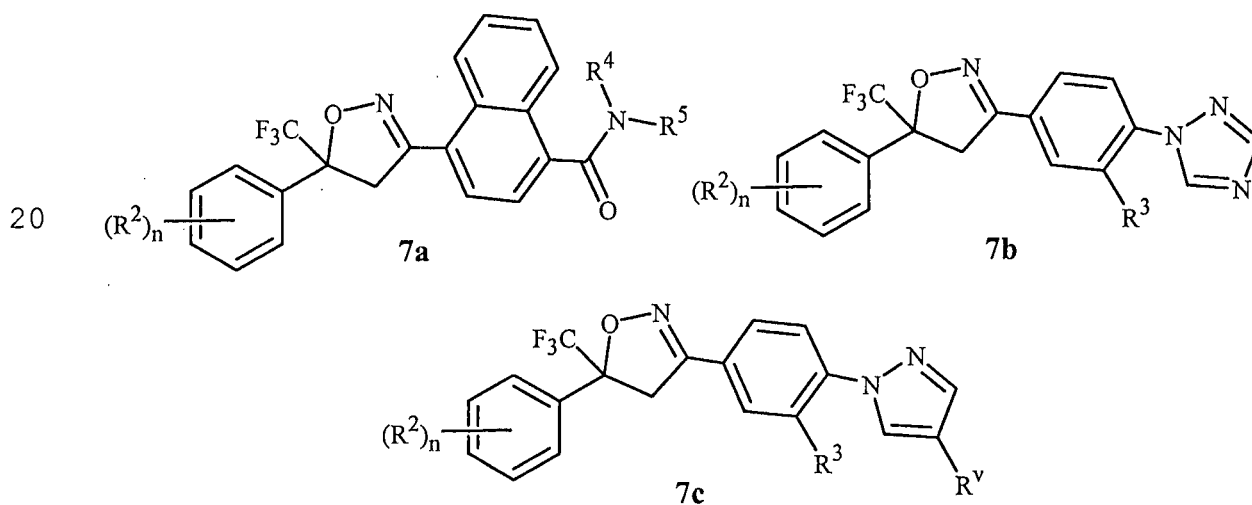
Otros solventes hidroxílicos polares, tales como alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol), también son particularmente útiles como cosolventes, debido a que, al igual que el agua, disuelven fácilmente las sales ácidas minerales de hidroxilamina y los hidróxidos de metal alcalino. Los alcoholes 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 alcohol 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 solventes; por ejemplo, 5 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 10 Fórmula 7 se aísla mediante los métodos usuales conocidos para aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen extracción y cristalización.

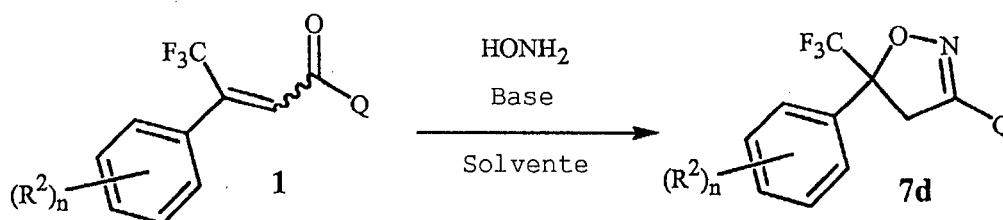
Los compuestos de las Fórmulas 7a, 7b y 7c son subgrupos de los compuestos de la Fórmula 7 particularmente 15 importantes como insecticidas.



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.

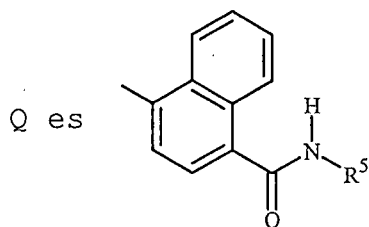
Por lo tanto, para la preparación de los compuestos de las Fórmulas **7a**, **7b** y **7c** son especialmente importantes las modalidades del método del Esquema 6 que se indican en el Esquema 7, en donde el compuesto de la Fórmula **1** se prepara mediante el método del Esquema 1.

10

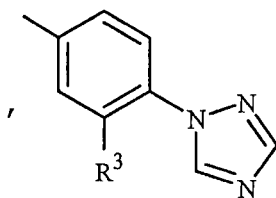
Esquema 7

15

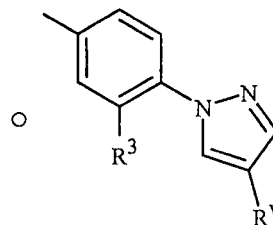
en donde



(es decir,
Fórmula **7a**)



(es decir,
Fórmula **7b**)



(es decir,
Fórmula **7c**)

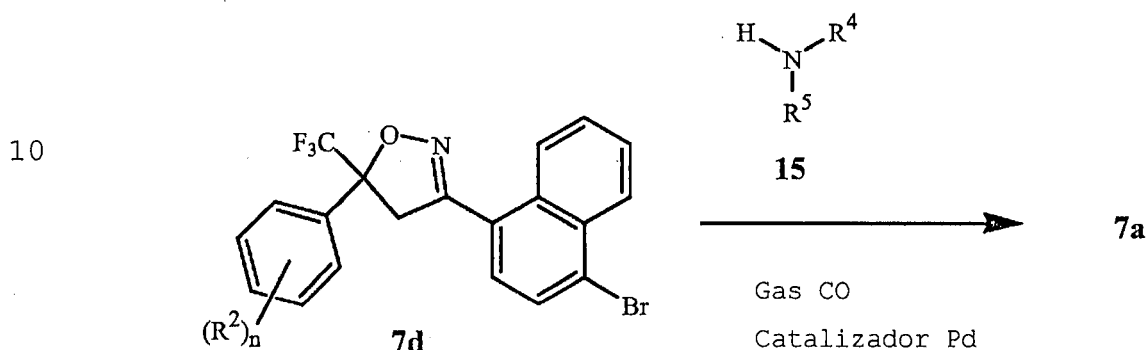
20

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

25

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



15 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 PdCl₂(PPh₃)₂ (dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), Pd(PPh₃)₄

20

25

(tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), $\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$
(acetilacetonato de paladio(II)), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$
(tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y $[1,1'$ -
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

- 5 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, 10 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 15 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 20 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**.

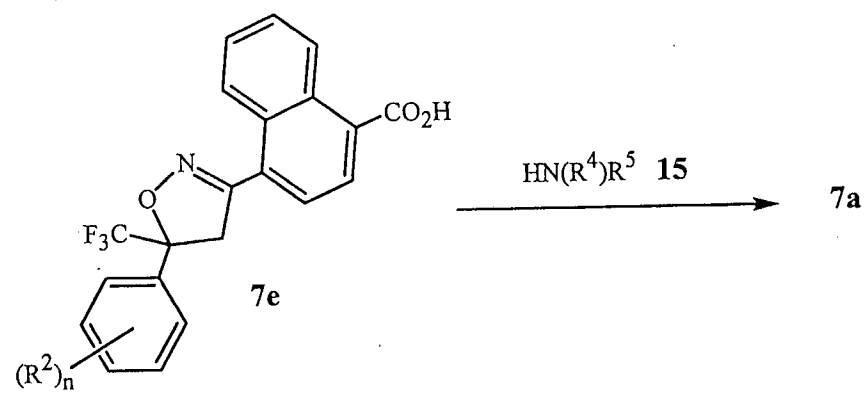
Los compuestos de la Fórmula **7d** se pueden preparar mediante el método del Esquema 6 de compuestos de la Fórmula

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

10



15

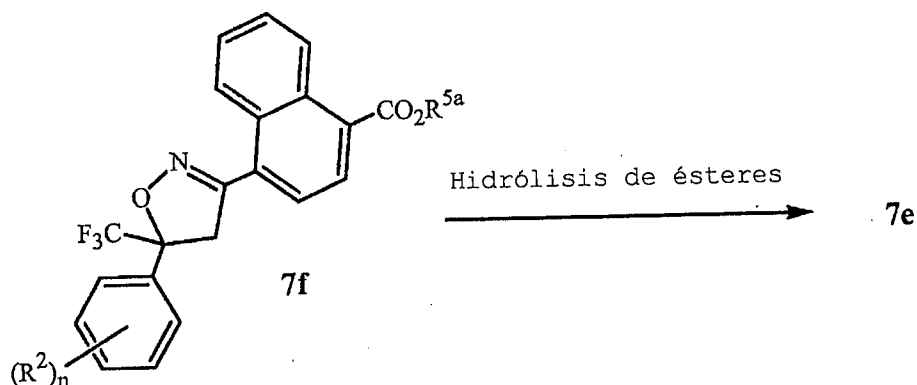
Esta reacción se realiza, generalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico o diimidazol de carbonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, 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

10

15



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.

5 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
10 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
15 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
20 manera. Los espectros de ¹H RMN se reportan en ppm menores que el tetrametilsilano; "s" significa singulete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuádruplete, "m" significa multiplete, "dd" significa doblete

de dobletes, "dt" significa doblete de tripletes y "br" significa amplio.

Ejemplo 1

5 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
15 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
20 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*-
25 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).

Etapas 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
5 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
10 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.

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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).

20 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

5

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 removi6 mediante el drenaje gradual de la trampa del decantador hasta que la temperatura de mezcla fue 85 °C. Para mantener esta temperatura se agreg6 el éter metílico de *tert*-butilo necesario para compensar la pérdida de solvente del aparato. El tiempo total desde que se empez6 a calentar la mezcla de reacción hasta detener la destilación, sin incluir el período de suspensión durante la noche, fue aproximadamente

10

15

20

25

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 (CDCl₃) 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 recrystalización de metanol). Los siguientes espectros fueron del producto recrystalizado 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 ($\frac{1}{2}$ ABq, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 ($\frac{1}{2}$ 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 ¹H NMR del isómero principal se registró de la siguiente manera.

¹H NMR (CDCl₃) 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

15 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).

^1H 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

5 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)
10 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
15 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
20 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.

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

25 Ejemplo 6

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

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.

¹H NMR (CDCl₃) 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

5 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
10 90 °C durante 8,5 horas. Después de enfriar el solvente hasta 25 °C, se removi6 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,
15 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 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).

20 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
25 (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
5 removi6 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
10 vacío (aproximadamente 16-33 kPa a 50 °C) para proporcionar un
producto titulado como un sólido blancuzco (37 g, 75 % de
rendimiento) que se funde a 169-169 °C.

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

15 ¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): 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).

20 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-
25 (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 removi6 al drenar el decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanz6 aproximadamente 85 °C. Para mantener esta temperatura se agreg6 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 agreg6 a la mezcla de éter metílico de *tert*-butilo (50 ml) y 1 N ácido cl6rhídrico (100 ml). La fase orgánica se separ6 y se agreg6 heptano (60 ml) gota a gota. La mezcla se filtr6 para proporcionar un producto titulado en forma de una mezcla de is6meros 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.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_3$): (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).

Etapla D: Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-

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
 10 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
 15 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
 20 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} .

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_3$): 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).

5

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

10

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

5 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).

10 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

15 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

20 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 ^1H NMR del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 ¹H NMR del producto fue idéntico al
5 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]-
10 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
15 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
20 ebullición y, en ese momento, la temperatura de la parte superior de la columna era 82 °C. Se agregó en porciones 1,8-diazabicyclo[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
25 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 5 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 10 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 15 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 20 mezcla de isómeros, 92,0 % de producción).

El espectro del ^1H 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

Etapas A: Preparación de metil 4-[3-[3-cloro-5-

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
5 cristalizó de hexanos (40 ml) para proporcionar un producto titulado en forma de sólido amarillo (13,24 g, 79 % de rendimiento) que se funde a 90-90,5 °C (después de la recrystalización de hexanos).

IR (nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316,
10 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 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).

Etapas B: Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato
15

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.
20 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
25 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 funde a 111,5-112 °C (después de la recrystalización de acetonitrilo).

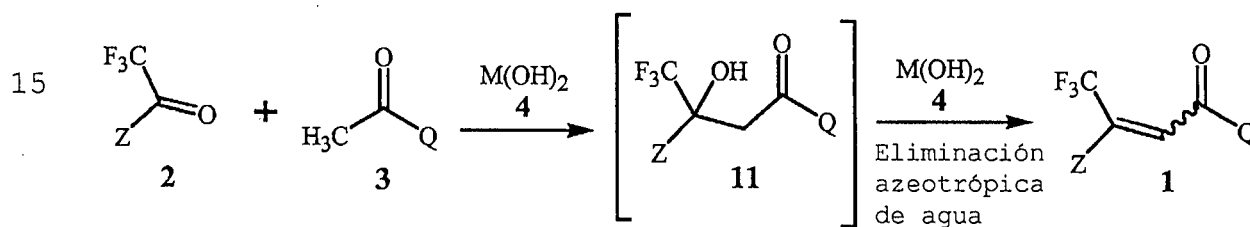
IR (nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1} .

^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

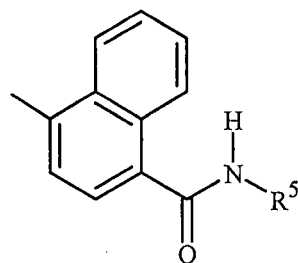
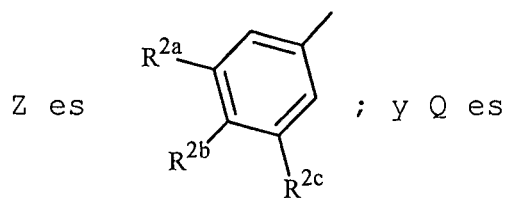
fenilo, Py significa piridinilo, c-Pr significa ciclopropilo, i-Pr significa isopropilo, n-Pr significa propilo normal, s-Bu significa butilo secundario, t-Bu significa butilo terciario, SMe significa metiltio, S(O)₂ significa sulfonilo y Thz significa tiazol. Las concatenaciones de grupos se abrevian 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



	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
10	Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ OH		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
15	Cl	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et
20	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) -i-Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) -i-Pr
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -i-Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -i-Pr
				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
				i-Pr					Pr

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
5	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
	Br	H	Br	CH ₂ -i-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -i-Pr
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
10	Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
	Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
15	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
				Pr					
20	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 ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
				Cl					

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S
				S(O) ₂ Me					(O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
5	CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
10	CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
15	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
				Pr					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
				Pr					Pr
20	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
				Cl					Cl
	CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
				CH ₂ Cl					Cl
25	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F

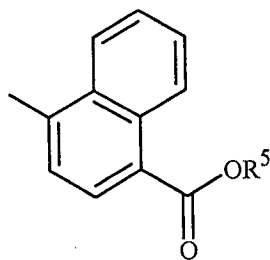
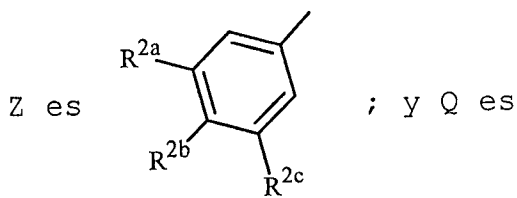
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
5	CF ₃	H	H	CH ₂ - (2-Py)		Cl	Cl	Cl	CH ₂ - (2-Py)
	CF ₃	H	H	CH ₂ - (4-Thz)		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 ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
10	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
15	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃
20	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
25	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃

	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5		R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
	CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
5	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
10	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) Et		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
15				Pr					
	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ C		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
				1					
	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
20									
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
				CH ₂ F					F
25	CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
5	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
10	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ SMe
15	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me

Tabla 2

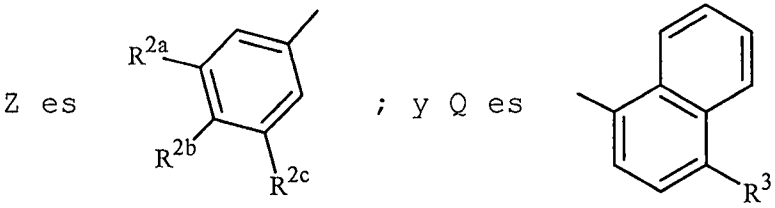
20



25

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu		Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
	CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu		Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
	CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃		Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
5	CF ₃	H	H	CH ₂ Ph		Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
	CF ₃	H	F	CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr		Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
10	CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu		Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
	CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu		Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
	CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃		Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ Ph		Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
15	CF ₃	H	Br	CH ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
20	CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
	CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
	CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

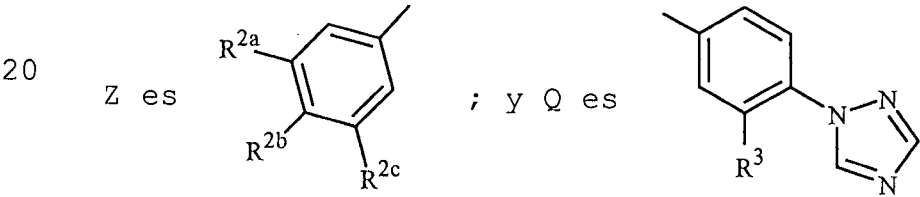
25
Tabla 3



5	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	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
10	Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
	Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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
15	Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
	Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
	Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
20	Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
	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
25								

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	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
5	CF ₃	H	Br	OMe		OCF ₃	H	Cl	OMe
	CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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
10	CF ₃	H	Br	Me		OCF ₃	H	Cl	Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Br		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
	CF ₃	H	Br	CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
15	CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
	CF ₃	H	Br	CO ₂ H		OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
	CF ₃	H	Br	n-Pr		OCF ₃	H	Cl	n-Pr

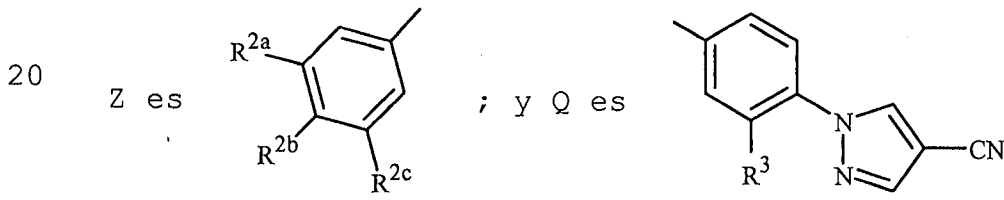
Tabla 4



	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
25	Cl	H	Cl	CF ₃	H		Br	H	Br	CF ₃	H

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
	Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
	Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
5	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
10	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 ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
	Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
15	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

Tabla 5



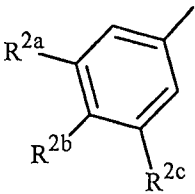
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
25	Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R¹</u>	<u>R³</u>
	Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
	Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
5	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
10	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 ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
15	Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

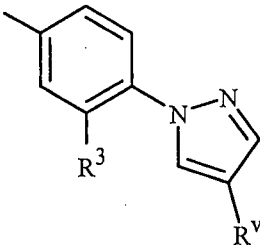
Tabla 6

20

Z es



; y Q es

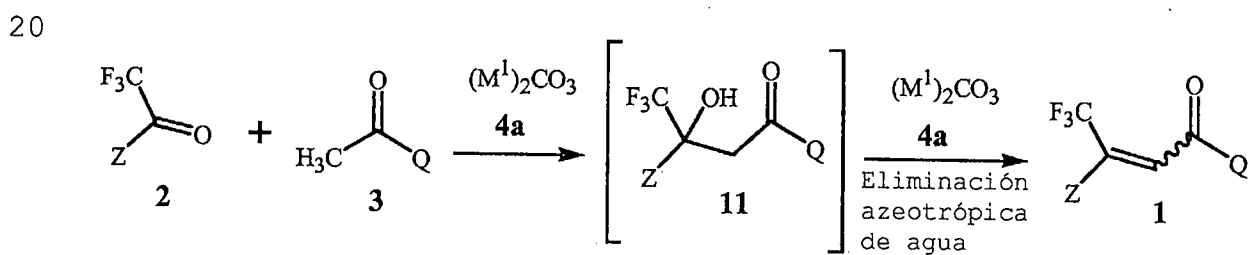


25

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R^v</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R^v</u>	<u>R³</u>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	----------------------

	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
5	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
10	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

15 Las Tablas 7-9 se relacionan con el método del Esquema
la 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.

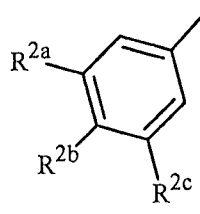


En las transformaciones del ejemplo que se representan en las Tablas 7-9, M¹ es K (es decir, la base es carbonato potásico) y el agua se destila como un azeótropo de una mezcla de reacción que comprende acetonitrilo como solvente aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua.

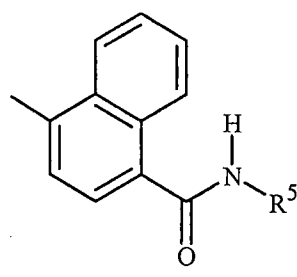
Tabla 7

10

Z es



; y Q es



15

20

25

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH (Me) OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr
5	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - i-Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=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
10	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
	Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl
	Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
15	Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F
	Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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)
20	Cl	H	Cl	CH ₂ -c-Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
25	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
5	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
10	Cl	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)		CF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
15	Br	H	Br	CH ₂ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
	Br	H	Br	CH ₂ -i-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -i-Pr
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ OH
20	Br	H	Br	CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH (Me) OH
	Br	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
25	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr
5	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - i-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=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
10	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
15	Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F
	Br	H	Br	CH ₂ CF ₃		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF 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)
20	Br	H	Br	CH ₂ -c-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -c-Pr
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
25	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
5	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
10	Br	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
15	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ OH
20	CF ₃	H	H	CH ₂ CH (Me) OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (Me) ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
25	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr
5	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=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
10	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
15	CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF 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)
20	CF ₃	H	H	CH ₂ -c-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
25	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me

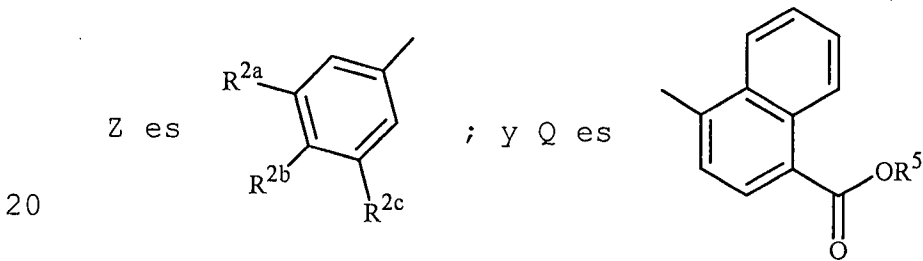
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
5	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
10	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
15	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ -i-Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ OH
20	CF ₃	H	F	CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
25	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et		Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)-i-		Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-
				Pr					Pr
5	CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -		Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -
				i-Pr					i-Pr
	CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)		Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)
				CH ₂ -i-Pr					CH ₂ -i-Pr
10	CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂
				CH ₂ Cl					CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)		Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)
				CH ₂ CH ₂ Cl					CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂
				CH ₂ F					CH ₂ F
15	CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)		Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)
				CH ₂ CH ₂ F					CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CF 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)
20	CF ₃	H	F	CH ₂ -c-Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
25	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i- Pr
5	CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - i-Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=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
10	CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
15	CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F		OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H) CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF 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)
20	CF ₃	H	Br	CH ₂ -c-Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
25	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
5	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
10	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
15				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me

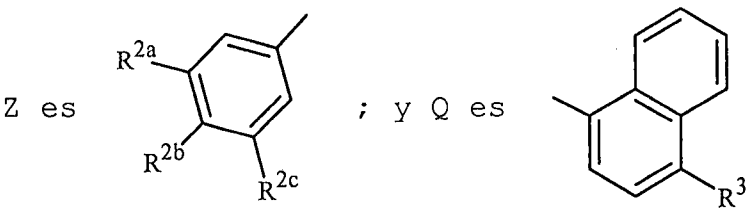
Tabla 8



	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH ₃		CF ₃	H	Cl	CH ₃
25	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃		Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ Ph		Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
	CF ₃	H	F	CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₃
5	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr		Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
	CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu		Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
10	CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu		Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
	CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃		Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ Ph		Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
	CF ₃	H	Br	CH ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₃
15	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr		OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
	CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
20	CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

Tabla 9

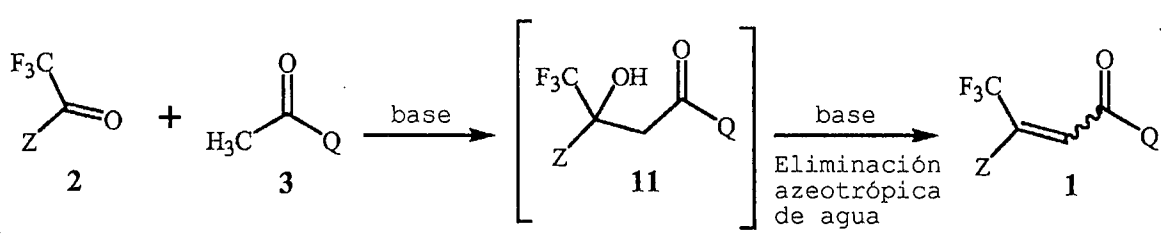


5	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
	Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
	Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
	Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
10	Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
	Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
	Cl	H	Cl	Nitro	CF ₃	H	Cl	Nitro
	Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
	Cl	H	Cl	Ciano	CF ₃	H	Cl	Ciano
15	Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
	Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
	Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
	Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
20	Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
	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
25	Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	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) ₂ CF ₃		CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
5	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 ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
10	Br	H	Br	CH ₂ Br		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
	Br	H	Br	CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
	Br	H	Br	CO ₂ H		CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
	Br	H	Br	n-Pr		CF ₃	H	CF ₃	n-Pr
15	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
	CF ₃	H	H	OH		Cl	Cl	Cl	OH
	CF ₃	H	H	OMe		Cl	Cl	Cl	OMe
20	CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF 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
25	CF ₃	H	H	Me		Cl	Cl	Cl	Me

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	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
5	CF ₃	H	Br	OMe		OCF ₃	H	Cl	OMe
	CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF 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
10	CF ₃	H	Br	Me		OCF ₃	H	Cl	Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Br		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
	CF ₃	H	Br	CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
15	CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
	CF ₃	H	Br	CO ₂ H		OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
	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.



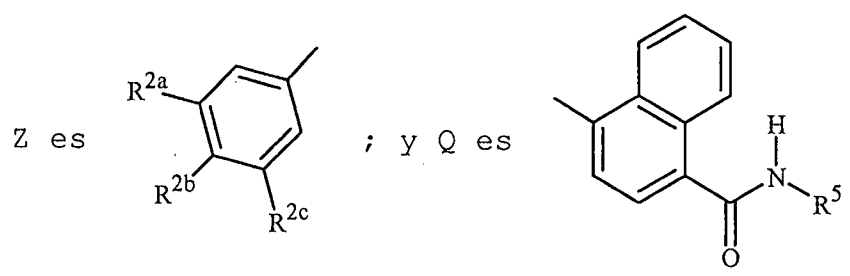
5

En las transformaciones de ejemplo que se representan en las Tablas 10-12, la base es 1,8-diazabicyclo[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.

10

Tabla 10

15



20

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH

25

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr		CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
5	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
10	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Cl	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
15	Cl	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)		CF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	Cl	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
20	Br	H	Br	CH ₂ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
	Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
25	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Br	H	Br	CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH (Me) OH
	Br	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5	Br	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) Et		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) Et
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> - Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> - Pr
10	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	Br	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
15	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
20	Br	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
	Br	H	Br	CH ₂ CF ₃		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
	Br	H	Br	CH ₂ - (2-Py)		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - (2-Py)
25	Br	H	Br	CH ₂ - (4-Thz)		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - (4-Thz)

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	Br	H	Br	CH ₂ -C-Pr		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -C-Pr
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ SMe
5	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
10	Br	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
15	Br	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		CF ₃	H	CF ₃	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	Br	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
20	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ -i-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
25	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ OH

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH (Me) OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (Me) ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5	CF ₃	H	H	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) Et		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> - Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) - <i>i</i> - Pr
10	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ - <i>i</i> -Pr
15	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
20	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H) CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ - (2-Py)		Cl	Cl	Cl	CH ₂ - (2-Py)
25	CF ₃	H	H	CH ₂ - (4-Thz)		Cl	Cl	Cl	CH ₂ - (4-Thz)

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	H	CH ₂ -c-Pr		Cl	Cl	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
5	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
10	CF ₃	H	H	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
15	CF ₃	H	H	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	Cl	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	CF ₃	H	H	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	Cl	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
20	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ -i-Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
25	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ OH

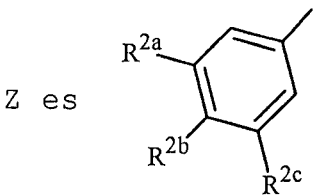
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5	CF ₃	H	F	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) Et		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) -i-		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) -i-
				Pr					Pr
10	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -
				i-Pr					i-Pr
	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ -i-Pr					CH ₂ -i-Pr
15	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ Cl					CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CH ₂ Cl					CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ F					CH ₂ F
20	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CH ₂ F					CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃		Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ - (2-Py)		Cl	F	Cl	CH ₂ - (2-Py)
25	CF ₃	H	F	CH ₂ - (4-Thz)		Cl	F	Cl	CH ₂ - (4-Thz)

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	F	CH ₂ -c-Pr		Cl	F	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
5	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
10	CF ₃	H	F	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	F	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
15	CF ₃	H	F	CH (Me) C (=O) N (H)		Cl	F	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	CF ₃	H	F	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		Cl	F	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
20	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ -i-Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
25	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ OH

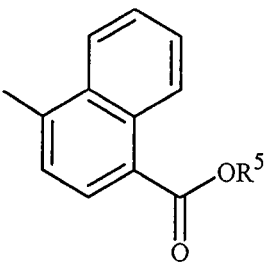
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH (Me) OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ OH
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (Me) ₂ CH ₂ OH
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH (Me) OH
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) Et		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) Et
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) -i-		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) -i-
				Pr					Pr
10	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂ -
				i-Pr					i-Pr
	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ -i-Pr					CH ₂ -i-Pr
15	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ Cl					CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CH ₂ Cl					CH ₂ CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ F					CH ₂ F
20	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CH ₂ F					CH ₂ CH ₂ F
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
25	CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	CH ₂ -c-Pr		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ SMe
5	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (=O) Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
10	CF ₃	H	Br	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) ₂ Me
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CF ₃					CF ₃
15	CF ₃	H	Br	CH (Me) C (=O) N (H)		OCF ₃	H	Cl	CH (Me) C (=O) N (H)
				CH ₂ CF ₃					CH ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ SMe					CH ₂ SMe
	CF ₃	H	Br	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C (=O) N (H) CH ₂
				CH ₂ S (O) ₂ Me					CH ₂ S (O) ₂ Me
20									

Tabla 11



; y Q es



5

10

15

20

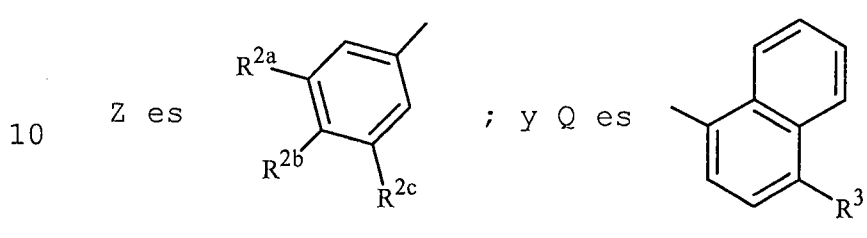
25

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
Cl	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
	CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
	CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu		OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
	CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃		OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
5	CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

Tabla 12



	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	Cl	H	Cl	Cl		CF ₃	H	Cl	Cl
15	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) ₂ CF ₃		CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
20	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 ₂ Cl		CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
25	Cl	H	Cl	CH ₂ Br		CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
	CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
	CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
5	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
10	CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
	CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
	CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
	CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
	CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
15	CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -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
20	CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF 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
25	CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me

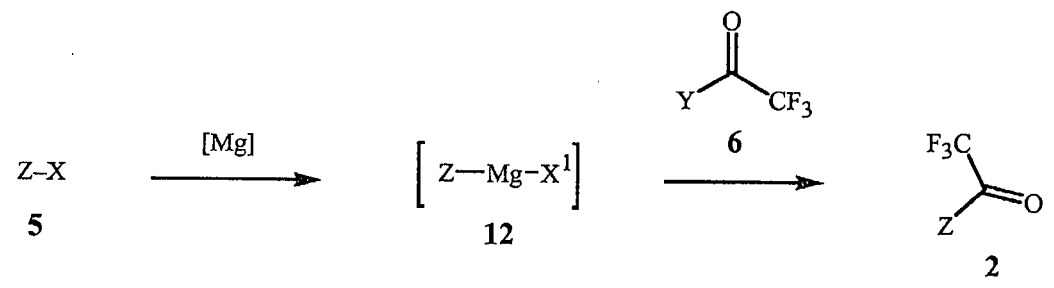
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
	CF ₃	H	F	CH ₂ Cl		Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
	CF ₃	H	F	CH ₂ Br		Cl	F	Cl	CH ₂ Br
	CF ₃	H	F	CH ₂ OH		Cl	F	Cl	CH ₂ OH
5	CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me		Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
	CF ₃	H	F	CO ₂ H		Cl	F	Cl	CO ₂ H
	CF ₃	H	F	n-Pr		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
10	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) ₂ CF ₃		OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
	CF ₃	H	Br	Nitro		OCF ₃	H	Cl	Nitro
15	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 ₂ Cl		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
	CF ₃	H	Br	CH ₂ Br		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
20	CF ₃	H	Br	CH ₂ OH		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
	CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me		OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
	CF ₃	H	Br	CO ₂ H		OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
	CF ₃	H	Br	n-Pr		OCF ₃	H	Cl	n-Pr

25 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. X¹ puede ser igual o diferente a X, tal como se explicó en la descripción del método del Esquema 2.

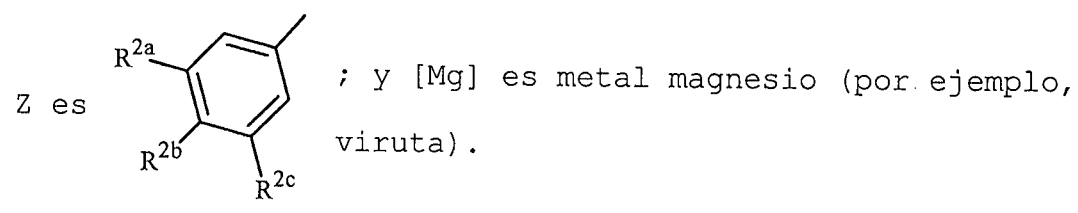
5

10



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

15 Tabla 13



20	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	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>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
	Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃

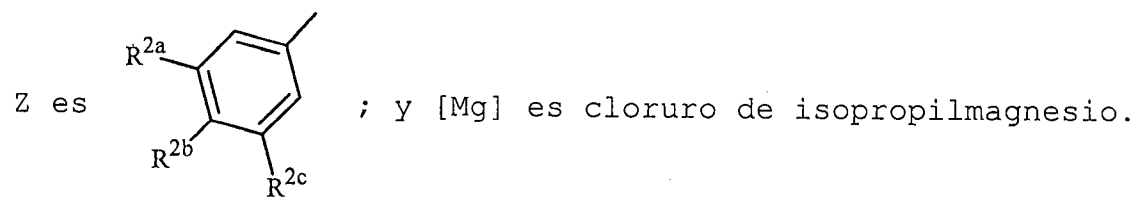
25

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
	Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
5	Cl	H	Cl	Br	OMe		CF ₃	H	Cl	Br	OMe
	Cl	H	Cl	Br	OEt		CF ₃	H	Cl	Br	OEt
	Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
	Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
10	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	Br	I	OMe		CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
	CF ₃	H	Br	I	OEt		CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
15	CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	H	I	OMe		CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
20	CF ₃	H	H	I	OEt		CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
	CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
25	CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)

	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y		R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	X	Y
	CF ₃	H	H	I	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	Br	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	H	Br	OMe		CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
	CF ₃	H	H	Br	OEt		CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
5	CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
10	CF ₃	H	H	Br	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	H	Cl	OMe		Cl	Cl	Cl	I	OMe
	CF ₃	H	H	Cl	OEt		Cl	Cl	Cl	I	OEt
	CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
15	CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂		Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	H	Cl	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	Cl	Cl	I	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	F	I	Ome		Cl	Cl	Cl	Br	OMe
	CF ₃	H	F	I	OEt		Cl	Cl	Cl	Br	OEt
	CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
20	CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂		Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	F	I	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	Cl	Cl	Br	N-(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
25	CF ₃	H	F	Br	OMe		Cl	F	Cl	I	OMe

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	CF ₃	H	F	Br	OEt		Cl	F	Cl	I	OEt
	CF ₃	H	F	Br	O- <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
5	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 ₂ CH ₃)		Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	F	Cl	OMe		Cl	F	Cl	Br	OMe
	CF ₃	H	F	Cl	OEt		Cl	F	Cl	Br	OEt
10	CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)		Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
15	CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

Tabla 14



20

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	Cl	H	Cl	I	OMe		CF ₃	H	Cl	I	OMe
	Cl	H	Cl	I	OEt		CF ₃	H	Cl	I	OEt
25	Cl	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr

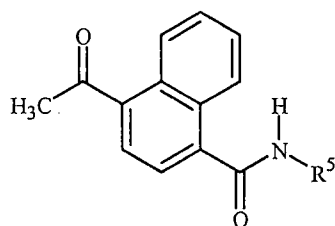
	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
	Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
5	Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	Cl	H	Cl	Br	OMe		CF ₃	H	Cl	Br	OMe
	Cl	H	Cl	Br	OEt		CF ₃	H	Cl	Br	OEt
	Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
10	Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	Br	I	OMe		CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
15	CF ₃	H	Br	I	OEt		CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
	CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
20	CF ₃	H	H	I	OMe		CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
	CF ₃	H	H	I	OEt		CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
	CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
25	CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	H	Br	OMe		CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
5	CF ₃	H	H	Br	OEt		CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
	CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr		CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
10	CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	H	Cl	OMe		Cl	Cl	Cl	I	OMe
	CF ₃	H	H	Cl	OEt		Cl	Cl	Cl	I	OEt
	CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
15	CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂		Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	F	I	OMe		Cl	Cl	Cl	Br	OMe
	CF ₃	H	F	I	OEt		Cl	Cl	Cl	Br	OEt
20	CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr		Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
	CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂		Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
	CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)		Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
25	CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>		<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
	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>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
5	CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)		Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
	CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
	CF ₃	H	F	Cl	OMe		Cl	F	Cl	Br	OMe
10	CF ₃	H	F	Cl	OEt		Cl	F	Cl	Br	OEt
	CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr		Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
	CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃		Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH 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 ₂ CH ₃)		Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
15	CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)		Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH 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



	<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>
	CH (Me) C (O) N (H) CH ₂	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ C (O) NHCH (Me) CF ₃
	CH ₂ Cl		
	CH ₂ C (O) N (H) CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S (n-Pr)	CH ₂ C (O) NHCH ₂ CH (Me) CF ₃
5	CH (Me) C (O) N (H) CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SEt	CH (Me) C (O) NHCH ₂ CHF ₂
	CH ₂ F		
	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ S (O) Et	CH (Me) C (O) NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
	CH ₂ - (2-Py)	CH ₂ CH ₂ S (O) (n-Pr)	CH (Me) C (O) NHCH (Me) CF ₃
	CH ₂ - (4-Thz)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S (O) Et	CH (Me) C (O) NHCH ₂ CH (Me)
10			CF ₃

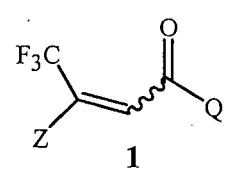
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

15

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

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



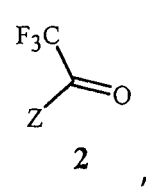
10

caracterizado porque

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

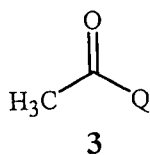
15

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



20

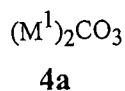
un compuesto de la Fórmula 3



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



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



20 caracterizado porque M^1 es Li, Na o K,
1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-
diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno,
y un solvente aprótico con la capacidad de
formar un azeótropo de bajo punto de
25 ebullición con agua.

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.

5 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.

10 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.

15 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 M¹ es K.

20 8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la base comprende 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[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

- 5 Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta
 5 sustituyentes seleccionados
 independientemente de R^2 ;
- 10 Q es fenilo o 1-naftalenilo, cada uno está
 opcionalmente sustituido con hasta cuatro
 sustituyentes seleccionados independientemente
 de R^3 ;
- 15 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 $-NO_2$;
- 20 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
25 C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 ,
-

alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ o -NO₂; 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 C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcóxicarbonilo de C₂-C₇;

cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

5 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 , haloalcoxycarbonilo 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 ;

10 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 ;

15 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

20

25

de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄,
alquilaminocarbonilo de C₂-C₇,
dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -
C(=O)OH, -CN o -NO₂;

5 cada Q¹ 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,
10 alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆,
cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆,
alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de
C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de
C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆,
15 alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de
C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-
C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;

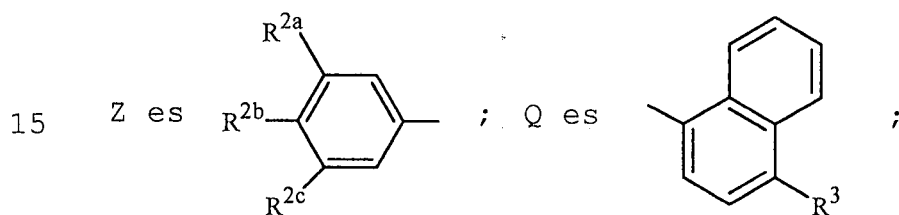
cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-
C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆,
20 alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆,
alquilcicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo
de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o
alcoxycarbonilo de C₂-C₇;

cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de
25 C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆,

alquinilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 ,
alquilocicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo
de C_4-C_7 ;

5 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 ,
alquilocicloalquilo 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-
10 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



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

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

20 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 ,

25 cada uno está sustituido con un sustituyente

seleccionado independientemente de hidroxilo, alcoxido 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, alcoxido 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

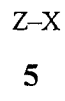
Z es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 ; y

cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo de C_1-C_6 , fluoroalquilo de C_1-C_6 , alcoxido de C_1-C_6 , fluoroalcoxido 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

(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

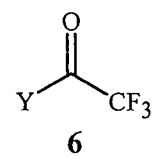
10

- (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

15

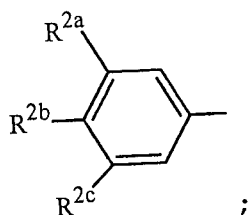


20

caracterizado además porque Y es OR¹¹ o NR¹²R¹³; R¹¹ es alquilo de C₁-C₅; 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



10

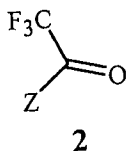
R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1-C_2 o fluoroalcoxi de C_1-C_2 ;

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

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

15

14. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 2



20

caracterizado porque

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

5 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

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

Z-X

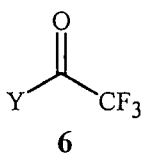
5

15

caracterizado porque X es I,
al poner en contacto el compuesto de la
Fórmula 5 con

(a) metal magnesio, o
20 (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



5 caracterizado porque

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

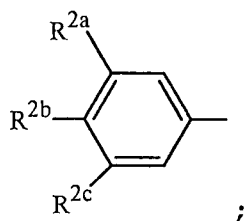
R^{11} es alquilo de C_1-C_5 ; y

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

10 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque Z es

15



20

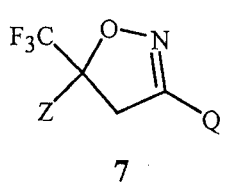
R^{2a} es F, Cl, Br, fluoroalquilo de C_1-C_2 o fluoroalcoxi de C_1-C_2 ;

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

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

16. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 7

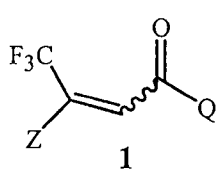
25



5 caracterizado porque

 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

10

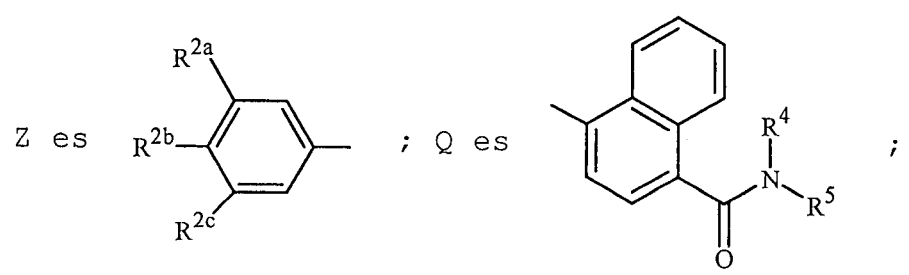


15 caracterizado porque:

 el compuesto de la Fórmula 1 se prepara mediante
 el método de conformidad con la reivindicación 1.

17. El método de conformidad con la reivindicación
16, caracterizado además porque

20



25

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

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

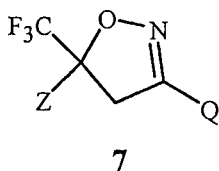
R^{2c} es H, halógeno o CF_3 ;

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

10 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 hidroxí, alcoxí 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
15 halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 .

18. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 7

20



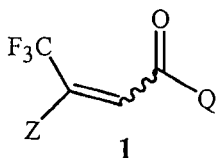
caracterizado porque

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

5



caracterizado porque

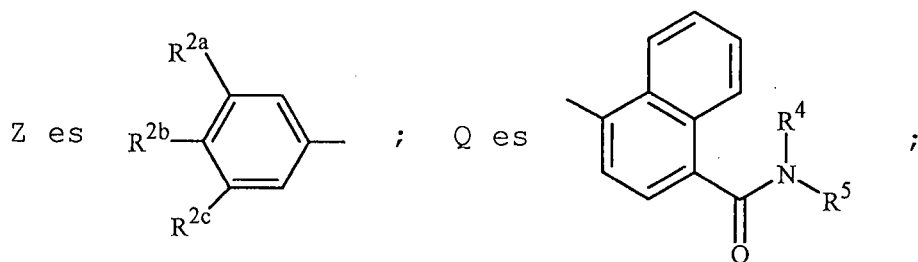
10

el uso como compuesto de la Fórmula 1 de un
compuesto de la Fórmula 1 preparado mediante el
método de conformidad con la reivindicación 1.

19. El método de conformidad con la reivindicación

18, caracterizado además porque

15



20

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 ;

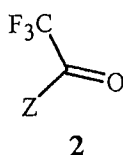
R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o

25

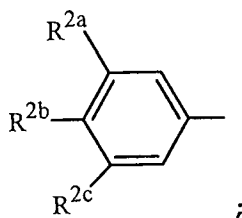
alcoxicarbonilo de C_2-C_7 ; y

R⁵ es alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆, cada uno está sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxí, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇ y halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉.

20. Un compuesto de la Fórmula 2



caracterizado porque
Z es



R^{2a} es CF₃; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno.

21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, seleccionado del grupo que consiste de

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

trifluoroetanona; y

5

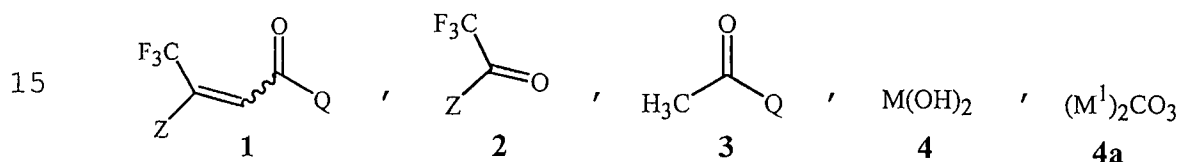
1-[3-bromo-5-(trifluorometil)]-2,2,2-

trifluoroetanona.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

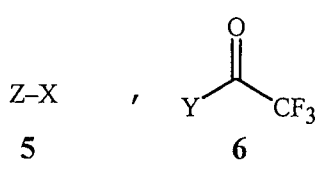
Se describe un método para preparar un compuesto de la
 Fórmula 1, en donde Q y Z son tal como se define en la
 descripción; el método comprende destilar agua de una mezcla
 5 que comprende un compuesto de la Fórmula 2, un compuesto de
 la Fórmula 3, una base que comprende por lo menos un
 compuesto 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
 10 4a, en donde M¹ es Li, Na o K, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-
 eno y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y un solvente
 aprótico con la capacidad de formar un azeótropo de bajo
 punto de ebullición con agua.



Además, se describe un método para preparar un
 compuesto de la Fórmula 2; el método comprende (1) formar
 20 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 OR¹¹ o NR¹²R¹³ y R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se define en la descripción.

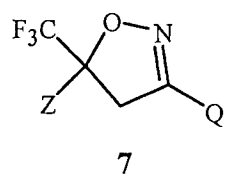
5



10

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.

15



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción al español de legalizaciones en poder conferido por E.I. du Pont de Nemours and Company

APOSTILLA

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por Patricia Panariello
- 3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
- 4. Lleva el sello de Patricia Panariello, Notario Público, Delaware

Certificado

- 5. En Dover, Delaware
- 6. El séptimo día de marzo 2008 A.D.
- 7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
- 8. N° 0345347
- 9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
- 10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES. 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

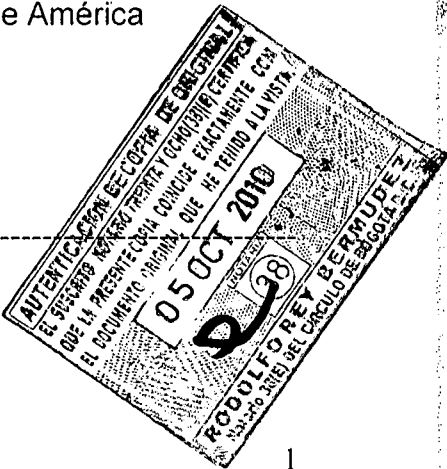
Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder
[Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

CERTIFICACIÓN NOTARIAL



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

- 1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
- 2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
- 4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
- 5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
- 6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poderes otorgados el 12, 2006.

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO
RADICATOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

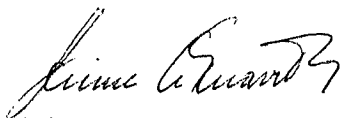
AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO CERTIFICA Y CONTESTA QUE EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE SE TIENDE A LA VISTA
CORRESPONDE EXACTAMENTE AL
05 DEC 2010
RODOLFO REY BERNARDEZ
NOTARIO DEL CÍRCULO DE NOTARÍA

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

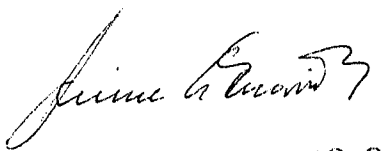
[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



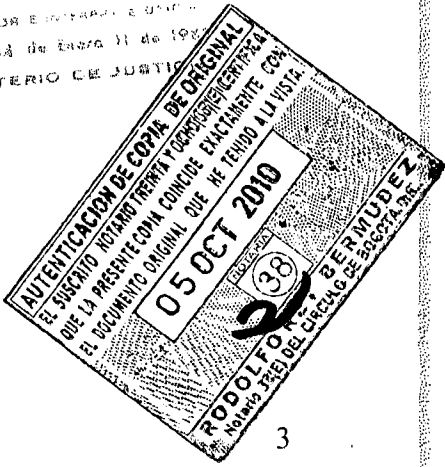
Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B

TRADUCTOR E INTÉRPRETE 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

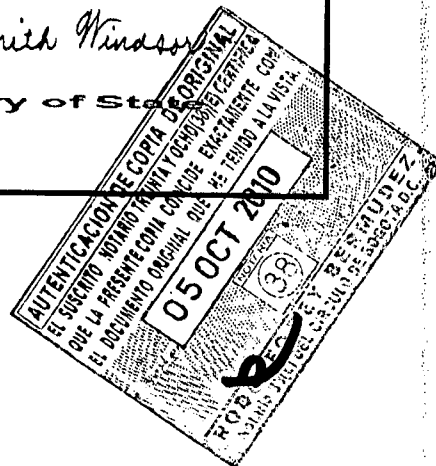
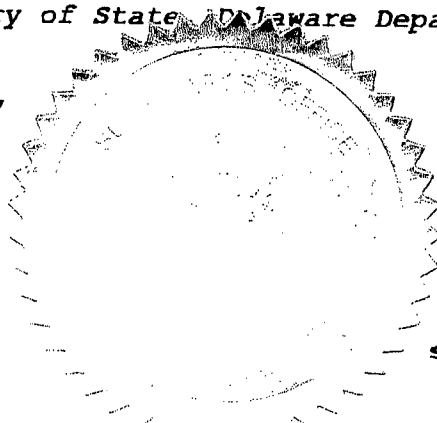
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



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. Macosnahey

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**

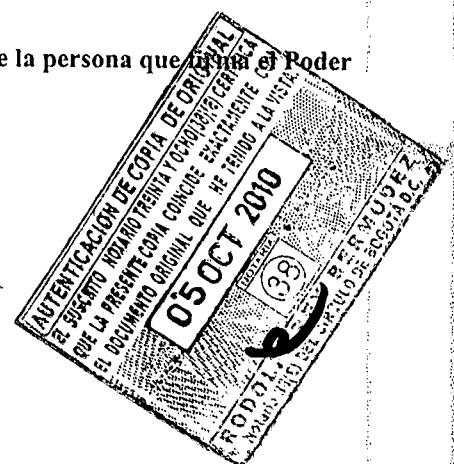
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera 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, enseññas, 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 otorga el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 26th day of February
2008, the undersigned Notary

A los _____ días del mes de
de 2008, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

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.

1. Que

mayor y domiciliado en

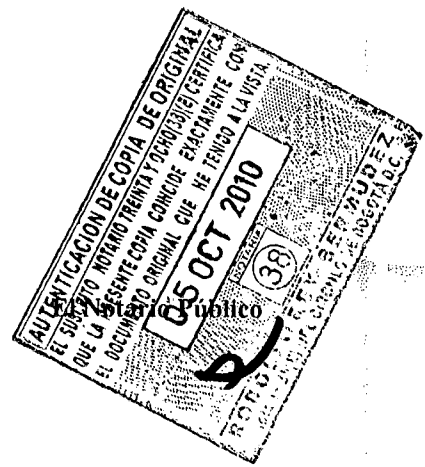
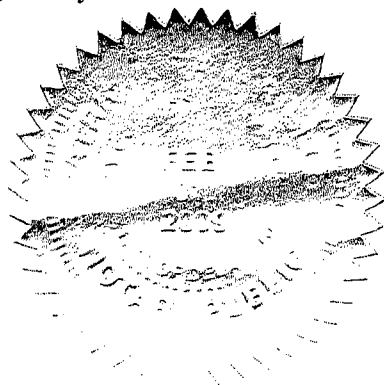
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Patricia Panariello

Patricia Panariello, Notary Public





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123465- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 16:45:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 326

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

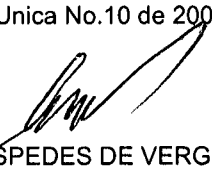
REFERENCIA	Radicación No.	10 123465
	Solicitud internacional	PCT/US2009/039832
	Fecha inicio fase nacional	09/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	115750

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

03 DIC. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11