

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA716323

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

OK

09-2500

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS
3-SUSTITUIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

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

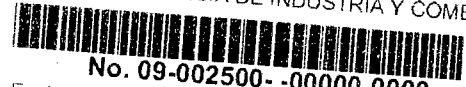
DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. 99.143.366 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D. C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500-00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 415 118

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I. (Ver folio 138)

☒

Capítulo II.

14 Feb. 2009

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:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: DAVIS, Richard, Frank; SHAPIRO, Rafael; TAYLOR, Eric, deGuyon

Dirección: 200 Stewards Court, Bear, Delaware 19701, Estados Unidos de América; 1415 Fresno Road,
Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América; 27 Tenby Chase Drive, Newark,
Delaware 19711, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/014972

Fecha 27.06.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/010897

Fecha 24.01.2008

⑥

Título (54)

PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 231/02; C07C 237/30; C07D 265/14; C07D 401/04.

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19.07.2006

(31) Número de Solicitud

60/831,781

⑨

Comprobante de pago No.

08-92,258
08-100,660
08-100,524
08-86,682
08-100,466
08-100,451
08-100,234

Fecha

NOV-25-2008
DIC-26-2008
DIC-26-2008
NOV-4-2008
DIC-26-2008
DIC-26-2008
DIC-26-2008

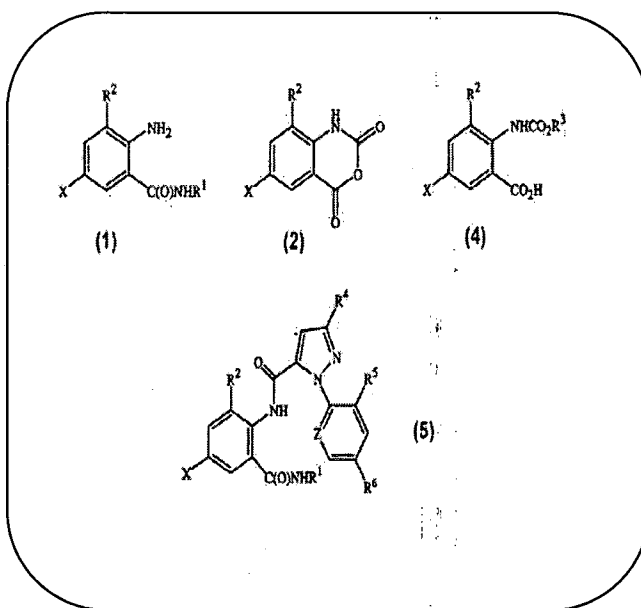
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

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, Forma IB 304.

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

000003

2008/02/11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 92,258
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102237936	25/11/2008	35,764,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RECEIVED 10/10/1961

10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

RECEIVED 10/10/61

0000004

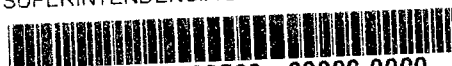
2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,660
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			23,000.00
		TOTAL :	\$ 23,000.00

SON: VEINTITRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000005

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,524
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			11,000.00
TOTAL :			\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

20081020

-000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,682
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10156473	04/11/2008	53,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			11,000.00
TOTAL :			\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

- 000007

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,466
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 10,000.00

SON: DIEZ 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.

0000008

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,451
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

1-000009

2008/020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,234
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002500- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:22:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS 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.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

1954-1955

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

1954-1955

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

1954-1955

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

1954-1955

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

1954-1955

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

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 B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

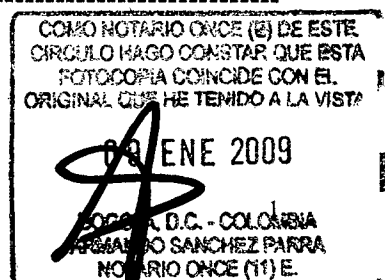
Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder
[Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

CERTIFICACIÓN NOTARIAL



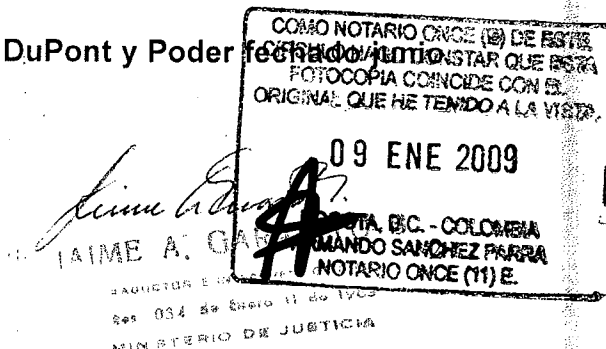
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder
12, 2006.



000012

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

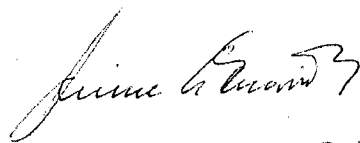
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

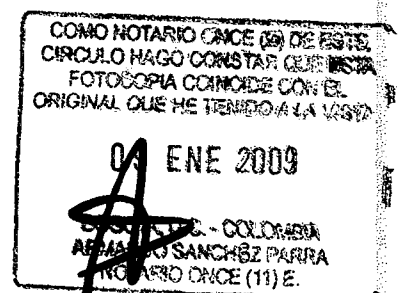
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Patricia Panariello

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of March, A.D. 2008

7. by Secretary of State Delaware Department of State

8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

COMO NOTARIO ONCE (11) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 ENE 2009

ALVARO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in *Wilmington, DE USA*

On the *26* day of *February* of 2008

Signature of the person issuing the Power

Miriam A. Macconnahy

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciliada en

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

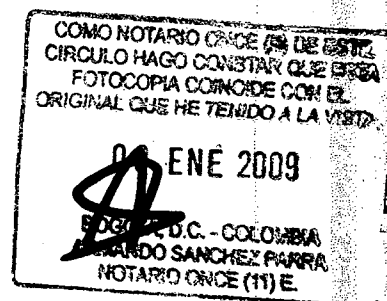
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia; poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 2008

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

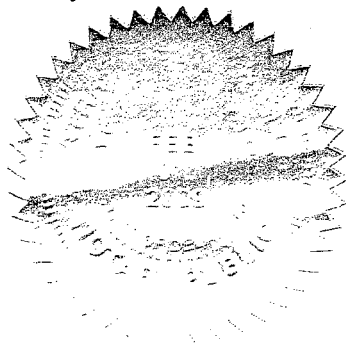
On this 22th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**
of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as
Assistant Secretary – Patent Board
of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 USA
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.

Patricia Panariello

Patricia Panariello, Notary Public

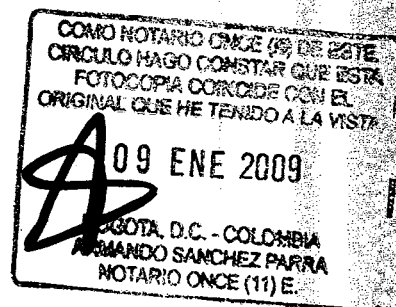
CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

1. Que _____
mayor y domiciliado en _____
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en _____
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público



0000016

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/010897 A2

(51) International Patent Classification:
C07C 231/02 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01) C07D 265/14 (2006.01)

Eric, deGuyon [US/US]; 27 Tenby Chase Drive, Newark,
Delaware 19711 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/014972

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

(22) International Filing Date: 27 June 2007 (27.06.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
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, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/831,781 19 July 2006 (19.07.2006) US

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

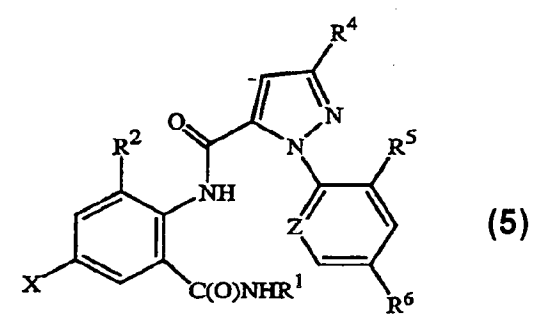
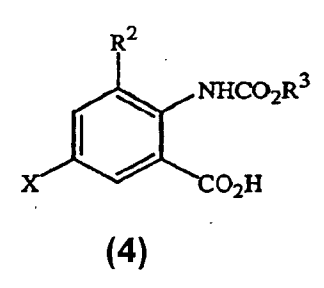
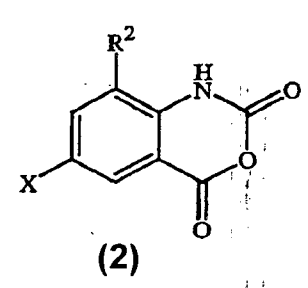
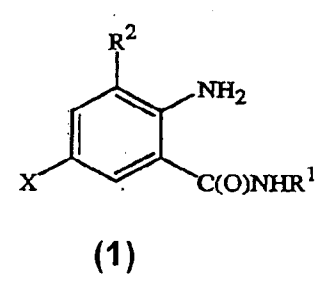
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DAVIS, Richard,
Frank [US/US]; 200 Stewards Court, Bear, Delaware
19701 (US). SHAPIRO, Rafael [US/US]; 1415 Fresno
Road, Wilmington, Delaware 19803 (US). TAYLOR,

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR MAKING 3-SUBSTITUTED 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDES



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 by contacting compound of Formula 2 with R¹-NH₂ in the presence of a carboxylic acid and a method for preparing a compound of Formula 2 by contacting a compound of Formula 4 with phosphorus tribromide. (1, 2, 4) wherein R¹ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl; R² is CH₃ or Cl; R³ is C₁-C₆alkyl or C₃-C₆ alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; and X is Cl or Br. Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 5, wherein R⁴, R⁵, R⁶ and Z are as defined in the disclosure, using a compound of Formula 1 that is characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method above.

WO 2008/010897 A2

0000017

WO 2008/010897 A2



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

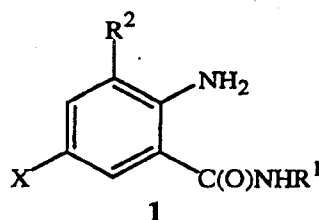
PROCESS FOR MAKING 3-SUBSTITUTED 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDES

BACKGROUND OF THE INVENTION

As is disclosed in PCT Patent Publications WO 2003/015518, WO 2006/055922 and
 5 WO 2006/062978, 3-substituted 2-amino-5-halobenzamides are useful starting materials for
 preparing arthropodicidal diamides of anthranilic acid. WO 2006/062978 discloses that
 3-substituted 2-amino-5-halobenzamides can be prepared by halogenation of corresponding
 3-substituted 2-aminobenzamides. As the amino group is strongly activating for
 electrophilic substitution on the benzene ring, 3-substituted 2-aminobenzamides react rapidly
 10 with electrophilic halogenating reagents at the 5-position. However, the resulting products,
 being anilines themselves and only partially deactivated by monohalogenation, are
 susceptible to further halogenation. Accordingly there is a need for new methods to prepare
 3-substituted 2-amino-5-halobenzamides without reacting an aniline directly with a
 halogenating agent.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides a method for preparing a compound of Formula 1

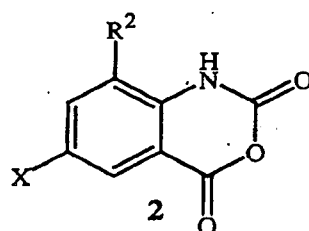


wherein R¹ is H, C₁-C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;

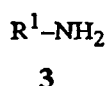
R² is CH₃ or Cl; and

X is Cl or Br;

comprising contacting a compound of Formula 2



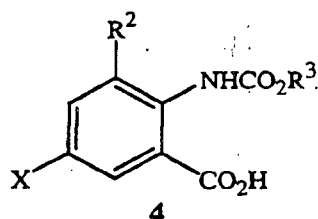
with a compound of Formula 3



2

in the presence of a carboxylic acid.

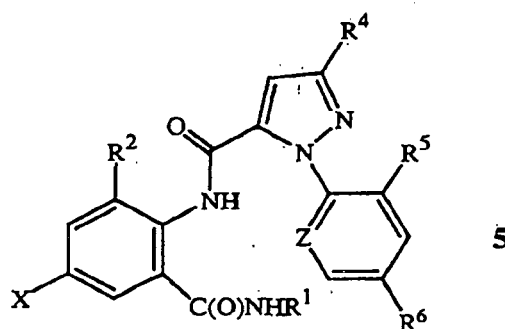
This invention also provides a method for preparing the compound of Formula 2 wherein R^2 is CH_3 or Cl ; and X is Cl or Br ; comprising contacting a compound of Formula 4



- 5 wherein R^3 is C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; with phosphorus tribromide.

This invention further relates to a novel compound of Formula 4 wherein R^2 is CH_3 or Cl ; R^3 is C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; and X is Cl or Br ; provided that when R^2 and X are each Cl , then R^3 is other than CH_3 ; which is a useful intermediate for preparing compounds of Formulae 1 and 2 by the aforescribed methods.

This invention also relates to a method for preparing a compound of Formula 5



- 15 wherein
- X is Cl or Br ;
 - Z is CR^7 or N ;
 - R^1 is H , C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;
 - R^2 is CH_3 or Cl ;
 - 20 R^4 is Cl , Br , CF_3 , OCF_2H or OCH_2CF_3 ;
 - R^5 is F , Cl or Br ;
 - R^6 is H , F or Cl ; and
 - R^7 is H , F , Cl or Br ;

using a compound of Formula 1. This method is characterized by preparing the compound of Formula 1 from the compounds of Formulae 2 and 3 by the method indicated above.

DETAILS OF THE INVENTION

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

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

The term "optionally substituted" in the definition of a radical (e.g., alkyl or alkenyl) means that the radical is unsubstituted or is substituted with one or more substituents up to
20 any stated limit of number of substituents. As "optionally substituted" includes the option of no substitution, the phrase "each optionally substituted with 1-3 substituents" means that optionally 0, 1, 2 or 3 substituents are present. Therefore "each optionally substituted with 1-3 substituents" is synonymous with "each optionally substituted with 0-3 substituents" and with "each optionally substituted with up to 3 substituents". Related phrases reciting
25 "optionally substituted" are defined analogously. As further examples, "each optionally substituted with up to 3 halogen" is synonymous with "each optionally substituted with 1-3 halogen", and "each optionally substituted with up to 1 phenyl" is synonymous with "each optionally substituted with 0-1 phenyl". When "halogen" is recited in the context of a range that includes 1 or more than one (e.g., "up to 3 halogen"), the singular word form "halogen"
30 means "halogens" or "halogen atoms" when more than one halogen atom is present. When more than one substituent is present, each substitution is independent of the other. For example, when two or more halogens are present as substituents, each of the halogen atoms can be the same or different halogens.

Ratios are generally recited herein as single numbers, which are relative to the number 1; for example, a ratio of 4 means 4 : 1.

As referred to in the present disclosure and claims, the term "carboxylic acid" means an organic chemical compound comprising at least one carboxylic acid functional group (i.e. -C(O)OH). The term "carboxylic acid" does not include the compound carbonic acid (i.e. HOC(O)OH). Carboxylic acids include, for example, formic acid, acetic acid, propionic acid, chloroacetic acid, benzoic acid, maleic acid, and citric acid. The term "effective pK_a " refers to the pK_a of the carboxylic acid functional group, or if the compound has more than one carboxylic acid functional group, "effective pK_a " refers to the pK_a of the most acidic carboxylic acid functional group. As referred to herein, the "effective pH" of a nonaqueous substance or mixture, such as a reaction mixture, is determined by mixing an aliquot of the substance or mixture with about 5 to 20 volumes of water and then measuring the pH of the resulting aqueous mixture (e.g., with a pH meter). As referred to herein, a "substantially anhydrous" substance means the substance contains no more than about 1% water by weight. The chemical name "isatoic anhydride" is another name corresponding to the current Chemical Abstracts name "2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione".

Embodiments of the present invention include:

Embodiment A1. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 1 comprising contacting a compound of Formula 2 with a compound of Formula 3 in the presence of a carboxylic acid.

Embodiment A2. The method of Embodiment A1 wherein R^1 is C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl.

Embodiment A3. The method of Embodiment A2 wherein R^1 is C_1 - C_4 alkyl or cyclopropylmethyl.

Embodiment A4. The method of Embodiment A3 wherein R^1 is methyl.

Embodiment A5. The method of Embodiment A1 wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the compound of Formula 2 is from about 1.1 to about 2.

Embodiment A5a. The method of Embodiment A5 wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the compound of Formula 2 is from about 1.1 to about 1.5.

Embodiment A5b. The method of Embodiment A5a wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the compound of Formula 2 is from about 1.1 to about 1.3.

Embodiment A5c. The method of Embodiment A5b wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to compound of Formula 2 is from about 1.2 to about 1.3.

Embodiment A6. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 2 is contacted with the compound of Formula 3 in the presence of the carboxylic acid and in the presence of a suitable organic solvent.

Embodiment A7. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 2 is contacted with the compound of Formula 3 in the presence of the carboxylic acid in a reaction medium comprising a suitable organic solvent.

5 Embodiment A8. The method of Embodiment A7 wherein the reaction medium contains 5% water by weight or less.

Embodiment A9. The method of Embodiment A8 wherein the reaction medium contains 1% water by weight or less.

Embodiment A10. The method of Embodiment A9 wherein the reaction medium contains 0.1% water by weight or less.

10 Embodiment A11. The method of Embodiment A7 wherein the reaction medium is substantially anhydrous.

Embodiment A12. The method of any one of Embodiments A6 and A7 wherein the organic solvent comprises one or more solvents selected from esters, ketones, nitriles, haloalkanes, ethers, and halogenated and nonhalogenated aromatic hydrocarbons.

15 Embodiment A13. The method of Embodiment A12 wherein the organic solvent comprises a C₂-C₃ alkylcarboxylic acid ester of a C₁-C₃ alkanol.

Embodiment A14. The method of Embodiment A13 wherein the organic solvent comprises ethyl acetate.

20 Embodiment A15. The method of Embodiment A1 wherein the contact is in a reaction medium having a pH in a range of from about 3 to about 7

Embodiment A16. The method of Embodiment A15 wherein the carboxylic acid is selected to provide a pH within said range.

Embodiment A17. The method of Embodiment A1 wherein the carboxylic acid has an effective pK_a between about 2 and about 5.

25 Embodiment A18. The method of Embodiment A1 wherein the carboxylic acid is C₂-C₁₈ alkylcarboxylic acid.

Embodiment A19. The method of Embodiment A18 wherein the carboxylic acid is acetic acid.

30 Embodiment A20. The method of Embodiment A1 wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the carboxylic acid is from about 0.6 to about 3.

Embodiment A20a. The method of Embodiment A20 wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the carboxylic acid is from about 0.6 to about 1.2.

Embodiment A20b. The method of Embodiment A20 wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the carboxylic acid is from about 0.8 to about 3.

35 Embodiment A20c. The method of Embodiment A20b wherein the mole ratio of the compound of Formula 3 to the carboxylic acid is from about 0.8 to about 1.2.

Embodiment A21. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 2 is contacted with the compound of Formula 3 and the carboxylic acid at a temperature ranging between about 5 and about 75 °C.

5 Embodiment A21a. The method of Embodiment A21 wherein the temperature is between about 15 and about 70 °C.

Embodiment A21b. The method of Embodiment A21a wherein the temperatures is between about 35 and about 60 °C.

Embodiment A21c. The method of Embodiment A21b wherein the temperature is between about 35 and about 55 °C.

10 Embodiment A21d. The method of Embodiment A21b wherein the temperature is between about 50 and about 60 °C.

Embodiment A22. The method of Embodiment A21d wherein the temperature is between about 50 and about 55 °C.

15 Embodiment A23. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 3 is added to a mixture of the compound of Formula 2 and the carboxylic acid.

Embodiment A24. The method of Embodiment A23 wherein the compound of Formula 3 is added in anhydrous form (i.e. substantially anhydrous form).

Embodiment A25. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 2 is prepared by contacting a compound of Formula 4 with phosphorus tribromide.

20 Embodiment A26. The method of Embodiment A1 wherein the compound of Formula 3 is added to a mixture comprising the compound of Formula 2 and the carboxylic acid.

Embodiment B1. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 2 comprising contacting a compound of Formula 4 with phosphorus tribromide.

25 Embodiment B4. The method of Embodiment B1 wherein R^3 is C_1 - C_4 alkyl.

Embodiment B5. The method of Embodiment B4 wherein R^3 is unbranched at the carbon atom of R^3 bonded to oxygen.

Embodiment B6. The method of Embodiment B5 wherein R^3 is methyl or ethyl.

30 Embodiment B7. The method of Embodiment B1 wherein the compound of Formula 4 is contacted with the phosphorus tribromide in the presence of a suitable organic solvent.

Embodiment B8. The method of Embodiment B1 wherein the organic solvent comprise one or more solvents selected from esters, nitriles, hydrocarbons and halogenated hydrocarbons.

35 Embodiment B8a. The method of Embodiment B8 wherein the organic solvent comprises one or more solvents selected from esters, nitriles, haloalkanes, and halogenated and nonhalogenated aromatic hydrocarbons.

Embodiment B9. The method of Embodiment B8a wherein the organic solvent comprises one or more solvents selected from haloalkanes, and halogenated and nonhalogenated aromatic hydrocarbons.

5 Embodiment B10. The method of Embodiment B9 wherein the organic solvent comprises one or more solvents selected from 1,2-dichloroethane, benzene, toluene, xylene and chlorobenzene.

Embodiment B11. The method of Embodiment B10 wherein the organic solvent comprises toluene.

10 Embodiment B12. The method of Embodiment B1 wherein the mole ratio of the phosphorus tribromide to the compound of Formula 3 is from about 0.3 to about 3.

Embodiment B12a. The method of Embodiment B12 wherein the mole ratio of the phosphorus tribromide to the compound of Formula 3 is from about 0.3 to about 0.5.

Embodiment B13. The method of Embodiment B12a wherein the mole ratio of the phosphorus tribromide to the compound of Formula 3 is from about 0.33 to about 0.40.

15 Embodiment B14. The method of Embodiment B1 wherein the compound of Formula 3 is contacted with phosphorus tribromide at a temperature ranging between about 50 and about 90 °C.

Embodiment B14a. The method of Embodiment B14 wherein the temperature ranges between about 50 and about 80 °C.

20 Embodiment B14b. The method of Embodiment B15a wherein the temperatures ranges between about 60 to about 75 °C.

Embodiment B15. The method of Embodiment B14b wherein the temperature ranges between about 60 and about 70 °C.

25 Embodiment C1. The method of any one of Embodiments A1 and B1 wherein R² is methyl.

Embodiment C2. The method of any one of Embodiments A1 and B1 wherein X is Cl.

Embodiment C3. The method of any one of Embodiments A1 and B1 wherein X is Br.

Embodiment C4. The method of any one of Embodiments A1, A4 and B1 wherein R² is CH₃ and X is Cl.

30 Embodiment D1. A compound of Formula 4 wherein R² is CH₃ or Cl; R³ is C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; and X is Cl or Br; provided that when R² and X are each Cl, then R³ is other than CH₃.

Embodiment D2. A compound of Embodiment D1 wherein R² is CH₃.

Embodiment D3. A compound of Embodiment D1 wherein R³ is C₁-C₄ alkyl.

35 Embodiment D4. The compound of Embodiment D3 wherein R³ is unbranched at the carbon atom of R³ bonded to oxygen.

Embodiment D5. The compound of Embodiment D4 wherein R^3 is methyl or ethyl.

Embodiment D6. A compound of Embodiment D1 wherein X is Cl.

Embodiment D7. A compound of Embodiment D1 wherein X is Br.

Embodiment D8. A compound of Embodiment D1 wherein R^2 is CH_3 and X is Cl.

5 Embodiment D9. A compound of Embodiment D1 wherein R^2 is CH_3 and X is Br.

Embodiment D10. A compound of any one of Embodiments D1, D8 and D9 wherein R^3 is C_1-C_2 alkyl.

Embodiment D11. The compound of Embodiment D10 wherein R^2 is CH_3 , R^3 is CH_3 , and X is Cl.

10 Embodiment D12. The compound of Embodiment D10 wherein R^2 is CH_3 , R^3 is CH_3 , and X is Br.

Embodiment D13. The compound of Embodiment D10 wherein R^2 is CH_3 , R^3 is CH_2CH_3 , and X is Cl.

15 Embodiment D14. The compound of Embodiment D10 wherein R^2 is CH_3 , R^3 is CH_2CH_3 , and X is Br.

Embodiment D15. A compound of Embodiment D1 wherein when X is Cl, then R^2 is other than Cl.

Embodiment D16. A compound of Embodiment D1 wherein R^2 is CH_3 .

20 Embodiment E1. The method described in the Summary of the Invention for preparing a compound of Formula 5 using the compound of Formula 1 prepared from the compounds of Formulae 2 and 3.

Embodiment E2. The method of Embodiment E1 wherein X is Cl.

Embodiment E3. The method of Embodiment E1 wherein X is Br.

Embodiment E4. The method of Embodiment E1 wherein Z is N.

25 Embodiment E5. The method of Embodiment E1 wherein R^1 is C_1-C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl.

Embodiment E6. The method of Embodiment E5 wherein R^1 is C_1-C_4 alkyl or cyclopropylmethyl.

Embodiment E7. The method of Embodiment E6 wherein R^1 is methyl.

30 Embodiment E8. The method of Embodiment E1 wherein R^2 is CH_3 .

Embodiment E9. The method of Embodiment E1 wherein R^4 is Br.

Embodiment E10. The method of Embodiment E1 wherein R^5 is Cl.

Embodiment E11. The method of Embodiment E1 wherein R^6 is H.

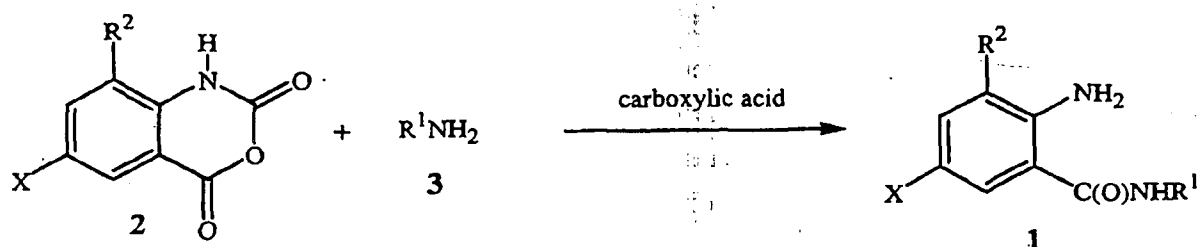
35 Embodiment E12. The method of Embodiment E1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is CH_3 , R^4 is Br, R^5 is Cl, R^6 is H, X is Cl, and Z is N.

Embodiments of this invention can be combined in any manner.

The present methods and intermediate are described in further detail below. In the following Schemes the definitions of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X and Z are as defined above unless otherwise stated.

- 5 As shown in Scheme 1, in a method of the present invention a substituted anthranilamide of Formula 1 is prepared by contacting from a substituted isatoic anhydride of Formula 2 with an amine of Formula 3 in the presence of a carboxylic acid.

Scheme 1



- 10 As amines such as the compound of Formula 3 are bases, in the absence of the carboxylic acid the mixture of the compounds of Formulae 2 and 3 would be basic (e.g., effective $pH > 7$). In the present method the carboxylic acid acts as a buffer to reduce the effective pH of the reaction mixture. A wide variety of carboxylic acids are useful in the present method, as the only requirement is for at least one carboxylic acid group to impart
- 15 acidity. Other functional groups can be present, and more than one carboxylic acid group can be present on the carboxylic acid molecule. Typically the carboxylic acid in the present method has an effective pK_a in the range of about 2 to about 5. Carboxylic acids include, for example, formic acid, propionic acid, chloroacetic acid, benzoic acid, phthalic acid, maleic acid, tartaric acid and citric acid. For reason of cost, inexpensive carboxylic acids such as
- 20 formic acid, acetic acid, propionic acid and benzoic acid are preferred. Acetic acid, which is commercially available at low cost in its anhydrous form (known as "glacial acetic acid") is particularly preferred.

- The combination of the carboxylic acid with the basic amine of Formula 3 forms an amine salt of the carboxylic acid. This amine salt can be preformed before addition of the
- 25 isatoic anhydride compound of Formula 2, or the amine salt can be generated in situ by metering the amine of Formula 3 into a mixture of the compound of Formula 2 and the carboxylic acid. For either mode of addition, the present method is best carried out by maintaining the effective pH of the mixture during the reaction between about 3 and about 7.

- As the effective pH of the mixture results from the buffering effect of the carboxylic acid in combination with the amine of Formula 3, the effective pH can be adjusted according
- 30

to the effective pK_a of the carboxylic acid by adjusting the molar ratio of carboxylic acid to amine of Formula 3. Typically the molar amounts of the amine of Formula 3 to carboxylic acid are in the range from about 0.6 to about 3, more typically from about 0.8 to about 3. More particularly, when the mode of combination involves metering the amine of Formula 3 into a mixture of the isatoic anhydride compound of Formula 2 and carboxylic acid, the molar ratio of Formula 3 amine to carboxylic acid is preferably from about 0.85 to about 3. When the mode of combination involves forming the amine salt before addition of the compound of Formula 2 the molar ratio of Formula 3 amine to carboxylic acid is preferably from about 0.8 to about 1.05; as long as a nearly equimolar ratio (e.g., about 0.95 to about 1.05) of Formula 3 amine to carboxylic acid is used, the amine salt thus formed is typically used in a ratio of about 1.1 to about 5 molar equivalents relative to the compound of Formula 2. For optimal conversions, the molar ratio of amine of Formula 3 to isatoic anhydride compound of Formula 2 should be at least 1.0, although the molar ratio is preferred to be from about 1.1 to about 1.5 for reasons of efficiency and economy, regardless of how the components are mixed. The molar amount of amine of Formula 3 relative to compound of Formula 2 can be substantially greater than 1.5, particularly when a nearly equimolar ratio (e.g., about 0.95 to about 1.05) of amine to acid is used.

The method of Scheme 1 typically achieves the highest product yield and purity when the reaction medium is substantially anhydrous. The reaction medium is thus typically formed from substantially anhydrous compounds of Formula 2 and 3 and carboxylic acid. Preferably the reaction medium and forming materials contain about 5% or less, more preferably about 1% or less, and most preferably about 0.1% water or less (by weight). If the carboxylic acid is acetic acid, it is preferably in the form of glacial acetic acid.

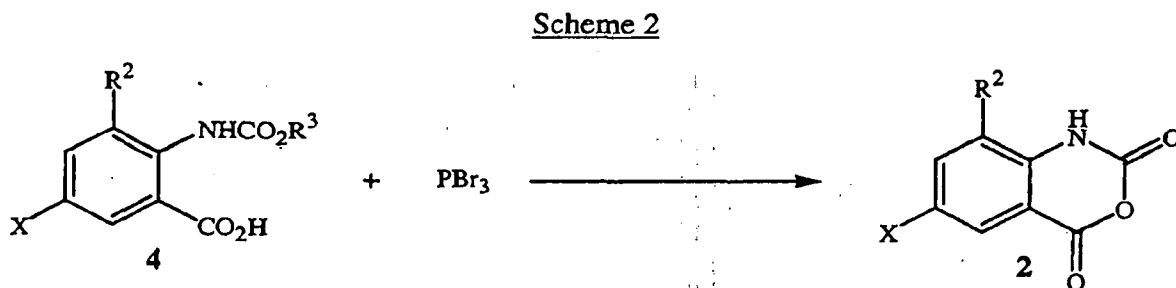
The reaction of Scheme 1 is typically conducted in a liquid phase. In many cases the reaction can be carried out without solvent other than the compounds of Formulae 1, 2 and 3 and the carboxylic acid. But a preferred procedure involves use of a solvent that can suspend and at least partially dissolve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

The method of Scheme 1 forms carbon dioxide as a byproduct. As the method is typically conducted, most of the carbon dioxide formed evolves from the reaction medium as a gas. The addition of the compound of Formula 2 into reaction medium containing the amine of Formula 3 or the addition of the amine of Formula 3 into the reaction medium

containing the compound of Formula 2 is preferably conducted at such a rate and temperature as to facilitate controlling the evolution of carbon dioxide. The temperature of the reaction medium is typically between about 5 and 75 °C, more typically between about 35 and 60 °C.

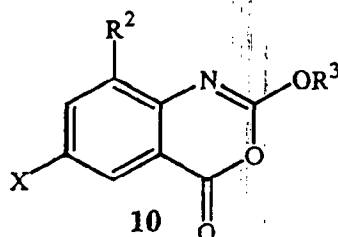
The product of Formula 1 can be isolated by standard techniques known in the art, including pH adjustment, extraction, evaporation, crystallization and chromatography. For example, the reaction medium can be diluted with about 3 to 15 parts by weight of water relative to the starting compound of Formula 2, the pH can be optionally adjusted with either acid or base to optimize the removal of either acidic or basic impurities, the water phase can be optionally separated, and most of the organic solvent can be removed by distillation or evaporation at reduced pressure. As the compounds of Formula 1 are typically crystalline solids at ambient temperature, they are generally most easily isolated by filtration, optionally followed by washing with water and then drying. Typically no pH adjustment is needed during workup, and water is a useful crystallization medium for the products of Formula 1. Therefore a particularly convenient procedure is to dilute the reaction medium with water, remove most of the organic solvent by distillation at atmospheric pressure, and then cool the aqueous mixture to crystallize the product, which then can be collected by filtration. The method of Scheme 1 is illustrated by Examples 2–5 below.

As shown in Scheme 2, in another aspect of the present invention a substituted isatoic anhydride of Formula 2 is prepared by contacting a compound of Formula 4 with phosphorus tribromide.



Without being bound by any particular theory, phosphorus tribromide is believed to react with a compound of Formula 4 to produce a compound of Formula 10 as shown in Exhibit 1 as an intermediate along with hydrogen bromide, which subsequently react to form the compound of Formula 2 and R³Br as the ultimate byproduct.

12

Exhibit 1

In the method of Scheme 2 the stoichiometric amount of phosphorus tribromide needed to obtain complete conversion of the compound of Formula 4 to the compound of Formula 2 is one-third molar equivalent. Typically the amount of phosphorus tribromide used is between about 0.3 and 3 molar equivalents, with about 0.33 to about 0.4 equivalents being preferred for reason of economy.

The method of Scheme 2 is typically conducted in a liquid phase, usually comprising a solvent to at least partially dissolve the compound of Formula 4. The solvent must be inert to phosphorus tribromide and preferably has a normal boiling point higher than 50 °C, preferably greater than 70 °C, to accommodate the reaction temperature. Examples of solvents suitable for this reaction are hydrocarbons (e.g., cyclohexane, benzene, toluene), halogenated hydrocarbons (e.g., 1-chlorobutane, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene, *o*-dichlorobenzene), esters (e.g., *n*-butyl acetate) or nitriles (e.g., acetonitrile, benzonitrile).

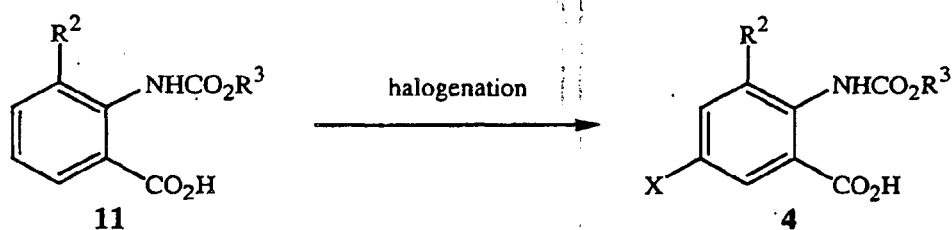
The method of Scheme 2 can be conveniently carried out by diluting a compound of Formula 4 with a solvent and then adding phosphorus tribromide. Typically the phosphorus tribromide is added to the reaction mixture comprising the Formula 4 compound at such a rate that the temperature of the reaction mixture is maintained in the range between about 50 and 80 °C. Preferably the rate of addition of phosphorus tribromide is selected to maintain the temperature of the reaction mixture in the range between about 60 and 75 °C, as this controls the exothermic reaction and maximizes the purity of the product.

After completion of the reaction the product of Formula 2 can be isolated by standard techniques known in the art, including sparging, pH adjustment, extraction, evaporation, crystallization and chromatography. Much of the R³Br byproduct and hydrogen bromide remaining in the reaction mixture can be removed by sparging with air or a gas such as nitrogen. Compounds of Formula 2 are generally crystalline solids; on cooling the reaction mixture, the product usually crystallizes as a solid that can be collected by filtration, washed with water to remove residual phosphorous acid and hydrogen bromide, and dried. The method of Scheme 2 is illustrated by Example 1.

13

Compounds of Formula 4 can be prepared by general methods known in the art, including, for example halogenation of corresponding compounds of Formula 11 with chlorine or bromine as shown in Scheme 3.

Scheme 3



Particularly useful for the halogenation of Scheme 3 is nascent chlorine or bromine generated by contact of aqueous hydrochloric acid or hydrobromic acid with hydrogen peroxide according to the general method of German Patent Publication DE 2750292-A1. This method is illustrated by Reference Example 1 for X being chlorine. Corresponding compounds can be prepared by this procedure by substituting hydrobromic acid for hydrochloric acid.

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. 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. Purity of products containing 2-amino-5-chloro-N,3-dimethylbenzamide was determined by Reverse Phase HPLC using an Ace C4 Column (Advanced Chromatography Technologies, Aberdeen, Scotland) and an acetonitrile/water gradient containing 0.005 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ buffer adjusted to pH 3 with H_3PO_4 . ^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, "br s" means broad singlet, and "br m" means broad multiplet.

REFERENCE EXAMPLE 1

Preparation of 5-Chloro-2-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-methylbenzoic acid (a compound of Formula 4)

A 2-L reactor equipped with overhead stirrer and thermocouple was charged with 150 g (0.672 mol) of 2-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-methylbenzoic acid (ca. 98% purity) and acetic acid (500 g). The resulting slurry was heated to 35–40 °C to give a solution, which was cooled to 30 °C, and then hydrochloric acid (37%, 150 g, 1.5 mol, 2.2 eq) was added.

The mixture was maintained at 30 °C while aqueous hydrogen peroxide (30%, 96 g, 0.85 mol, 1.25 eq) was added over about 1 h. The mixture was then warmed to 35 °C and held at that temperature for about 1 h. About 600 mL of water was metered in over about 30 minutes, while maintaining the temperature at 30–35 °C. The mixture was cooled to 10 °C, and the product was collected by filtration, and the wet cake was washed with water (3 x 100 mL); the third wash tested negative with KI-starch paper. The wet cake was dried to constant weight in a vacuum oven at 50 °C. The crude yield was about 150 g (about 84% based on an estimated purity of 2-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-methylbenzoic acid of 98% and estimated product purity of 95%). A portion of the crude product was first recrystallized from toluene and then recrystallized from aqueous methanol to give an analytical sample melting at 124–126 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.54 (m, 2H), 8.9 (br s, 1H), 13.1 (br s, 1H).

EXAMPLE 1

Preparation of 6-Chloro-8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (a compound of Formula 2)

A 1-L, three-necked flask equipped with an addition funnel, thermometer, condenser, nitrogen bubbler, and caustic scrubber was charged with 5-chloro-2-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-methylbenzoic acid (i.e. the product of Reference Example 1) (74.0 g, 0.288 mol) and toluene (300 mL). The mixture was heated at 60–65 °C while phosphorus tribromide (39 g, 0.144 mol) was added over about 60 minutes. The mixture was heated at 65 °C for about 30 minutes, which resulted in no more than 0.2% of the intermediate 6-chloro-2-ethoxy-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one remaining according to HPLC analysis. The mixture was sparged with nitrogen to remove hydrogen bromide and ethyl bromide, and then cooled to 20 °C. The product was collected under filtration, and the filter cake was successively washed with toluene (30 mL) and water (2 x 100 mL), and then suction dried. Drying the collected solid in a vacuum oven to constant weight provided the title compound (59 g, about 97% purity by HPLC analysis). A portion of the dried product was recrystallized by dissolving in *N,N*-dimethylformamide (4 volumes) at 60 °C and cooling to 20 °C to provide a sample of 99% purity melting at >250 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.33 (s, 3H), 7.67 (dd, 1H, *J* = 2.5 and 0.6 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 11.2 (br s, 1H).

EXAMPLE 2

Preparation of 2-Amino-5-chloro-N,3-dimethylbenzamide (a compound of Formula 1)

A 300-mL flask equipped with a thermometer and nitrogen bubbler was charged with ethyl acetate (100 mL) and 12.6 g (0.21 mol) of acetic acid. Anhydrous methylamine (6.3 g, 0.20 mol) was added below the surface of the liquid mixture, which was cooled to maintain the temperature below 35 °C. Then 6-chloro-8-methyl-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (21 g, 0.10 mol) (i.e. the product of Example 1) was added in portions while maintaining the reaction mixture at 35–40 °C. After completion of the addition of the 6-chloro-8-methyl-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione the temperature was maintained at 40–45 °C, and the progress of the reaction was monitored by HPLC analysis. After about 20 minutes, when no more than 0.5% 6-chloro-8-methyl-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione remained, water (50 mL) was added. A distillation head was attached, moderate vacuum was applied, and ethyl acetate was distilled out at an internal temperature of about 46–60 °C and pressure of about 30 to 50 kPa. To replace the ethyl acetate removed by distillation, water was added to maintain the original liquid volume in the reactor. When a significant amount of water began to distill, the aqueous slurry was cooled to 10 °C. The solid was collected by filtration and dried at 60 °C and 13.3 kPa to afford the title compound as a white crystalline solid (19 g, ca. 95% yield, >98% purity by peak area in HPLC analysis).

EXAMPLE 3

A Second Preparation of 2-Amino-5-chloro-N,3-dimethylbenzamide

A 250-mL flask equipped with a thermometer and nitrogen bubbler was charged with 6-chloro-8-methyl-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (9.0 g, 43 mmol) (i.e. the product of Example 1), ethyl acetate (50 mL), and acetic acid (3.8 g, 63 mmol). The mixture was heated to 50 °C, and anhydrous methylamine (1.6 g, 50 mmol) was added below the surface of the mixture while maintaining the temperature at 48–52 °C. The mixture was held for 1 h at 50 °C, then water (65 mL) was added, and the ethyl acetate was removed by distillation. When the pot temperature reached 83 °C, the solution was seeded, and the product slurry was cooled over 3 h to 10 °C. The solid was collected by filtration and dried to afford the title compound as a white crystalline solid (7.94 g, > 98.5 wt. % purity by HPLC assay, 93% yield) melting at 143–145 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.08 (s, 3H), 2.72 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz), 6.36 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.33 (q, 1H, *J* = 4.5 Hz).

EXAMPLE 4

A Third Preparation of 2-Amino-5-chloro-*N*,3-dimethylbenzamide

A 250-mL flask equipped with thermometer and nitrogen bubbler was charged with 6-chloro-8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (21.0 g, 0.099 mol) (i.e. the product of Example 1), ethyl acetate (100 mL), and acetic acid (12.6 g, 0.21 mol). The mixture was stirred at 22 °C, and anhydrous methylamine (4.3 g, 0.14 mol) was added below the surface of the mixture in portions over 45 minutes while maintaining the temperature at 22–41 °C. The mixture was held for 2 h at 40 °C, then water (150 mL) was added, and the ethyl acetate was removed by distillation. When the pot temperature reached 83 °C, the solution was seeded, and the product slurry was cooled over about 2 h to 10 °C. The solid was collected by filtration, washed with water and dried to afford the title compound as a white crystalline solid (18.38 g, > 97.4 wt. % purity by HPLC, 94% yield) melting at 143–145 °C.

EXAMPLE 5

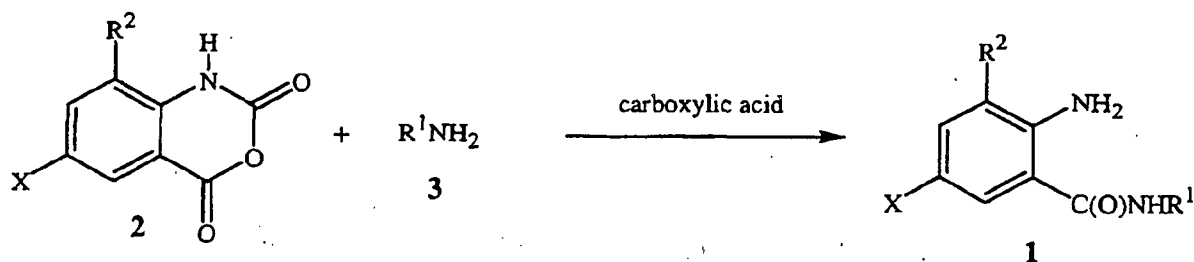
Preparation of 2-Amino-5-chloro-*N*,3-dimethylbenzamide Using Aqueous Methylamine

The procedure of Example 3 was modified by using aqueous methylamine (40% solution, 10.75 g, 0.138 mol) instead of anhydrous methylamine. Obtained after collection of solid and drying was 18.57 g of crude product, which HPLC showed containing the title compound in only 92.4 wt. % purity, thus corresponding to 87.3% yield. HPLC showed the crude product also containing about 3.4 wt. % of 6-chloro-3,8-dimethyl-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinedione derived from cyclization of the 5-chloro-3-methyl-2-[[[(methylamino)-carbonyl]amino]benzoic acid by-product, and about 1.7% of the hydrolysis product 2-amino-5-chloro-3-methylbenzoic acid. This Example demonstrates that water has a detrimental effect on the yield and purity of the product.

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

17

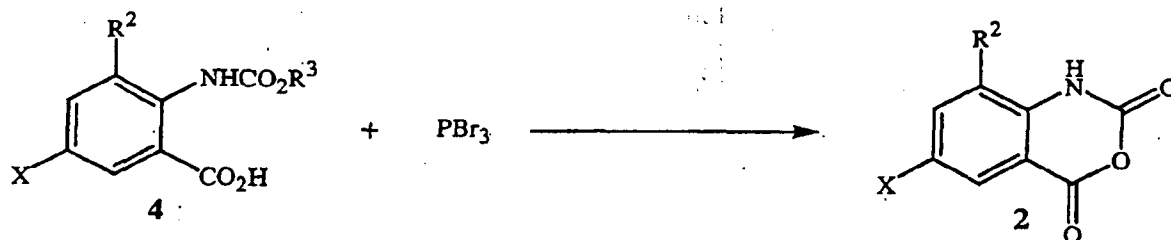
TABLE 1



X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²
Cl	H	Me	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Br	H	Me	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Cl
Cl	Me	Me	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl
Br	Me	Me	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	<i>t</i> -Bu	Cl
Cl	Et	Me	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl
Br	Et	Me	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	<i>c</i> -Pr	Cl
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	H	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	H	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Me	Cl	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Me	Cl	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Et	Cl	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Et	Cl	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl

Table 2 illustrates particular transformations to prepare compounds of Formula 2 according to a method of the present invention.

TABLE 2



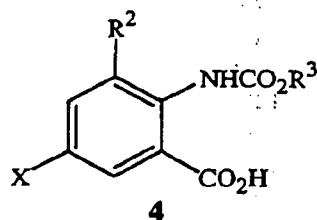
X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	benzyl	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	benzyl	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexyl

18

Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexyl
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	benzyl	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	allyl	Br	Me	benzyl	Br	Me	2-Cl-Et

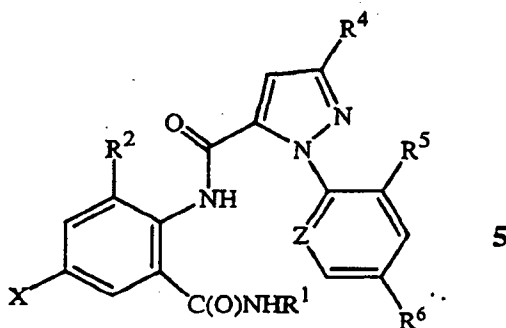
By the methods and procedures described herein together with methods known in the art, the compounds of Formula 4 listed in Table 3 can be prepared. In particular, these compounds are useful intermediates that can be made by the method of Scheme 3 and are starting materials for preparing compounds of Formula 2 according to the method of Scheme 2.

TABLE 3



X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	benzyl	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	benzyl	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexyl
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexyl
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	benzyl	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	allyl	Br	Me	benzyl	Br	Me	2-Cl-Et

Compounds of Formula 1 prepared by the present method of Scheme 1 are useful intermediates for preparing compounds of Formula 5.

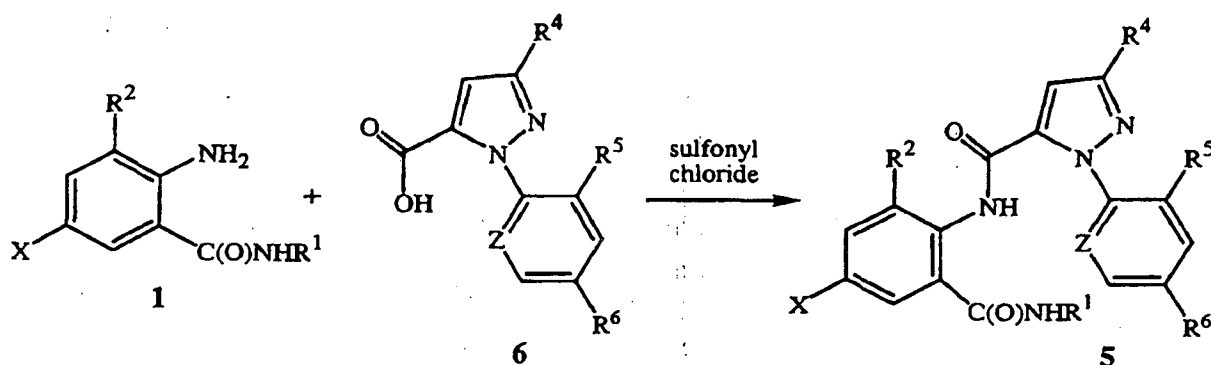


wherein

- X is Cl or Br;
 Z is CR⁷ or N;
 R¹ is H, C₁–C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;
 R² is CH₃ or Cl;
 5 R⁴ is Cl, Br, CF₃, OCF₂H or OCH₂CF₃;
 R⁵ is F, Cl or Br;
 R⁶ is H, F or Cl; and
 R⁷ is H, F, Cl or Br.

Compounds of Formula 5 are useful as insecticides, as described, for example in PCT
 10 Patent Publications WO 2003/015518 and WO 2006/055922. A variety of routes are
 possible for preparing a compound of Formula 5 from a compound of Formula 1. In one
 method shown in Scheme 4, a compound of Formula 5 is prepared by combining a
 compound of Formula 1, a carboxylic acid compound of Formula 6 and sulfonyl chloride
 according to the general method taught in PCT Patent Publication WO 2006/062978, which
 15 is hereby incorporated herein in its entirety by reference.

Scheme 4



As described in WO 2006/062978 a variety of reaction conditions are possible for this
 method. Typically a sulfonyl chloride is added to a mixture of the compounds of Formulae 1
 20 and 6 in the presence of a solvent and a base. Sulfonyl chlorides are generally of the formula
 RS(O)₂Cl wherein R is a carbon-based radical. Typically for this method R is C₁–C₄ alkyl,
 C₁–C₂ haloalkyl, or phenyl optionally substituted with 1–3 substituents selected from the
 group consisting of halogen, C₁–C₃ alkyl and nitro. Commercially available sulfonyl
 chlorides include methanesulfonyl chloride (R is CH₃), propanesulfonyl chloride (R is
 25 (CH₂)₂CH₃), benzenesulfonyl chloride (R is phenyl), and *p*-toluenesulfonyl chloride (R is
 4-methylphenyl). Methanesulfonyl chloride is of note for reasons of lower cost, ease of
 addition and/or less waste. At least one molar equivalent of the sulfonyl chloride per mole
 of the compound of Formula 6 is stoichiometrically needed for complete conversion.

Typically the molar ratio of sulfonyl chloride to the compound of Formula 6 is no more than about 2.5, more typically no more than about 1.4.

The compound of Formula 5 is formed when the starting compounds of Formulae 1 and 6 and the sulfonyl chloride are contacted with each other in a combined liquid phase, in which each is at least partially soluble. Particularly as the starting materials of Formulae 1 and 6 are typically solids at ordinary ambient temperatures, the method is most satisfactorily conducted using a solvent in which the starting compounds have significant solubility. Thus typically the method is conducted in a liquid phase comprising a solvent. In some cases the carboxylic acid of Formula 6 may have only slight solubility but its salt with added base may have more solubility in the solvent. Suitable solvents for this method include nitriles such as acetonitrile and propionitrile; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, and butyl acetate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone (MEK), and methyl butyl ketone; haloalkanes such as dichloromethane and trichloromethane; ethers such as ethyl ether, methyl *tert*-butyl ether, tetrahydrofuran (THF), and *p*-dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, chlorobenzene, and dichlorobenzene; tertiary amines such as trialkylamines, dialkylanilines, and optionally substituted pyridines; and mixtures of the foregoing. Solvents of note include acetonitrile, propionitrile, ethyl acetate, acetone, MEK, dichloromethane, methyl *tert*-butyl ether, THF, *p*-dioxane, toluene, and chlorobenzene. Of particular note as solvent is acetonitrile, as it often provides products in superior yield and/or purity.

As the reaction of the present method generates hydrogen chloride as a byproduct, which would otherwise bind to basic centers on the compounds of Formulae 1, 5 and 6, the method is most satisfactorily conducted in the presence of at least one added base. The base can also facilitate constructive interaction of the carboxylic acid with the sulfonyl chloride compound and the anthranilamide. Reaction of an added base with the carboxylic acid of Formula 6 forms a salt, which may have greater solubility than the carboxylic acid in the reaction medium. Although the base may be added at the same time, in alternation, or even after the addition of the sulfonyl chloride, the base is typically added before the addition of the sulfonyl chloride. Some solvents such as tertiary amines also serve as bases, and when these are used as solvents they will be in large stoichiometric excess as bases. When the base is not used as solvent the nominal mole ratio of the base charged to the sulfonyl chloride charged is typically from about 2.0 to 2.2, and is preferably from about 2.1 to 2.2. Preferred bases are tertiary amines, including substituted pyridines. More preferred bases include 2-picoline, 3-picoline, 2,6-lutidine, and pyridine. Of particular note as base is 3-picoline, as its salts with carboxylic acids of Formula 6 are often highly soluble in solvents such as acetonitrile.

The product *N*-phenylpyrazole-1-carboxamide compounds of Formula 5 can be isolated from the reaction mixtures by methods known to those skilled in the art, including crystallization, filtration, and extraction. WO 2006/062978 discloses specific examples relevant to the method of Scheme 4.

Pyrazolecarboxylic acid compounds of Formula 6 can be prepared using methods of heterocyclic synthesis known in the literature, including PCT Patent Publications WO 1998/57397, WO 2003/015519, WO 2006/055922 and WO 2006/062978 and references found in the following compendia: *Rodd's Chemistry of Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. IVa to IVI, S. Coffey editor, Elsevier Scientific Publishing, New York, 1973; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-7, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1-9, A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, 1996; and the series, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York.

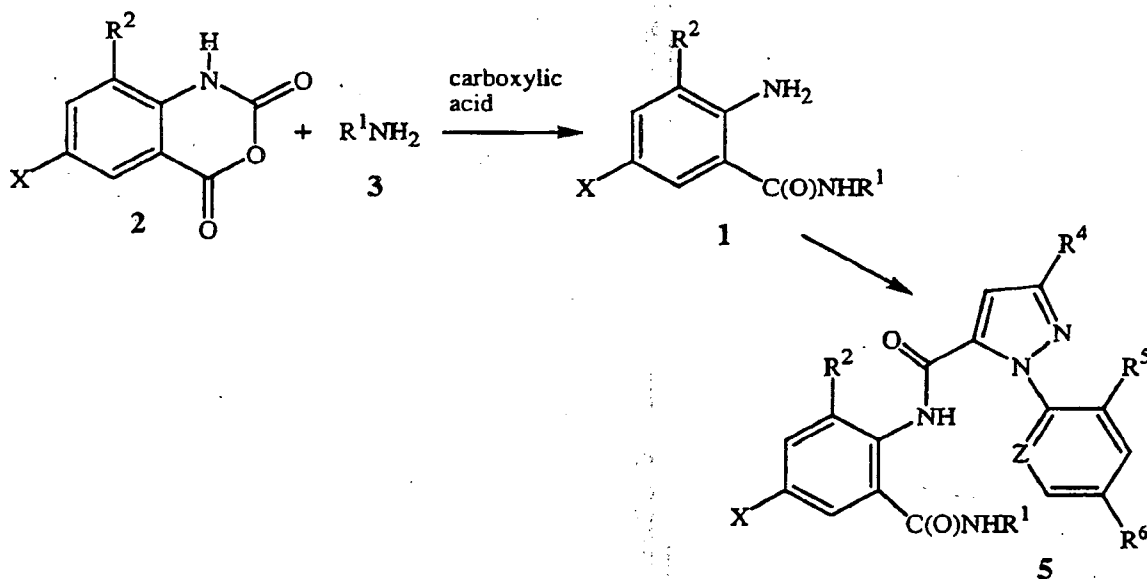
The method of Scheme 4 is illustrative of just one of many methods for converting an amine compound of Formula 1 to the corresponding carboxamide compound of Formula 5. A wide variety of general methods known in the art for preparing carboxamides from carboxylic acids and amines. For a general review,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

Table 4 illustrates particular transformations to prepare compounds of Formula 5 from compounds of Formulae 2 and 3 according to a method of the present invention. The

conversion of the compound of Formula 1 to the compound of Formula 5 can, for example, be accomplished according to the method of Scheme 4 using a sulfonyl chloride such as methanesulfonyl chloride in the presence of a solvent such as acetonitrile and a base such as 3-picoline.

5

TABLE 4



R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	N
Cl	Et	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Cl	H	Cl	Cl	F	N
Cl	H	Me	Cl	F	N	Cl	Me	Cl	Cl	F	N
Cl	Me	Me	Cl	F	N	Cl	Et	Cl	Cl	F	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	Et	Me	Cl	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	H	Cl	Cl	Cl	N
Cl	H	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	N
Cl	Me	Me	Cl	Cl	N	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	N
Cl	Et	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	H	Cl	Cl	Br	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Br	N
Cl	H	Me	Cl	Br	N	Cl	Et	Cl	Cl	Br	N
Cl	Me	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	Et	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Cl	H	Cl	Br	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	Me	Cl	Br	F	N
Cl	H	Me	Br	F	N	Cl	Et	Cl	Br	F	N
Cl	Me	Me	Br	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	Et	Me	Br	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	H	Cl	Br	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	Me	Cl	Br	Cl	N
Cl	H	Me	Br	Cl	N	Cl	Et	Cl	Br	Cl	N
Cl	Me	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	Et	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	N	Cl	H	Cl	Br	Br	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	Me	Cl	Br	Br	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	Et	Cl	Br	Br	N
Cl	H	Me	Br	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	Me	Me	Br	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	N
Cl	Et	Me	Br	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	Me	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	H	Me	CF ₃	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	Et	Me	CF ₃	F	N	Br	H	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	H	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	Me	Cl	CF ₃	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	Et	Me	CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Br	H	Cl	Cl	F	N
Br	H	Me	Cl	F	N	Br	Me	Cl	Cl	F	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	Me	Me	Cl	F	N	Br	Et	Cl	Cl	F	N
Br	Et	Me	Cl	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	H	Cl	Cl	Cl	N
Br	H	Me	Cl	Cl	N	Br	Me	Cl	Cl	Cl	N
Br	Me	Me	Cl	Cl	N	Br	Et	Cl	Cl	Cl	N
Br	Et	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	H	Cl	Cl	Br	N
Br	H	Me	Cl	Br	N	Br	Me	Cl	Cl	Br	N
Br	Me	Me	Cl	Br	N	Br	Et	Cl	Cl	Br	N
Br	Et	Me	Cl	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	H	Cl	Br	F	N
Br	H	Me	Br	F	N	Br	Me	Cl	Br	F	N
Br	Me	Me	Br	F	N	Br	Et	Cl	Br	F	N
Br	Et	Me	Br	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	H	Cl	Br	Cl	N
Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	Me	Cl	Br	Cl	N
Br	Me	Me	Br	Cl	N	Br	Et	Cl	Br	Cl	N
Br	Et	Me	Br	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	N
Br	H	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	Br	Br	N
Br	Me	Me	Br	Br	N	Br	Et	Cl	Br	Br	N
Br	Et	Me	Br	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	H	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	F	N
Cl	Et	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	Et	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	Me	Me	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	H	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	Br	N
Br	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	Br	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	F	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	H	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	H	Me	Cl	F	CH	Cl	H	Cl	Cl	F	CH
Cl	Me	Me	Cl	F	CH	Cl	Me	Cl	Cl	F	CH
Cl	Et	Me	Cl	F	CH	Cl	Et	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	H	Me	Cl	Cl	CH	Cl	H	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	Me	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	Et	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	H	Me	Cl	Br	CH	Cl	H	Cl	Cl	Br	CH
Cl	Me	Me	Cl	Br	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Br	CH
Cl	Et	Me	Cl	Br	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	CH

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	H	Me	Br	F	CH	Cl	H	Cl	Br	F	CH
Cl	Me	Me	Br	F	CH	Cl	Me	Cl	Br	F	CH
Cl	Et	Me	Br	F	CH	Cl	Et	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	H	Me	Br	Cl	CH	Cl	H	Cl	Br	Cl	CH
Cl	Me	Me	Br	Cl	CH	Cl	Me	Cl	Br	Cl	CH
Cl	Et	Me	Br	Cl	CH	Cl	Et	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	H	Me	Br	Br	CH	Cl	H	Cl	Br	Br	CH
Cl	Me	Me	Br	Br	CH	Cl	Me	Cl	Br	Br	CH
Cl	Et	Me	Br	Br	CH	Cl	Et	Cl	Br	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Br	H	Cl	CF ₃	F	CH
Br	Me	Me	CF ₃	F	CH	Br	Et	Cl	CF ₃	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	F	CH

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	F	CH
Br	H	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	Me	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	H	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	Me	Me	CF ₃	Br	CH	Br	Et	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	H	Me	Cl	F	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	Me	Me	Cl	F	CH	Br	H	Cl	Cl	F	CH
Br	Et	Me	Cl	F	CH	Br	Me	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	Et	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	CH
Br	H	Me	Cl	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	Me	Me	Cl	Cl	CH	Br	H	Cl	Cl	Cl	CH
Br	Et	Me	Cl	Cl	CH	Br	Me	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	Et	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
Br	H	Me	Cl	Br	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	Me	Me	Cl	Br	CH	Br	H	Cl	Cl	Br	CH
Br	Et	Me	Cl	Br	CH	Br	Me	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	Et	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	H	Me	Br	F	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	Me	Me	Br	F	CH	Br	H	Cl	Br	F	CH
Br	Et	Me	Br	F	CH	Br	Me	Cl	Br	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Br	Et	Cl	Br	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	CH
Br	H	Me	Br	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	Me	Me	Br	Cl	CH	Br	H	Cl	Br	Cl	CH
Br	Et	Me	Br	Cl	CH	Br	Me	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Br	Et	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	CH
Br	H	Me	Br	Br	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	Me	Me	Br	Br	CH	Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Et	Me	Br	Br	CH	Br	Me	Cl	Br	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	CH	Br	Et	Cl	Br	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	CH
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH	Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	F	CH	Cl	H	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	CH	Cl	Et	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Me	OCHF ₂	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	CH	Cl	H	Cl	OCHF ₂	Br	CH

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	CH	Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	F	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	F	CH	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Me	Me	OCHF ₂	Cl	CH	Br	H	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	CH	Br	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	Br	CH	Br	Me	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH
R ⁶ is F.						R ⁶ is F.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N	Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	Br	Br	N	Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N	Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH

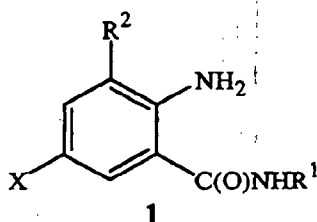
R ⁶ is F.						R ⁶ is F.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

R ⁶ is Cl.						R ⁶ is Cl.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N	Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	Br	Br	N	Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N	Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

CLAIMS

What is claimed is:

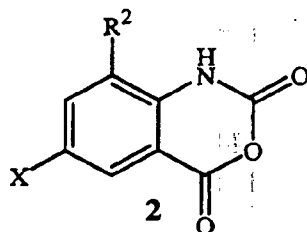
1. A method for preparing a compound of Formula 1



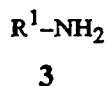
- 5 wherein R¹ is H, C₁–C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;
R² is CH₃ or Cl; and
X is Cl or Br;

comprising:

contacting a compound of Formula 2



with a compound of Formula 3



in the presence of a carboxylic acid.

2. The method of Claim 1 wherein said contact is in a substantially anhydrous
15 reaction medium comprising a suitable organic solvent.

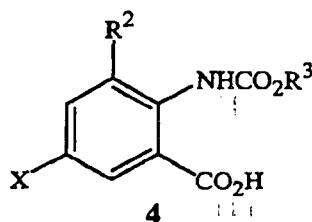
3. The method of Claim 1 wherein said contact is in a reaction medium comprising
ethyl acetate.

4. The method of Claim 1 wherein the compound of Formula 3 is added to a
mixture comprising the compound of Formula 2 and the carboxylic acid.

- 20 5. The method of Claim 1 wherein said contact is in a reaction medium having a pH
in a range of from about 3 to about 7.

34

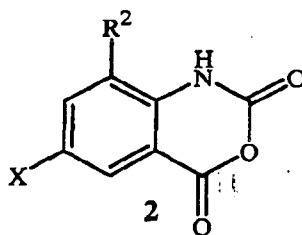
6. The method of Claim 1 wherein the Compound of Formula 2 is prepared by contacting a compound of Formula 4



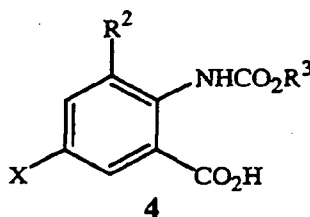
5 wherein R^3 is C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; with phosphorus tribromide.

7. The method of Claim 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is CH_3 , and X is Cl .

8. A method for preparing the compound of Formula 2



10 wherein R^2 is CH_3 or Cl ; and X is Cl or Br ; comprising: contacting a compound of Formula 4



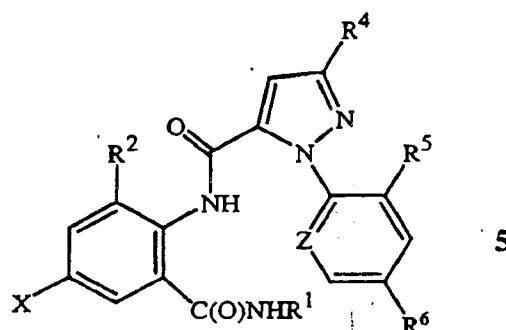
15 wherein R^3 is C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_6 alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl;

with phosphorus tribromide.

9. The method of Claim 8 wherein R^2 is CH_3 , and X is Cl .

35

10. A method for preparing a compound of Formula 5



wherein

X is Cl or Br;

Z is CR⁷ or N;

R¹ is H, C₁–C₄ alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl;

R² is CH₃ or Cl;

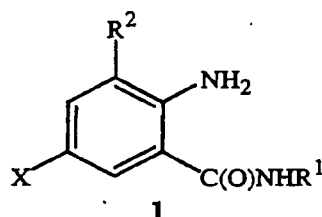
R⁴ is Cl, Br, CF₃, OCF₂H or OCH₂CF₃;

R⁵ is F, Cl or Br;

R⁶ is H, F or Cl; and

R⁷ is H, F, Cl or Br;

using a compound of Formula 1

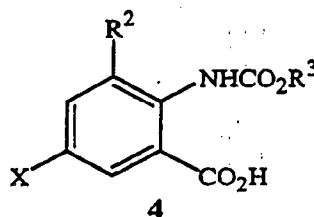


characterized by:

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

11. The method of Claim 10 wherein R¹ is CH₃, R² is CH₃, R⁴ is Br, R⁵ is Cl, R⁶ is H, X is Cl, and Z is N.

12. A compound of Formula 4



wherein R^2 is CH_3 or Cl;

R^3 is C_1-C_6 alkyl or C_3-C_6 alkenyl, each optionally substituted with up to 3 halogen and up to 1 phenyl; and

X is Cl or Br;

5 provided that when R^2 and X are each Cl, then R^3 is other than CH_3 .

13. A compound of Claim 12 wherein R^2 is CH_3 and X is Cl.
14. A compound of Claim 13 wherein R^3 is C_1-C_2 alkyl.
15. A compound of Claim 12 wherein R^2 is CH_3 and X is Br.
16. A compound of Claim 15 wherein R^3 is C_1-C_2 alkyl.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/014972

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HEISER, David, E.
E. I. du Pont de Nemours and Company
Legal Patent Records Center
4417 Lancaster Pike
Wilmington, Delaware 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 12 October 2007 (12.10.2007)	
Applicant's or agent's file reference BA9379PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/014972	International filing date (day/month/year) 27 June 2007 (27.06.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 July 2006 (19.07.2006)
Applicant E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 July 2006 (19.07.2006)	60/831,781	US	07 September 2007 (07.09.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ellen Moyse
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 05

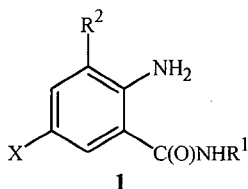
PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDAS

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

5 Como se describe en las Publicaciones de patente PCT WO 2003/015518, WO 2006/055922 y WO 2006/062978, las 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas son materiales de partida útiles para preparar diamidas antropodicas de ácido antranílico. La WO 2006/062978 describe que 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas
10 se pueden preparar mediante la halogenación de las 2-aminobenzamidas 3-sustituidas correspondientes. Como el grupo amino es de fuerte activación para la sustitución electrófila en el anillo benceno, las 2-aminobenzamidas 3-sustituidas reaccionan rápidamente con reactivos de halogenación electrófilos en la
15 posición 5. Sin embargo, los productos resultantes, son las mismas anilinas y solo se desactivan parcialmente mediante monohalogenación, son susceptibles para halogenación adicional. De acuerdo con lo anterior hay una necesidad de nuevos métodos para preparar 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas sin hacer
20 reaccionar una anilina directamente con un agente de halogenación.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 Esta invención proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1



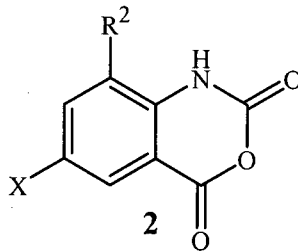
- 000056

en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R^2 es CH_3 o Cl; y

5 X es Cl o Br;

que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2

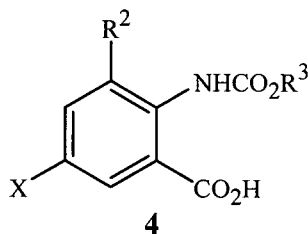


con un compuesto de la Fórmula 3



en la presencia de un ácido carboxílico.

Esta invención también proporciona un método para preparar el
20 compuesto de la Fórmula 2 en donde R^2 es CH_3 o Cl; y X es Cl o Br; que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4

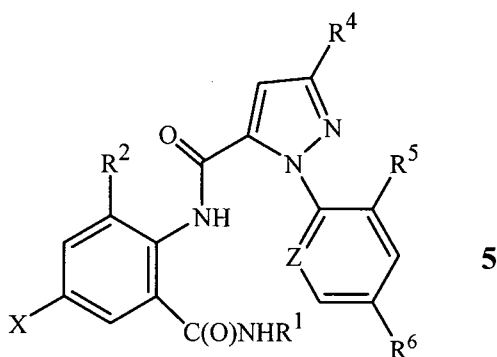


en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; con tribromuro de fósforo.

- 000057

Esta invención se relaciona adicionalmente con un compuesto
novedoso de la Fórmula 4 en donde R^2 es CH_3 o Cl ; R^3 es alquilo
 C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con
5 hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br ; dado que
cuando R^2 y X son cada uno Cl , luego R^3 es diferente a CH_3 ; que
es un intermedio útil para preparar compuestos de las Fórmulas 1
y 2 mediante los métodos descritos anteriormente.

10 Esta invención también se relaciona con un método para
preparar un compuesto de la Fórmula 5



en donde

X es Cl o Br ;

20 Z es CR^7 o N ;

R^1 es H , alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo o
metilciclopropilo;

R^2 es CH_3 o Cl ;

R^4 es Cl , Br , CF_3 , OCF_2H o OCH_2CF_3 ;

25 R^5 es F , Cl o Br ;

R^6 es H , F o Cl ; y

R^7 es H , F , Cl o Br ;

utilizando un compuesto de la Fórmula 1. Este método se

caracteriza al preparar el compuesto de la Fórmula 1 a partir de los compuestos de las Fórmulas 2 y 3 mediante el método indicado anteriormente.

5

DETALLES DE LA INVENCION

Como se utiliza aquí, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene" o cualquier otra variación de estos, se pretenden que cubran una
10 inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, proceso, método, artículo, o aparato que comprende una lista de elementos que no se limita necesariamente a solo aquellos elementos pero puede incluir otros elementos que no se listan expresamente o inherentes a tal composición, proceso, método, artículo, o
15 aparato. Adicionalmente, a menos que se establezca expresamente lo contrario, "o" se refiere a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante uno cualquiera de los siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no
20 está presente) y B es verdadero (o está presente), y A y B son verdaderos (o están presentes).

También, los artículos indefinidos "un" y "uno" que preceden a un elemento o componente de la invención se pretende que sean
25 no restrictivos con respecto al número de casos (es decir ocurrencias) del elemento o componente. Por lo tanto "un" o "uno" se debe leer para incluir uno o por lo menos uno, y la forma de la palabra singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número signifique obviamente que es

singular.

El término "opcionalmente sustituido" en la definición de un radical (por ejemplo, alquilo o alquenilo) significa que el radical se sustituye o no se sustituye con uno o más sustituyentes hasta cualquier límite de número de sustituyentes establecidos. Como "opcionalmente sustituido" incluye la opción de no sustitución, la frase "cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes" significa que están presentes opcionalmente 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Por lo tanto "cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes" es sinónimo con "cada uno sustituido opcionalmente con 0-3 sustituyentes" y con "cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes". Las frases relacionadas que se mencionan "opcionalmente sustituido" se definen análogamente. Como ejemplos adicionales, "cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos" es sinónimo con "cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 halógenos", y "cada uno sustituido opcionalmente con hasta 1 fenilo" es sinónimo con "cada uno sustituido opcionalmente con 0-1 fenilo". Cuando se menciona "halógeno" en el contexto de un rango que incluye 1 o más de uno (por ejemplo, "hasta 3 halógenos"), la forma de la palabra singular "halógeno" significa "halógenos" o "átomos de halógeno" cuando más de un átomo de halógeno está presente. Cuando más de un sustituyente está presente, cada sustitución es independiente del otro. Por ejemplo, cuando dos o más halógenos están presentes como sustituyentes, cada uno de los átomos de halógeno puede ser los mismos halógenos o diferentes.

. 000060

Las proporciones se mencionan generalmente aquí como números únicos, que se relacionan con el número 1; por ejemplo, una proporción de 4 significa 4:1.

5 Como se refiere a en la descripción y reivindicaciones actuales, el término "ácido carboxílico" significa un compuesto químico orgánico que comprende por lo menos un grupo funcional de ácido carboxílico (es decir $-C(O)OH$). El término "ácido carboxílico" no incluye el compuesto de ácido carbónico (es decir $HOC(O)OH$). El ácido carboxílico incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloracético, ácido benzoico, ácido maleico, y ácido cítrico. El término "pK_a efectivo" se refiere al pK_a del grupo funcional de ácido carboxílico, o si el compuesto tiene más de un grupo funcional de ácido carboxílico, "pK_a efectivo" se refiere al pK_a del grupo funcional de ácido carboxílico más ácido. Como se refiere aquí, el "pH efectivo" de una mezcla o sustancia no acuosa, tal como una mezcla de reacción, se determina al mezclar una alícuota de la sustancia o mezcla con aproximadamente 5 a 20 volúmenes de agua y luego medir el pH de la mezcla acuosa resultante (por ejemplo, con un medidor de pH). Como se menciona aquí, una sustancia "sustancialmente anhidra" significa la sustancia que contiene no más de aproximadamente 1% de agua en peso. El nombre químico "anhídrido isatoico" es otro nombre correspondiente a los nombres de resúmenes químicos actuales "2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona".

Las modalidades de la presente invención incluyen:

Modalidad A1. El método descrito en el resumen de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula 1 que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2 con un compuesto de la Fórmula 3 en la presencia de un ácido carboxílico.

Modalidad A2. El método de la modalidad A1 en donde R¹ es alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.

10

Modalidad A3. El método de la modalidad A2 en donde R¹ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropilmetilo.

Modalidad A4. El método de la modalidad A3 en donde R¹ es metilo.

Modalidad A5. El método de la modalidad A1 en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 2.

20

Modalidad A5a. El método de la modalidad A5 en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5.

Modalidad A5b. El método de la modalidad A5a en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3.

Modalidad A5c. El método de la modalidad A5b en donde la

proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.3.

5 Modalidad A6. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con el compuesto de la Fórmula 3 en la presencia del ácido carboxílico y en la presencia de un disolvente orgánico adecuado.

10 Modalidad A7. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con el compuesto de la Fórmula 3 en la presencia del ácido carboxílico en un medio de reacción que comprende un disolvente orgánico adecuado.

15 Modalidad A8. El método de la modalidad A7 en donde el medio de reacción contiene 5% de agua en peso o menos.

Modalidad A9. El método de la modalidad A8 en donde el medio de reacción contiene 1% de agua en peso o menos.

20 Modalidad A10. El método de la modalidad A9 en donde el medio de reacción contiene 0.1% de agua en peso o menos.

Modalidad A11. El método de la modalidad A7 en donde el medio de reacción es sustancialmente anhidro.

25

Modalidad A12. El método de una cualquiera de la modalidades A6 y A7 en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, cetonas, nitrilos, haloalcanos, éteres, y hidrocarburos halogenados y no

halogenados.

Modalidad A13. El método de la modalidad A12 en donde el disolvente orgánico comprende a Alquiléster de ácido carboxílico
5 C₂-C₃ de un alcohol C₁-C₃.

Modalidad A14. El método de la modalidad A13 en donde el disolvente orgánico comprende acetato de etilo.

10 Modalidad A15. El método de la modalidad A1 en donde el contacto está en un medio de reacción que tiene un pH en un rango desde aproximadamente 3 a aproximadamente 7

Modalidad A16. El método de la modalidad A15 en donde el
15 ácido carboxílico se selecciona para proporcionar un pH dentro de dicho rango.

Modalidad A17. El método de la modalidad A1 en donde el ácido
carboxílico tiene un efectivo pK_a entre aproximadamente 2 y
20 aproximadamente 5.

Modalidad A18. El método de la modalidad A1 en donde el ácido carboxílico es ácido alquilcarboxílico C₂-C₁₈.

25 Modalidad A19. El método de la modalidad A18 en donde el ácido carboxílico es ácido acético.

Modalidad A20. El método de la modalidad A1 en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 el ácido carboxílico

es de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 3.

000054

5 Modalidad A20a. El método de la modalidad A20 en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 el ácido carboxílico es de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.2.

Modalidad A20b. El método de la modalidad A20 en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 el ácido carboxílico es de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 3.

10

Modalidad A20c. El método de la modalidad A20b en donde la proporción mol del compuesto de la Fórmula 3 del ácido carboxílico es de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2.

15 Modalidad A21. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con el compuesto de la Fórmula 3 y el ácido carboxílico en una temperatura que varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 75 °C.

20 Modalidad A21a. El método de la modalidad A21 en donde la temperatura es entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 °C.

Modalidad A21b. El método de la modalidad A21a en donde las temperaturas están entre aproximadamente 35 y aproximadamente 60
25 °C.

Modalidad A21c. El método de la modalidad A21b en donde la temperatura es entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55 °C.

Modalidad A21d. El método de la modalidad A21b en donde la temperatura es entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 °C.

5 Modalidad A22. El método de la modalidad A21d en donde la temperatura es entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55 °C.

Modalidad A23. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 3 se agrega a una mezcla del compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.

10 Modalidad A24. El método de la modalidad A23 en donde el compuesto de la Fórmula 3 se agrega en forma anhidra (es decir sustancialmente forma anhidra).

15 Modalidad A25. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 2 se prepara al poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

20 Modalidad A26. El método de la modalidad A1 en donde el compuesto de la Fórmula 3 se agrega a la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.

25 Modalidad B1. El método descrito en el resumen de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula 2 que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

Modalidad B4. El método de la modalidad B1 en donde R³ es alquilo C₁-C₄.

090066

Modalidad B5. El método de la modalidad B4 en donde R^3 es no ramificado del átomo de carbono del enlace R^3 a oxígeno.

5 Modalidad B6. El método de la modalidad B5 en donde R^3 es metilo o etilo.

10 Modalidad B7. El método de la modalidad B1 en donde el compuesto de la Fórmula 4 se pone en contacto con el tribromuro de fósforo en la presencia de un disolvente orgánico adecuado.

15 Modalidad B8. El método de la modalidad B1 en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, hidrocarburos y hidrocarburos halogenados.

20 Modalidad B8a. El método de la modalidad B8 en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, haloalcanos, y hidrocarburos halogenados y no halogenados.

25 Modalidad B9. El método de la modalidad B8a en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de haloalcanos, y hidrocarburos halogenados y no halogenados.

30 Modalidad B10. El método de la modalidad B9 en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, xileno y clorobenceno.

35 Modalidad B11. El método de la modalidad B10 en donde el

disolvente orgánico comprende tolueno.

Modalidad B12. El método de la modalidad B1 en donde la proporción mol del tribromuro de fósforo al compuesto de la
5 Fórmula **3** es de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3.

Modalidad B12a. El método de la modalidad B12 en donde la proporción mol del tribromuro de fósforo al compuesto de la
Fórmula **3** es de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.5.

10 Modalidad B13. El método de la modalidad B12a en donde la proporción mol del tribromuro de fósforo al compuesto de la
Fórmula **3** es de aproximadamente 0.33 a aproximadamente 0.40.

15 Modalidad B14. El método de la modalidad B1 en donde el compuesto de la Fórmula **3** se pone en contacto con tribromuro de
fósforo en una temperatura que varía entre aproximadamente 50 y
aproximadamente 90 °C.

20 Modalidad B14a. El método de la modalidad B14 en donde la temperatura varía entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80
°C.

Modalidad B14b. El método de la modalidad B15a en donde la
25 temperaturas varía entre aproximadamente 60 a aproximadamente 75
°C.

Modalidad B15. El método de la modalidad B14b en donde la temperatura varía entre aproximadamente 60 y aproximadamente 70

°C.

Modalidad C1. El método de una cualquiera de las modalidades A1 y B1 en donde R^2 es metilo.

5

Modalidad C2. El método de una cualquiera de las modalidades A1 y B1 en donde X es Cl.

10 Modalidad C3. El método de una cualquiera de las modalidades A1 y B1 en donde X es Br.

Modalidad C4. El método de una cualquiera de las modalidades A1, A4 y B1 en donde R^2 es CH_3 y X es Cl.

15 Modalidad D1. Un compuesto de la Fórmula 4 en donde R^2 es CH_3 o Cl; R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br; dado que cuando R^2 y X son cada uno Cl, luego R^3 es diferente a CH_3 .

20

Modalidad D2. Un compuesto de la modalidad D1 en donde R^2 es CH_3 .

25 Modalidad D3. Un compuesto de la modalidad D1 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 .

Modalidad D4. El compuesto de la modalidad D3 en donde R^3 es no ramificado del átomo de carbono del enlace R^3 a oxígeno.

000063

Modalidad D5. El compuesto de la modalidad D4 en donde R^3 es metilo o etilo.

5 Modalidad D6. Un compuesto de la modalidad D1 en donde X es Cl.

Modalidad D7. Un compuesto de la modalidad D1 en donde X es Br.

10 Modalidad D8. Un compuesto de la modalidad D1 en donde R^2 es CH_3 y X es Cl.

Modalidad D9. Un compuesto de la modalidad D1 en donde R^2 es CH_3 y X es Br.

15

Modalidad D10. Un compuesto de una cualquiera de las modalidades D1, D8 y D9 en donde R^3 es alquilo C_1-C_2 .

20 Modalidad D11. El compuesto de la modalidad D10 en donde R^2 es CH_3 , R^3 es CH_3 , y X es Cl.

Modalidad D12. El compuesto de la modalidad D10 en donde R^2 es CH_3 , R^3 es CH_3 , y X es Br.

25 Modalidad D13. El compuesto de la modalidad D10 en donde R^2 es CH_3 , R^3 es CH_2CH_3 , y X es Cl.

Modalidad D14. El compuesto de la modalidad D10 en donde R^2 es CH_3 , R^3 es CH_2CH_3 , y X es Br.

. 000070

Modalidad D15. Un compuesto de la modalidad D1 en donde cuando X es Cl, luego R² es diferente a Cl.

5 Modalidad D16. Un compuesto de la modalidad D1 en donde R² es CH₃.

10 Modalidad E1. El método descrito en el resumen de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula 5 utilizando el compuesto de la Fórmula 1 preparado a partir de los compuestos de las Fórmulas 2 y 3.

Modalidad E2. El método de la modalidad E1 en donde X es Cl.

15 Modalidad E3. El método de la modalidad E1 en donde X es Br.

Modalidad E4. El método de la modalidad E1 en donde Z es N.

20 Modalidad E5. El método de la modalidad E1 en donde R¹ es alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.

Modalidad E6. El método de la modalidad E5 en donde R¹ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropilmetilo.

25 Modalidad E7. El método de la modalidad E6 en donde R¹ es metilo.

Modalidad E8. El método de la modalidad E1 en donde R² es

CH₃.

Modalidad E9. El método de la modalidad E1 en donde R⁴ es Br.

5 Modalidad E10. El método de la modalidad E1 en donde R⁵ es Cl.

Modalidad E11. El método de la modalidad E1 en donde R⁶ es H.

10 Modalidad E12. El método de la modalidad E1 en donde R¹ es CH₃, R² es CH₃, R⁴ es Br, R⁵ es Cl, R⁶ es H, X es Cl, y Z es N.

Modalidades de esta invención se puede combinar en cualquier forma.

15

Los métodos presentes e intermedios se describen en detalle adicional adelante. En los siguientes esquemas las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X y Z son como se definió anteriormente a menos que se establezca otra cosa.

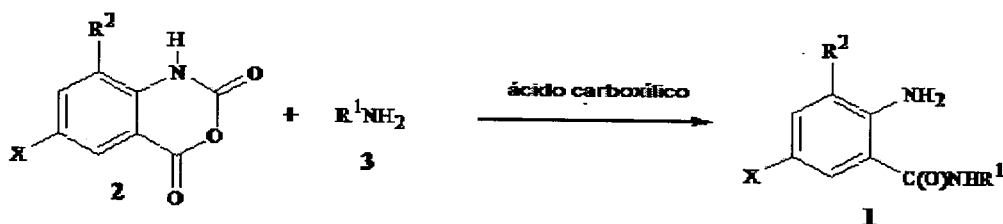
20

Como se muestra en el esquema 1, en un método de la presente invención una antranilamida sustituida de la Fórmula 1 se prepara al ponerla en contacto a partir de un anhídrido isatónico sustituido de la Fórmula 2 con una amina de la Fórmula 3 en la
25 presencia de un ácido carboxílico.

Esquema 1

000072

5



10 Aminas tales como el compuesto de la Fórmula **3** son bases, en
 la ausencia del ácido carboxílico la mezcla de los compuestos de
 las Fórmulas **2** y **3** podrían ser básicas (por ejemplo, pH efectivo
 >7). En el método presente el ácido carboxílico actúa como un
 amortiguador para reducir el pH efectivo de la mezcla de
 reacción. Una gran variedad de ácidos carboxílicos son útiles en
 el método actual, ya que el único requerimiento es para que por
 15 lo menos un grupo de ácido carboxílico imparta acidez. Otros
 grupos funcionales pueden estar presentes, y más de un grupo de
 ácido carboxílico puede estar presente en la molécula de ácido
 carboxílico. Típicamente el ácido carboxílico en el método
 presente tiene un efectivo pK_a en el rango de aproximadamente 2 a
 20 aproximadamente 5. Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo,
 ácido fórmico, ácido propiónico, ácido cloracético, ácido
 benzoico, ácido eftálico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido
 cítrico. Por razones de costo, se prefieren los ácidos
 carboxílicos que no son costosos tal como ácido fórmico, ácido
 25 acético, ácido propiónico y ácido benzoico. Se prefiere
 particularmente el ácido acético, que está comercialmente
 disponible por su bajo costo en su forma anhidra (conocido como
 "ácido acético glacial").

La combinación del ácido carboxílico con la amina básica de la Fórmula 3 forma una sal de amina del ácido carboxílico. Esta sal amina se puede desarrollar antes de la adición del compuesto de anhídrido isatónico de la Fórmula 2, o la sal amina se puede generar in situ al colocar la amina de la Fórmula 3 en una mezcla del compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico. Para el modo de adición, el presente método se lleva a cabo mejor al mantener el pH efectivo de la mezcla durante la reacción entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7.

10

Como el pH efectivo de la mezcla resulta del efecto amortiguante del ácido carboxílico en combinación con la amina de la Fórmula 3, el pH efectivo se puede ajustar de acuerdo con el pK_a efectivo del ácido carboxílico al ajustar la proporción molar de ácido carboxílico a la amina de la Fórmula 3. Típicamente las cantidades molares de la amina de la Fórmula 3 a ácido carboxílico están en el rango de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 3, más típicamente de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 3. Más particularmente, cuando el modo de combinación involucra meter la amina de la Fórmula 3 en la mezcla del compuesto anhídrido isatónico de la Fórmula 2 y ácido carboxílico, la proporción molar de la Fórmula 3 de amina a ácido carboxílico es preferiblemente de aproximadamente 0.85 a aproximadamente 3. cuando el modo de combinación involucra formar la sal amina antes de la adición del compuesto de la Fórmula 2 la proporción molar de la Fórmula 3 de amina al ácido carboxílico es preferiblemente de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.05; tan fuerte como una proporción equimolar cercana (por ejemplo, aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.05) de la Fórmula 3 de

20

25

amina a ácido carboxílico se utiliza, la sal amina así formada es típicamente utilizada en una proporción de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 5 equivalentes molares relativos al compuesto de la Fórmula 2. Para conversiones óptimas, la proporción molar de la amina de la Fórmula 3 para el compuesto de anhídrido isatónico de la Fórmula 2 debe ser por lo menos 1.0, aunque la proporción molar se prefiere para ser de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 por razones de eficiencia y economía, independientemente de cómo se mezclan los componentes. La cantidad molar de la amina de la Fórmula 3 relativa al compuesto de la Fórmula 2 puede ser sustancialmente mayor de 1.5, particularmente cuando se utiliza una proporción equimolar cercana de amina a ácido (por ejemplo, aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.05).

15

El método del esquema 1 típicamente alcanza la producción y pureza mayor del producto cuando el medio de reacción es sustancialmente anhidro. El medio de reacción se forma así típicamente de compuestos sustancialmente anhidros de la Fórmula 2 y 3 y ácido carboxílico. Preferiblemente el medio de reacción y la forma de materiales contienen aproximadamente 5% o menos, más preferiblemente aproximadamente 1% o menos, y más preferiblemente aproximadamente 0.1% de agua o menos (en peso). Si el ácido carboxílico es ácido acético, está preferiblemente en la forma de ácido acético glacial.

La reacción del esquema 1 se conduce típicamente en una fase líquida. En muchos casos la reacción se puede llevar a cabo sin el disolvente diferente a los compuestos de las Fórmulas 1, 2 y 3

y el ácido carboxílico. Pero un procedimiento preferido involucra el uso de un disolvente que puede suspender y por lo menos parcialmente disolver los tensoactivos. Los disolventes preferidos son aquellos que no son reactivos con los componentes de reacción y tienen una constante dieléctrica de aproximadamente 5 o mayor, tal como alquilo nitrilos, ésteres, éteres, o cetonas. Preferiblemente el disolvente debe ser sustancialmente anhidro para facilitar alcanzar un medio de reacción sustancialmente anhidro. La proporción en peso del disolvente al compuesto de la Fórmula 2 es típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, y preferiblemente aproximadamente 5 por razones de eficiencia y economía.

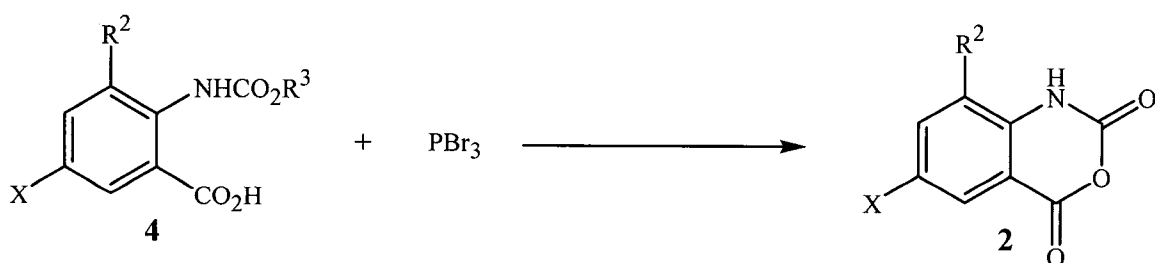
El método del esquema 1 forma el dióxido de carbono como un subproducto. Como el método es típicamente conducido, más del dióxido de carbono formado se involucra del medio de reacción como un gas. La adición del compuesto de la Fórmula 2 en el medio de reacción que contiene la amina de la Fórmula 3 o la adición de la amina de la Fórmula 3 en el medio de reacción que contiene el compuesto de la Fórmula 2 es preferiblemente conducido en tal una proporción y temperatura para facilitar el control de la evolución de dióxido de carbono. La temperatura del medio de reacción es típicamente entre aproximadamente 5 y 75 °C, más típicamente entre aproximadamente 35 y 60 °C.

El producto de la Fórmula 1 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, que incluye ajuste de pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. Por ejemplo, el medio de reacción se puede diluir con aproximadamente

3 a 15 partes en peso de agua relativas con el compuesto de partida de la Fórmula 2, el pH se puede ajustar opcionalmente con ácido o base para optimizar la remoción de las impurezas básicas o acídicas, la fase acuosa se puede separar opcionalmente, y la mayoría del disolvente orgánico se puede remover mediante la destilación o evaporación en presión reducida. Como los compuestos de la Fórmula 1 son típicamente sólidos cristalinos a temperatura ambiente, ellos son generalmente fácilmente aislados mediante filtración, opcionalmente seguido por lavado con agua y luego secado. Típicamente no se necesita ajustar el pH durante el trabajo, y el agua es un medio de cristalización útil para los productos de la Fórmula 1. Por lo tanto un procedimiento particularmente conveniente es para diluir el medio de reacción con agua, remover más del disolvente orgánico mediante destilación a presión atmosférica, y luego la mezcla acuosa fría para cristalizar el producto, que luego se puede recolectar mediante filtración. El método del esquema 1 se ilustra mediante los ejemplos 2-5 adelante.

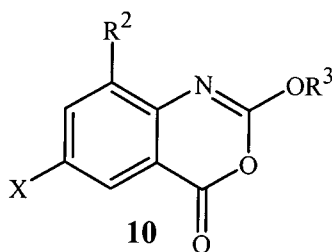
Como se muestra en esquema 2, en otro aspecto de la presente invención un anhídrido isatónico sustituido de la Fórmula 2 se prepara al poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

Esquema 2



Sin estar unido por cualquier teoría particular, el tribromuro de fósforo se considera que reacciona con un compuesto de la Fórmula 4 para producir un compuesto de la Fórmula 10 como se muestra en el Anexo 1 como un intermedio con bromuro de hidrógeno, que reacciona posteriormente para formar el compuesto de la Fórmula 2 y R^3Br como el último subproducto.

Anexo 1



En el método del esquema 2 la cantidad estequiométrica de tribromuro de fósforo necesitada para obtener la conversión completa del compuesto de la Fórmula 4 al compuesto de la Fórmula 2 es un tercer equivalente molar. Típicamente la cantidad de tribromuro de fósforo utilizado está entre aproximadamente 0.3 y 3 equivalentes molares, con aproximadamente 0.33 a aproximadamente 0.4 equivalentes siendo preferidos por razón de economía.

El método del esquema 2 es típicamente conducido en una fase líquida, usualmente que comprende un disolvente para por lo menos disolver parcialmente el compuesto de la Fórmula 4. El disolvente puede ser inerte para tribromuro de fósforo y preferiblemente tiene un punto de ebullición normal mayor de 50 °C, preferiblemente mayor de 70 °C, para acomodar la temperatura de

reacción. Ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción son hidrocarburos (por ejemplo, ciclohexano, benceno, tolueno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, 1-clorobutano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno), ésteres (por ejemplo, acetato de *n*-butilo) o nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo).

El método del esquema 2 se puede llevar a cabo convenientemente al diluir un compuesto de la Fórmula 4 con un disolvente y luego agregar tribromuro de fósforo. Típicamente el tribromuro de fósforo se agrega a la mezcla de reacción que comprende el compuesto de la fórmula 4 en tal una proporción que la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene en el rango entre aproximadamente 50 y 80 °C. Preferiblemente la proporción de la adición de tribromuro de fósforo se selecciona para mantener la temperatura de la mezcla de reacción en el rango entre aproximadamente 60 y 75 °C, como esto controla la reacción exotérmica y maximiza la pureza del producto.

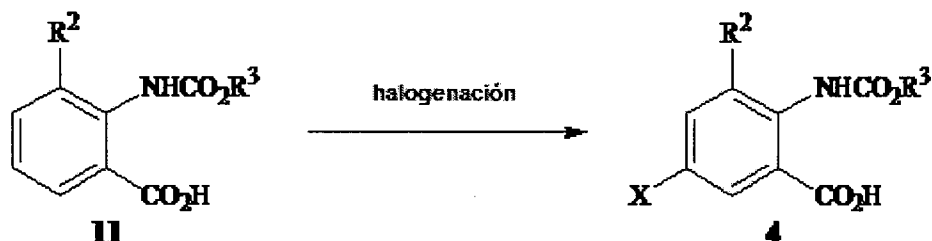
Después de la terminación de la reacción el producto de la Fórmula 2 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, que incluye burbujeo, ajuste de pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. Más del subproducto R³Br y el bromuro de hidrógeno restante en la mezcla de reacción se pueden remover al burbujear con aire o un gas tal como nitrógeno. Los compuestos de la Fórmula 2 son sólidos generalmente cristalinos; en la mezcla de reacción fría, el producto usualmente se cristaliza como un sólido que se puede recolectar mediante filtración, se lava con agua para remover el

- 000679

ácido fosforoso residual y bromuro de hidrógeno, y se seca. El método del esquema 2 se ilustra mediante el Ejemplo 1.

Los compuestos de la Fórmula 4 se pueden preparar mediante métodos generales conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo halogenación de los compuestos correspondientes de la Fórmula 11 con cloro o bromo como se muestra en esquema 3.

Esquema 3



15 Particularmente útil para la halogenación del esquema 3 es cloro o bromo activos generados mediante el contacto de ácido clorhídrico acuoso o ácido bromhídrico con peróxido de hidrógeno de acuerdo con el método general de la publicación de patente Alemana DE 2750292-A1. Este método se ilustra mediante la

20 referencia del Ejemplo 1 de X para ser cloro. Los compuestos correspondientes se pueden preparar mediante este procedimiento al sustituir ácido bromhídrico pro ácido clorhídrico.

Sin elaboración adicional, que un experto en la técnica

25 utilizando la descripción precedente puede utilizar la presente invención para su extensión completa. Los siguientes Ejemplos son, por lo tanto, para ser conservados como ilustrativos solamente, y no limitan la descripción en cualquier forma. Los porcentajes son en peso excepto para las mezclas de disolvente

- 000080

cromatografiados o donde se indica otra cosa. Las partes y porcentajes para mezclas de disolvente cromatográficas son por volumen a menos que se indique otra cosa. La pureza de los productos que contienen 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida se determina mediante HPLC de fase inversa utilizando una columna Ace C4 (Advanced Cromatografía Technologies, Aberdeen, Scotland) y un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0.005 M de amortiguador $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ajustado a pH 3 con H_3PO_4 . El espectro ^1H RMN se reporta en ppm de campo bajo de tetrametilsilano; "s" significa singulete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuartete, "m" significa multiplete, "dd" significa doblete de dobletes, "dt" significa doblete de tripletes, "br s" significa el único singulete, y "br m" significa único multiplete.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Preparación de ácido 5-Cloro-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (un compuesto de la Fórmula 4)

Un reactor de 2-L equipado con el agitador superior y la termocupla se carga con 150 g (0.672 mol) de ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (ca. 98% de pureza) y ácido acético (500 g). La suspensión resultante se calienta a 35-40 °C para dar una solución, que se enfría a 30 °C, y luego se agrega ácido clorhídrico (37%, 150 g, 1.5 mol, 2.2 eq). La mezcla se mantiene a 30 °C mientras se agrega peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 96 g, 0.85 mol, 1.25 eq) durante aproximadamente 1 h. La mezcla luego se calienta a 35 °C y se enfría en una

.000081

temperatura durante aproximadamente 1 h. Aproximadamente 600 mL de agua se mide durante aproximadamente 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 30-35 °C. La mezcla se enfría a 10 °C, y el producto se recolecta mediante filtración, y la torta húmeda se lava con agua (3 x 100 mL); el tercer lavado probado es negativo con papel de almidón KI. La torta húmeda se seca en peso constante en un vacío a 50 °C. El rendimiento crudo es aproximadamente 150 g (aproximadamente 84% con base en una pureza estimada de ácido 2-[(etoxi-carbonil)amino]-3-metilbenzoico de 98% y la pureza estimada del producto de 95%). Una porción del producto crudo se recrystaliza primero a partir de tolueno y luego se recrystaliza a partir de metanol acuoso para dar una ebullición de muestra analítica a 124-126 °C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.54 (m, 2H), 8.9 (br s, 1H), 13.1 (br s, 1H).

EJEMPLO 1

Preparación de 6-Cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona (un compuesto de la Fórmula 2)

Un frasco de tres cuellos de 1-L equipado con un embudo de adición, termómetro, condensador, burbujeador de nitrógeno, y soda cáustica se carga con ácido 5-cloro-2-[(etoxi-carbonil)amino]-3-metilbenzoico (es decir el producto del ejemplo de referencia 1) (74.0 g, 0.288 mol) y tolueno (300 mL). La mezcla se calienta a 60-65 °C mientras se agrega tribromuro de fósforo (39 g, 0.144 mol) durante aproximadamente 60 minutos. La

mezcla se calienta a 65 °C durante aproximadamente 30 minutos, que resulta en no más de 0.2% del intermedio 6-cloro-2-etoxi-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona restante de acuerdo con El análisis HPLC. La mezcla se burbujea con nitrógeno para remover el bromuro de hidrógeno y bromuro de etilo, y luego se enfría a 20 °C. El producto se recolecta bajo filtración, y la torta de filtro se lava sucesivamente con tolueno (30 mL) y agua (2 x 100 mL), y luego se seca la succión. El secado del sólido recolectado en un horno de vacío en peso constante proporciona el compuesto del título (59 g, aproximadamente 97% de pureza mediante análisis HPLC). Una porción del producto seco se recrystaliza al disolver en *N,N*-dimetilformamida (4 volúmenes) a 60 °C y se enfría a 20 °C para proporcionar una muestra de 99% de punto de pureza a >250 °C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.33 (s, 3H), 7.67 (dd, 1H, *J* = 2.5 y 0.6 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 11.2 (br s, 1H).

EJEMPLO 2

Preparación de 2-Amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida (un compuesto de la Fórmula 1)

Un frasco de 300 mL equipado con un termómetro y burbujeador de nitrógeno se carga con acetato de etilo (100 mL) y 12.6 g (0.21 mol) de ácido acético. Se agrega luego metilamina anhidra (6.3 g, 0.20 mol) la superficie de la mezcla líquida, que se enfría para mantener la temperatura a 35 °C. Luego se agrega 6-

000083

cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (21 g, 0.10 mol) (es decir el producto del Ejemplo 1) en porciones mientras se mantiene la mezcla de reacción a 35-40 °C. Después de la terminación de la adición del 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona la temperatura se mantiene a 40-45 °C, y el progreso de la reacción se monitorea mediante análisis HPLC. Después de aproximadamente 20 minutos, cuando no más de 0.5% 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona restante, se agrega agua (50 mL). Se une una cabeza de destilación, se aplica vacío moderado, y el acetato de etilo se destila en una temperatura interna de aproximadamente 46-60 °C y la presión de aproximadamente 30 a 50 kPa. Para reemplazar el acetato de etilo removido mediante destilación, se agrega agua para mantener el volumen original del líquido en el reactor. Cuando una cantidad significativa de agua empieza a destilar, la suspensión acuosa se enfría a 10 °C. El sólido se recolecta mediante filtración y se seca a 60 °C y 13.3 kPa para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (19 g, ca. 95% de rendimiento, >98% de pureza por área de pico en el análisis HPLC).

20

EJEMPLO 3

Una segunda Preparación de 2-Amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida

25 Un frasco de 250-mL equipado con un termómetro y burbujeador de nitrógeno se carga con 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (9.0 g, 43 mmol) (es decir el producto del Ejemplo 1), acetato de etilo (50 mL), y ácido acético (3.8 g, 63 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C, y se agrega luego la superficie

metilamina anhidra (1.6 g, 50 mmol) de la mezcla mientras se mantiene la temperatura a 48-52 °C. La mezcla se mantiene durante 1 h a 50 °C, luego se agrega agua (65 mL), y se remueve el acetato de etilo mediante destilación. Cuando el punto de temperatura alcanza 83 °C, la solución se siembra, y la suspensión del producto se enfría durante 3 h a 10 °C. El sólido se recolecta mediante filtración y se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (7.94 g, > 98.5 % en peso de pureza mediante ensayo HPLC, 93% de rendimiento) ebullición a 143-145 °C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 2.08 (s, 3H), 2.72 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz), 6.36 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.33 (q, 1H, *J* = 4.5 Hz).

EJEMPLO 4

Una tercera Preparación de 2-Amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida

Un frasco de 250-mL equipado con termómetro y burbujeador de nitrógeno se carga con 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (21.0 g, 0.099 mol) (es decir el producto del Ejemplo 1), acetato de etilo (100 mL), y ácido acético (12.6 g, 0.21 mol). La mezcla se agita a 22 °C, y se agrega luego metilamina anhidra (4.3 g, 0.14 mol) a la superficie de la mezcla en porciones durante 45 minutos mientras se mantiene la temperatura a 22-41 °C. La mezcla se mantiene durante 2 h a 40 °C, luego se agrega agua (150 mL), y el acetato de etilo se remueve mediante destilación. Cuando el punto de temperatura alcanza 83

°C, se siembra la solución, y la suspensión del producto se enfría durante aproximadamente 2 h a 10 °C. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (18.38 g, > 97.4 % en peso de pureza por HPLC, 94% de rendimiento) ebullición a 143-145 °C.

EJEMPLO 5

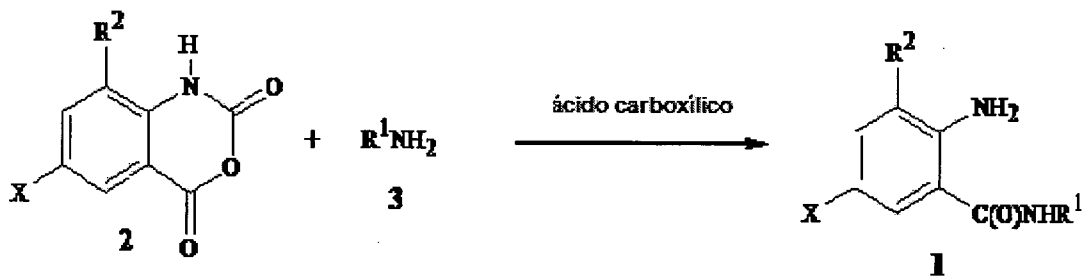
10 Preparación de 2-Amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida Utilizando Metilamina acuosa

El procedimiento del Ejemplo 3 se modifica al utilizar metilamina acuosa (40% de solución, 10.75 g, 0.138 mol) en lugar de metilamina anhidra. Se obtiene después de la recolección del sólido y el secado es 18.57 g del producto crudo, que muestra HPLC contiene el compuesto del título en solamente 92.4 % en peso de pureza, así corresponde a 87.3% de rendimiento. El HPLC muestra que el producto crudo también que contiene aproximadamente 3.4 % en peso de 6-cloro-3,8-dimetil-2,4(1H,3H)-quinazolinediona derivado de la ciclización de ácido 5-cloro-3-metil-2-[[(metil-amino)-carbonil]-amino]benzoico por producto, y aproximadamente 1.7% del producto de hidrólisis de ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico. Este Ejemplo demuestra que el agua tiene un efecto detrimental en el rendimiento y la pureza del producto.

La Tabla 1 ilustra transformaciones particulares para preparar los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con un método de la presente invención. Para estas transformaciones, el ácido

carboxílico es más convenientemente ácido acético. En la Tabla 1 y las siguientes tablas: *t* significa terciario, *s* significa secundario, *n* significa normal, *i* significa iso, *c* significa ciclo, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo, y Bu significa butilo. Las concatenaciones de los grupos se abrevian de forma similar; por ejemplo, "c-PrCH₂" significa ciclopropilmetilo.

TABLA 1



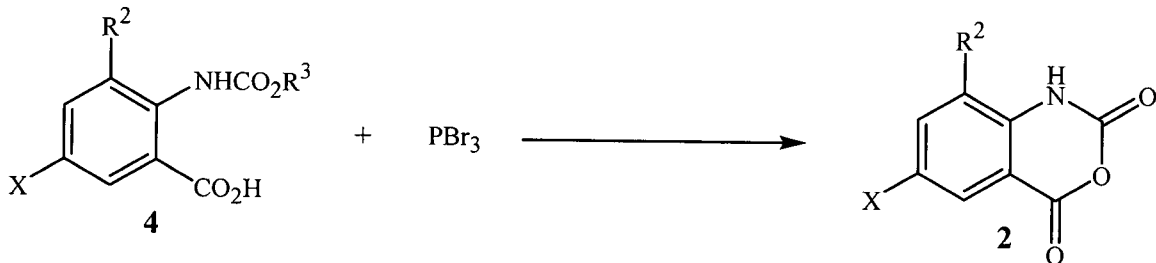
X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²
Cl	H	Me	Cl	c-PrCH ₂	Me	Cl	i-Pr	Cl
Br	H	Me	Br	c-PrCH ₂	Me	Br	i-Pr	Cl
Cl	Me	Me	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Me	Cl	t-Bu	Cl
Br	Me	Me	Br	1-CH ₃ -c-Pr	Me	Br	t-Bu	Cl
Cl	Et	Me	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Me	Cl	c-Pr	Cl
Br	Et	Me	Br	2-CH ₃ -c-Pr	Me	Br	c-Pr	Cl
Cl	i-Pr	Me	Cl	H	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl
Br	i-Pr	Me	Br	H	Cl	Br	c-PrCH ₂	Cl
Cl	t-Bu	Me	Cl	Me	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl
Br	t-Bu	Me	Br	Me	Cl	Br	1-CH ₃ -c-Pr	Cl
Cl	c-Pr	Me	Cl	Et	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl
Br	c-Pr	Me	Br	Et	Cl	Br	2-CH ₃ -c-Pr	Cl

000087

La Tabla 2 ilustra transformaciones particulares para preparar los compuestos de la Fórmula 2 de acuerdo con un método de la presente invención.

5

TABLA 2



10

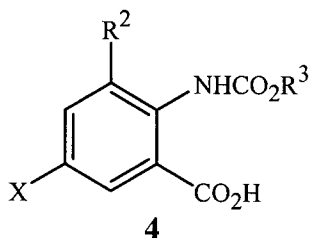
X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	Bencilo	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexilo
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	alilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

15

Mediante los métodos y procedimientos descritos aquí junto con los métodos conocidos en la técnica, los compuestos de la Fórmula 4 listados en la Tabla 3 se pueden preparar. En particular, estos compuestos son intermedios útiles que se pueden hacer por el método del esquema 3 y son materiales de partida para preparar los compuestos de la Fórmula 2 de acuerdo con el método del esquema 2.

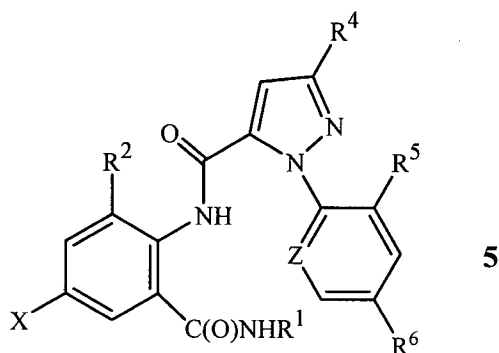
25

TABLA 3



X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	bencilo	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexilo
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	alilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

Los compuestos de la Fórmula 1 preparados mediante el presente método del esquema 1 son intermedios útiles para preparar los compuestos de la Fórmula 5.



en donde

X es Cl o Br;

Z es CR⁷ o N;

R¹ es H, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R² es CH₃ o Cl;

R^4 es Cl, Br, CF_3 , OCF_2H o OCH_2CF_3 ;

R^5 es F, Cl o Br;

R^6 es H, F o Cl; y

R^7 es H, F, Cl o Br.

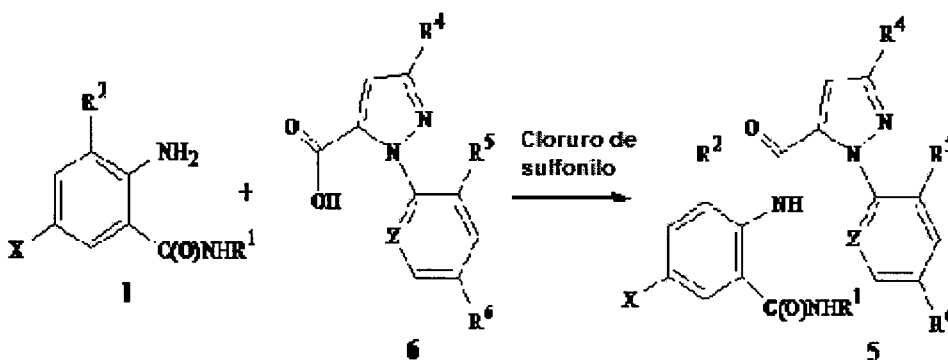
5

10

15

Los compuestos de la Fórmula 5 son útiles como insecticidas, como se describe, por ejemplo en las Publicaciones de patente PCT WO 2003/015518 y WO 2006/055922. Son posibles una variedad de rutas para preparar un compuesto de la Fórmula 5 de un compuesto de la Fórmula 1. En un método mostrado en el esquema 4, un compuesto de la Fórmula 5 se prepara al combinar un compuesto de la Fórmula 1, un compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula 6 y cloruro de sulfonilo de acuerdo con el método general enseñado en la Publicación de patente PCT WO 2006/062978, que es se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Esquema 4



20

25

Como se describe en la WO 2006/062978 una variedad de condiciones de reacción son posibles para este método. Típicamente a cloruro de sulfonilo se agrega a la mezcla de los compuestos de las Fórmulas 1 y 6 en la presencia de un disolvente y una base. Los cloruros de sulfonilo son generalmente de la

fórmula $RS(O)_2Cl$ en donde R es un radical con base en carbono. Típicamente para este método R es alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 , o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_3 y
5 nitro. Los cloruros de sulfonilo comercialmente disponibles incluyen cloruro de metanosulfonilo (R es CH_3), cloruro de propanosulfonilo (R es $(CH_2)_2CH_3$), cloruro de bencenosulfonilo (R es fenilo), y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (R es 4-metilfenilo). El Cloruro de metanosulfonilo es de nota por razones de bajo
10 costo, el caso de la adición y/o menor desperdicio. Por lo menos un equivalente molar del cloruro de sulfonilo por mol del compuesto de la Fórmula 6 es estequiométricamente se necesita para completar la conversión. Típicamente la proporción molar de cloruro de sulfonilo al compuesto de la Fórmula 6 no es más de
15 aproximadamente 2.5, más típicamente no más de aproximadamente 1.4.

El compuesto de la Fórmula 5 se forma cuando los compuestos de partida de las Fórmulas 1 y 6 y el cloruro de sulfonilo se
20 ponen en contacto con cada otro en una fase líquida combinada, en la que cada una son por lo menos parcialmente solubles. Particularmente como los materiales de partida de la Fórmula 1 y 6 son típicamente sólidos en temperaturas ambiente ordinarias, el método se conduce más satisfactoriamente utilizando un disolvente
25 en el que los compuestos de partida tienen solubilidad significativa. Así típicamente el método se conduce en una fase líquida que comprende un disolvente. En algunos casos el ácido carboxílico de la Fórmula 6 puede tener solo poca solubilidad pero su sal al agregar la base puede tener más solubilidad en el

disolvente. Los disolventes adecuados para este método incluyen nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tal como macetato de etilo, acetato de etilo, y acetato de butilo; cetonas tal como acetona, metil etil cetona (MEK), y metil butil cetona; 5 haloalcanos tal como diclorometano y triclorometano; éteres tal como éter de etilo, terc-butil éter de metilo, tetrahidrofurano (THF), y *p*-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, clorobenceno, y diclorobenceno; aminas terciarias tal como trialquilaminas, dialquilanilinas, y opcionalmente piridinas 10 sustituidas; y mezclas de los anteriores. Los disolventes de nota incluyen acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetona, MEK, diclorometano, terc-butil éter de metilo, THF, *p*-dioxano, tolueno, y clorobenceno. De nota particular como el disolvente es acetonitrilo, como a menudo proporciona productos en rendimiento 15 superior y/o pureza.

Como la reacción del método genera cloruro de hidrógeno como un subproducto, que se puede de otra forma unir a centros básicos en los compuestos de las Fórmulas **1**, **5** y **6**, el método se conduce 20 más satisfactoriamente en la presencia de por lo menos una base agregada. La base puede también facilitar la interacción constructiva del ácido carboxílico con el compuesto de cloruro de sulfonilo y la antranilamida. La reacción de una base agregada con el ácido carboxílico de la Fórmula **6** forma una sal, que 25 pueden tener mayor solubilidad diferente al ácido carboxílico en el medio de reacción. Aunque la base se puede agregar al mismo tiempo, en alternación, o aún después de la adición del cloruro de sulfonilo, la base típicamente se agrega antes de la adición del cloruro de sulfonilo. Algunos disolventes tal como aminas

- 000092

terciarias también sirven como bases, y cuando estas se utilizan como disolventes ellos pueden estar en gran exceso estequiométrico como bases. Cuando la base no se utiliza como el disolvente en la proporción mol nominal de la base cargada al

5 cloruro de sulfonilo se carga típicamente de aproximadamente 2.0 a 2.2, y es preferiblemente de aproximadamente 2.1 a 2.2. Las bases preferidas son aminas terciarias, que incluyen piridinas sustituidas. Bases más preferidas incluyen 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina, y piridina. De particular nota como

10 base es 3-picolina, como sus sales con ácidos carboxílicos de la Fórmula 6 son a menudo altamente solubles en disolventes tal como acetonitrilo.

El producto *N*-fenilpirazol-1-carboxamida de los compuestos de

15 la Fórmula 5 se puede aislar de las mezclas de reacción mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluye cristalización, filtración, y extracción. La WO 2006/062978 describe ejemplos específicos relevantes al método del esquema 4.

20

Los compuestos de ácido pirazolcarboxílico de la Fórmula 6 se pueden preparar utilizando métodos de la síntesis heterocíclica conocidos en la literatura, que incluye las Publicaciones de patente PCT WO 1998/57397, WO 2003/015519, WO 2006/055922 y WO

25 2006/062978 y las referencias encontradas en los siguientes compendios: *Rodd's Chemistry of Chemistry of Carbon compounds*, Vol. IVa to IVl, S. Coffey editor, Elsevier Scientific Publishing, New York, **1973**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-7, A. R. Katritzky y C. W. Rees editors, Pergamon Press,

New York, **1984**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1-9, A. R. Katritzky, C. W. Rees, y E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, **1996**; and the series, *The Chemistry of Heterocyclic compounds*, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York.

5

El método del esquema 4 es ilustrativo de solo uno de muchos métodos para convertir un compuesto amina de la Fórmula 1 al compuesto carboxamida correspondiente de la Fórmula 5. Una amplia variedad de métodos generales conocidos en la técnica para preparar carboxamidas de ácidos carboxílicos y aminas. Para una revisión general, ver M. North, *Contemporary Org. Synth.* **1995**, 2, 269-287. Los métodos particulares incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula 1 con un compuesto de la Fórmula 6 en la presencia de un agente de acoplamiento deshidratado tal como 1,3-diciclo-hexilo-carbodiimida, 1,1'-carbonil-diimidazol, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio, o un reactivo análogo unido a polímero tal como diciclohexilcarbodiimida unida a polímero, típicamente en un disolvente inerte tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, como se describe generalmente en la Publicación de patente PCT WO 2003/15518. También se descrito mediante la referencia es la alternativa de preparar un cloruro acilo contraparte del compuesto de la Fórmula 6, tal como al poner en contacto con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida, y luego poner en contacto el cloruro de acilo derivado con el compuesto de la Fórmula 1 en la presencia de un secuestrante ácido, tal como una amina base (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, y análogos de

soporte de polímero) o un hidróxido o carbonato (por ejemplo, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), típicamente en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de etilo o diclorometano. El producto de compuestos de la Fórmula 5 se puede

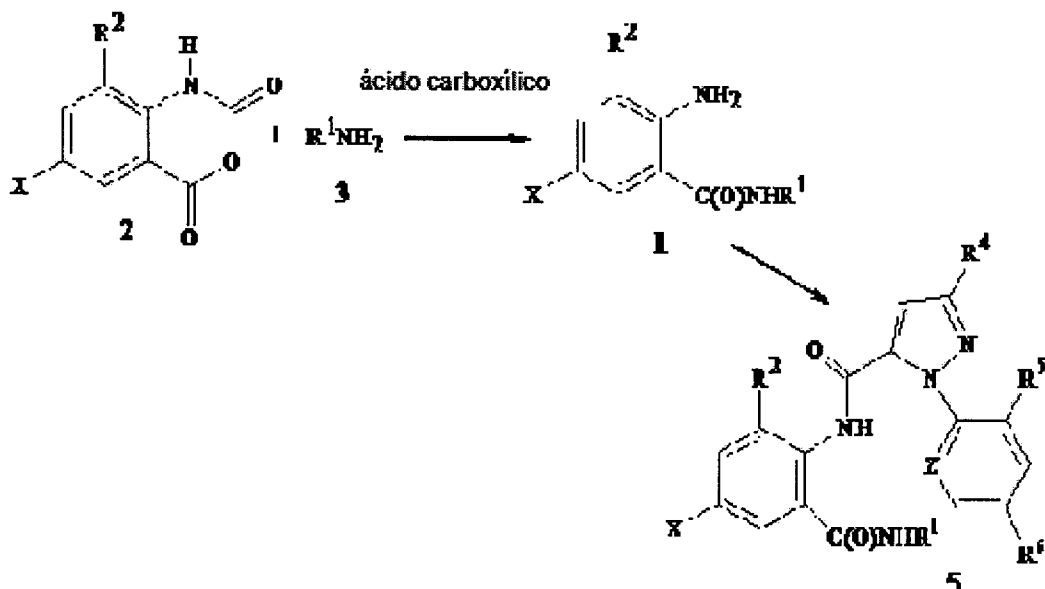
5 aislar de las mezclas de reacción mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluye cristalización, filtración, y extracción.

La Tabla 4 ilustra transformaciones particulares para

10 preparar los compuestos de la Fórmula 5 a partir de compuestos de las Fórmulas 2 y 3 de acuerdo con un método de la presente invención. La conversión del compuesto de la Fórmula 1 al

15 compuesto de la Fórmula 5 puede, por ejemplo, ser llevado a cabo de acuerdo con el método del esquema 4 utilizando un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo en la presencia de un disolvente tal como acetonitrilo y una base tal como 3-picolina.

TABLA 4



5

10

15

20

R ⁶ es H.							R ⁶ es H.						
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z		
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	N		
Cl	Et	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N		
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N		
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N		
Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	N		
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	N		
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	N		
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N		
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	N		
Cl	H	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N		
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N		
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N		
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Cl	H	Cl	Cl	F	N		
Cl	H	Me	Cl	F	N	Cl	Me	Cl	Cl	F	N		
Cl	Me	Me	Cl	F	N	Cl	Et	Cl	Cl	F	N		
Cl	Et	Me	Cl	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N		
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	N		
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N		
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	N		
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N		
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	H	Cl	Cl	Cl	N		
Cl	H	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	N		
Cl	Me	Me	Cl	Cl	N	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	N		
Cl	Et	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N		
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	N		

- 000096

	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
5	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	H	Cl	Cl	Br	N
	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Br	N
	Cl	H	Me	Cl	Br	N	Cl	Et	Cl	Cl	Br	N
	Cl	Me	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
	Cl	Et	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	N
10	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	N
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Cl	H	Cl	Br	F	N
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	Me	Cl	Br	F	N
15	Cl	H	Me	Br	F	N	Cl	Et	Cl	Br	F	N
	Cl	Me	Me	Br	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	N
	Cl	Et	Me	Br	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	N
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	N
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
20	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	H	Cl	Br	Cl	N
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	Me	Cl	Br	Cl	N
	Cl	H	Me	Br	Cl	N	Cl	Et	Cl	Br	Cl	N
	Cl	Me	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
	Cl	Et	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	N
25	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	N

000098

	Cl	1-CH ₃ - c-Pr	Me	OCH ₂ CF 3	Br	N	Br	c-Pr	Cl	CF ₃	F	N
	Br	H	Me	CF ₃	F	N	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Cl	CF ₃	F	N
5	Br	Et	Me	CF ₃	F	N	Br	H	Cl	CF ₃	Cl	N
	Br	t-Bu	Me	CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	CF ₃	Cl	N
	Br	c-PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Br	t-Bu	Cl	CF ₃	Cl	N
	Br	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Br	c-PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N
	Br	i-Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	H	Cl	CF ₃	Br	N
	Br	c-Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	Me	Cl	CF ₃	Br	N
10	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	i-Pr	Cl	CF ₃	Br	N
	Br	Et	Me	CF ₃	Br	N	Br	c-Pr	Cl	CF ₃	Br	N
	Br	t-Bu	Me	CF ₃	Br	N	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Cl	CF ₃	Br	N
	Br	c-PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Br	H	Cl	Cl	F	N
	Br	H	Me	Cl	F	N	Br	Me	Cl	Cl	F	N
15	Br	Me	Me	Cl	F	N	Br	Et	Cl	Cl	F	N
	Br	Et	Me	Cl	F	N	Br	i-Pr	Cl	Cl	F	N
	Br	i-Pr	Me	Cl	F	N	Br	t-Bu	Cl	Cl	F	N
	Br	t-Bu	Me	Cl	F	N	Br	c-Pr	Cl	Cl	F	N
	Br	c-Pr	Me	Cl	F	N	Br	c-PrCH ₂	Cl	Cl	F	N
	Br	c-PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Cl	Cl	F	N
20	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Me	Cl	F	N	Br	H	Cl	Cl	Cl	N
	Br	H	Me	Cl	Cl	N	Br	Me	Cl	Cl	Cl	N
	Br	Me	Me	Cl	Cl	N	Br	Et	Cl	Cl	Cl	N
	Br	Et	Me	Cl	Cl	N	Br	i-Pr	Cl	Cl	Cl	N
	Br	i-Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	t-Bu	Cl	Cl	Cl	N
	Br	t-Bu	Me	Cl	Cl	N	Br	c-Pr	Cl	Cl	Cl	N
25	Br	c-Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	c-PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
	Br	c-PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - c-Pr	Cl	Cl	Cl	N

000099

5	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	H	Cl	Cl	Br	N
	Br H	Me	Cl	Br	N	Br	Me	Cl	Cl	Br	N
	Br Me	Me	Cl	Br	N	Br	Et	Cl	Cl	Br	N
	Br Et	Me	Cl	Br	N	Br i-Pr	Cl	Cl	Cl	Br	N
	Br i-Pr	Me	Cl	Br	N	Br t-Bu	Cl	Cl	Cl	Br	N
	Br t-Bu	Me	Cl	Br	N	Br c-Pr	Cl	Cl	Cl	Br	N
	Br c-Pr	Me	Cl	Br	N	Br c-PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N
	Br c-PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Cl	Cl	Cl	Br	N
10	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Me	Cl	Br	N	Br	H	Cl	Br	F	N
	Br H	Me	Br	F	N	Br	Me	Cl	Br	F	N
	Br Me	Me	Br	F	N	Br	Et	Cl	Br	F	N
	Br Et	Me	Br	F	N	Br i-Pr	Cl	Br	Cl	F	N
	Br i-Pr	Me	Br	F	N	Br t-Bu	Cl	Br	Cl	F	N
	Br t-Bu	Me	Br	F	N	Br c-Pr	Cl	Br	Cl	F	N
	Br c-Pr	Me	Br	F	N	Br c-PrCH ₂	Cl	Br	Cl	F	N
	Br c-PrCH ₂	Me	Br	F	N	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Cl	Br	Cl	F	N
15	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Me	Br	F	N	Br	H	Cl	Br	Cl	N
	Br H	Me	Br	Cl	N	Br	Me	Cl	Br	Cl	N
	Br Me	Me	Br	Cl	N	Br	Et	Cl	Br	Cl	N
	Br Et	Me	Br	Cl	N	Br i-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	N
	Br i-Pr	Me	Br	Cl	N	Br t-Bu	Cl	Br	Cl	Cl	N
	Br t-Bu	Me	Br	Cl	N	Br c-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	N
	Br c-Pr	Me	Br	Cl	N	Br c-PrCH ₂	Cl	Br	Cl	Cl	N
	Br c-PrCH ₂	Me	Br	Cl	N	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	N
20	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	N
	Br H	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	Br	Br	N
	Br Me	Me	Br	Br	N	Br	Et	Cl	Br	Br	N
	Br Et	Me	Br	Br	N						
	Br i-Pr	Me	Br	Br	N						
	Br t-Bu	Me	Br	Br	N						
	Br c-Pr	Me	Br	Br	N						
	Br c-PrCH ₂	Me	Br	Br	N						
25	Br 1-CH ₃ - c-Pr	Me	Br	Br	N						
	Br H	Me	Br	Br	N						
	Br Me	Me	Br	Br	N						

000100

5	Br	Et	Me	Br	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
	Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	N
	Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
	Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Br	N
	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
10	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> - Pr	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	OCH ₂ CF 3	F	N
	Br	H	Me	OCH ₂ C F ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF 3	F	N
	Br	Et	Me	OCH ₂ C F ₃	F	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF 3	Cl	N
	Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ C F ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF 3	Cl	N
	Br	Me	Me	OCH ₂ C F ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF 3	Cl	N
15	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ C F ₃	Cl	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF 3	Br	N
	Br	Me	Me	OCH ₂ C F ₃	Br	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF 3	Br	N
	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ C F ₃	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF 3	Br	N
	Cl	H	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	F	N
	Cl	Et	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	N
20	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N
	Cl	Me	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	N
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	N
	Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Br	N
	Cl	Et	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	N
25	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	F	N
	Br	Me	Me	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N
	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	N
	Br	H	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	N

000101

5	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	N
	Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	Br	N
	Br	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	Br	N
	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
	Cl	H	Me	CF ₃	F	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	CH
	Cl	Et	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
10	Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Cl	H	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
	Cl	Et	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
15	Cl	H	Me	Cl	F	CH	Cl	H	Cl	Cl	F	CH
	Cl	Me	Me	Cl	F	CH	Cl	Me	Cl	Cl	F	CH
	Cl	Et	Me	Cl	F	CH	Cl	Et	Cl	Cl	F	CH
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	CH
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
20	Cl	H	Me	Cl	Cl	CH	Cl	H	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	Et	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
25	Cl	H	Me	Cl	Cl	CH	Cl	H	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	Et	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH

5

Cl c-Pr Me Cl Cl CH
 Cl c-PrCH₂ Me Cl Cl CH
 Cl 1-CH₃- Me Cl Cl CH
 c-Pr

Cl H Me Cl Br CH
 Cl Me Me Cl Br CH
 Cl Et Me Cl Br CH
 Cl i-Pr Me Cl Br CH
 Cl t-Bu Me Cl Br CH
 Cl c-Pr Me Cl Br CH
 Cl c-PrCH₂ Me Cl Br CH
 Cl 1-CH₃- Me Cl Br CH
 c-Pr

10

Cl H Me Br F CH
 Cl Me Me Br F CH
 Cl Et Me Br F CH
 Cl i-Pr Me Br F CH
 Cl t-Bu Me Br F CH
 Cl c-Pr Me Br F CH
 Cl c-PrCH₂ Me Br F CH
 Cl 1-CH₃- Me Br F CH
 c-Pr

15

Cl H Me Br Cl CH
 Cl Me Me Br Cl CH
 Cl Et Me Br Cl CH
 Cl i-Pr Me Br Cl CH
 Cl t-Bu Me Br Cl CH
 Cl c-Pr Me Br Cl CH
 Cl c-PrCH₂ Me Br Cl CH
 Cl 1-CH₃- Me Br Cl CH
 c-Pr

20

Cl H Me Br Br CH
 Cl Me Me Br Br CH

25

Cl c-Pr Cl Cl Cl CH
 Cl c-PrCH₂ Cl Cl Cl CH
 Cl 1-CH₃- Cl Cl Cl CH
 c-Pr

Cl H Cl Cl Br CH
 Cl Me Cl Cl Br CH
 Cl Et Cl Cl Br CH
 Cl i-Pr Cl Cl Br CH
 Cl t-Bu Cl Cl Br CH
 Cl c-Pr Cl Cl Br CH
 Cl c-PrCH₂ Cl Cl Br CH
 Cl 1-CH₃- Cl Cl Br CH
 c-Pr

Cl H Cl Br F CH
 Cl Me Cl Br F CH
 Cl Et Cl Br F CH
 Cl i-Pr Cl Br F CH
 Cl t-Bu Cl Br F CH
 Cl c-Pr Cl Br F CH
 Cl c-PrCH₂ Cl Br F CH
 Cl 1-CH₃- Cl Br F CH
 c-Pr

Cl H Cl Br Cl CH
 Cl Me Cl Br Cl CH
 Cl Et Cl Br Cl CH
 Cl i-Pr Cl Br Cl CH
 Cl t-Bu Cl Br Cl CH
 Cl c-Pr Cl Br Cl CH
 Cl c-PrCH₂ Cl Br Cl CH
 Cl 1-CH₃- Cl Br Cl CH
 c-Pr

Cl H Cl Br Br CH
 Cl Me Cl Br Br CH

5	Cl	Et	Me	Br	Br	CH	Cl	Et	Cl	Br	Br	CH
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	CH
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	CH
	Cl	H	Me	OCH ₂ CF	F	CH	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF	F	CH
10				3						3		
	Cl	Et	Me	OCH ₂ CF	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF	F	CH
				3						3		
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF	F	CH	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF	Cl	CH
15				3						3		
	Cl	Me	Me	OCH ₂ CF	Cl	CH	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF	Cl	CH
				3						3		
	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF	Cl	CH
20				3						3		
	Cl	H	Me	OCH ₂ CF	Br	CH	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF	Br	CH
				3						3		
	Cl	Et	Me	OCH ₂ CF	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF	Br	CH
25				3						3		
	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF	Br	CH	Br	H	Cl	CF ₃	F	CH
				3						3		
	Br	Me	Me	CF ₃	F	CH	Br	Et	Cl	CF ₃	F	CH
30	Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	F	CH
	Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	F	CH
	Br	H	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
35	Br	Et	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	Me	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	H	Cl	CF ₃	Br	CH
40	Br	Me	Me	CF ₃	Br	CH	Br	Et	Cl	CF ₃	Br	CH
	Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Br	CH
	Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Br	CH
	Br	H	Me	Cl	F	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH

000134

5

Br Me Me Cl F CH
 Br Et Me Cl F CH
 Br *i*-Pr Me Cl F CH
 Br *t*-Bu Me Cl F CH
 Br *c*-Pr Me Cl F CH
 Br *c*-PrCH₂ Me Cl F CH
 Br 1-CH₃- Me Cl F CH
c-Pr

Br H Me Cl Cl CH

10

Br Me Me Cl Cl CH
 Br Et Me Cl Cl CH
 Br *i*-Pr Me Cl Cl CH
 Br *t*-Bu Me Cl Cl CH
 Br *c*-Pr Me Cl Cl CH
 Br *c*-PrCH₂ Me Cl Cl CH
 Br 1-CH₃- Me Cl Cl CH
c-Pr

15

Br H Me Cl Br CH

Br Me Me Cl Br CH
 Br Et Me Cl Br CH
 Br *i*-Pr Me Cl Br CH
 Br *t*-Bu Me Cl Br CH
 Br *c*-Pr Me Cl Br CH
 Br *c*-PrCH₂ Me Cl Br CH
 Br 1-CH₃- Me Cl Br CH
c-Pr

20

Br H Me Br F CH

25

Br Me Me Br F CH
 Br Et Me Br F CH
 Br *i*-Pr Me Br F CH
 Br *t*-Bu Me Br F CH

Br H Cl Cl F CH
 Br Me Cl Cl F CH
 Br Et Cl Cl F CH
 Br *i*-Pr Cl Cl F CH
 Br *t*-Bu Cl Cl F CH
 Br *c*-Pr Cl Cl F CH
 Br *c*-PrCH₂ Cl Cl F CH

Br 1-CH₃- Cl Cl F CH
c-Pr

Br H Cl Cl Cl CH
 Br Me Cl Cl Cl CH
 Br Et Cl Cl Cl CH
 Br *i*-Pr Cl Cl Cl CH
 Br *t*-Bu Cl Cl Cl CH
 Br *c*-Pr Cl Cl Cl CH
 Br *c*-PrCH₂ Cl Cl Cl CH

Br 1-CH₃- Cl Cl Cl CH
c-Pr

Br H Cl Cl Br CH
 Br Me Cl Cl Br CH
 Br Et Cl Cl Br CH
 Br *i*-Pr Cl Cl Br CH
 Br *t*-Bu Cl Cl Br CH
 Br *c*-Pr Cl Cl Br CH
 Br *c*-PrCH₂ Cl Cl Br CH

Br 1-CH₃- Cl Cl Br CH
c-Pr

Br H Cl Br F CH
 Br Me Cl Br F CH
 Br Et Cl Br F CH
 Br *i*-Pr Cl Br F CH

0001-5

5

Br *c*-Pr Me Br F CH
 Br *c*-PrCH₂ Me Br F CH
 Br 1-CH₃- Me Br F CH
c-Pr

Br H Me Br Cl CH
c-Pr

Br Me Me Br Cl CH
 Br Et Me Br Cl CH
 Br *i*-Pr Me Br Cl CH
 Br *t*-Bu Me Br Cl CH
 Br *c*-Pr Me Br Cl CH
 Br *c*-PrCH₂ Me Br Cl CH
 Br 1-CH₃- Me Br Cl CH
c-Pr

Br H Me Br Br CH

Br Me Me Br Br CH
 Br Et Me Br Br CH
 Br *i*-Pr Me Br Br CH
 Br *t*-Bu Me Br Br CH
 Br H Me OCH₂CF F CH

3

Br Et Me OCH₂CF F CH

3

Br *t*-Bu Me OCH₂CF F CH

3

Br Me Me OCH₂CF Cl CH

3

Br *i*-Pr Me OCH₂CF Cl CH

3

Br H Me OCH₂CF Br CH

3

Br Et Me OCH₂CF Br CH

3

Br *t*-Bu Cl Br F CH
 Br *c*-Pr Cl Br F CH
 Br *c*-PrCH₂ Cl Br F CH

Br 1-CH₃- Cl Br F CH
c-Pr

Br H Cl Br Cl CH
 Br Me Cl Br Cl CH
 Br Et Cl Br Cl CH
 Br *i*-Pr Cl Br Cl CH
 Br *t*-Bu Cl Br Cl CH
 Br *c*-Pr Cl Br Cl CH
 Br *c*-PrCH₂ Cl Br Cl CH

Br 1-CH₃- Cl Br Cl CH
c-Pr

Br H Cl Br Br CH
 Br Me Cl Br Br CH
 Br Et Cl Br Br CH
 Br *i*-Pr Cl Br Br CH
 Br *t*-Bu Cl Br Br CH

Br Me Cl OCH₂CF F CH

3

Br *i*-Pr Cl OCH₂CF F CH

3

Br H Cl OCH₂CF Cl CH

3

Br Et Cl OCH₂CF Cl CH

3

Br *t*-Bu Cl OCH₂CF Cl CH

3

Br Me Cl OCH₂CF Br CH

3

10

15

20

25

000106

Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF	Br	CH
3					
Cl	Me	Me	OCHF ₂	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	Me	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	CH

Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF	Br	CH
3					
Cl	H	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	Et	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	H	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	Me	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

15

R⁶ es F.

<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Cl	H	Me	CF ₃	F	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N

R⁶ es F.

<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH

25

69017

5

Cl	H	Me	OCH ₂ CF	F	N
			3		
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF	Cl	N
			3		
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF	Br	N
			3		
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N

10

Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	H	Me	Br	Cl	N
Br	Me	Cl	Br	Br	N

15

Br	Et	Me	OCH ₂ CF	F	N
			3		
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF	Cl	N
			3		
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF	Br	N
			3		
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N

20

Cl	H	Cl	OCH ₂ CF	F	CH
			3		
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF	Cl	CH
			3		
Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF	Br	CH
			3		
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> - PrCH	Cl	Cl	Br	CH
			2		
Br	1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Me	OCH ₂ CF	F	CH
			3		
Br	Et	Cl	OCH ₂ CF	Cl	CH
			3		
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF	Br	CH
			3		
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
			3		
Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

25

000108

5

10

15

20

R ⁶ es Cl.					
<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Cl	H	Me	CF ₃	F	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N

R ⁶ es Cl.					
<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH

000109

Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	Br	Br	N	Br	Me	Me	OCH ₂ CF	F	CH
									3		
Br	Et	Me	OCH ₂ CF	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF	Cl	CH
			3						3		
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF	Br	CH
			3						3		
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
			3								
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N	Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

5

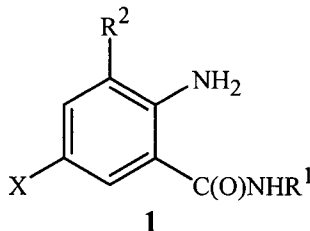
10

REIVINDICACIONES

000110

Lo que se reivindica es:

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



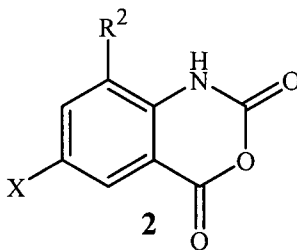
10 en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R^2 es CH_3 o Cl; y

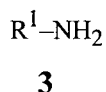
X es Cl o Br;

15 que comprende:

poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2



20 con un compuesto de la Fórmula 3



25 en la presencia de un ácido carboxílico.

2. El método de la reivindicación 1 en donde dicho contacto está en un medio de reacción sustancialmente anhidro que comprende un disolvente orgánico adecuado.

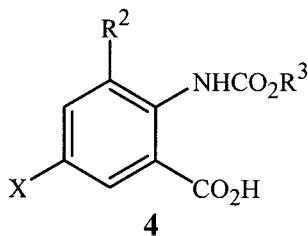
000111

3. El método de la reivindicación 1 en donde dicho contacto está en un medio de reacción que comprende acetato de etilo.

5 4. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la Fórmula 3 se agrega a la mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.

10 5. El método de la reivindicación 1 en donde dicho contacto está en un medio de reacción que tiene un pH en un rango desde aproximadamente 3 a aproximadamente 7.

15 6. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la Fórmula 2 se prepara al poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4

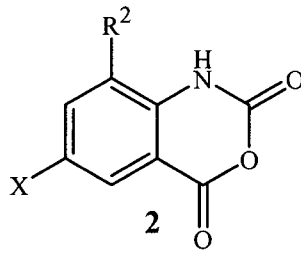


20 en donde R³ es alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₃-C₆, cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo;
con tribromuro de fósforo.

25 7. El método de la reivindicación 1 en donde R¹ es CH₃, R² es CH₃, y X es Cl.

8. Un método para preparar el compuesto de la Fórmula 2

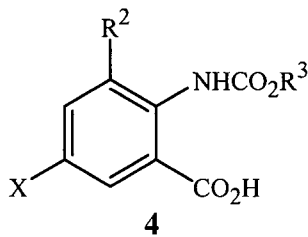
690112



5

en donde R^2 es CH_3 o Cl ; y X es Cl o Br ; que comprende:

poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4



10

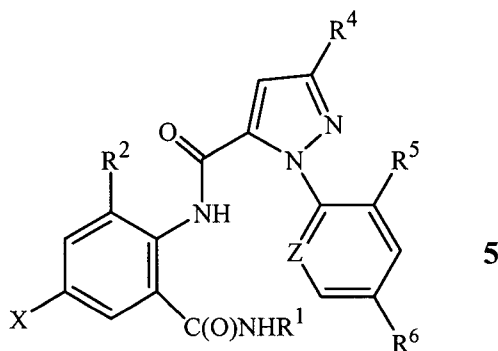
en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo;
con tribromuro de fósforo.

15

9. El método de la reivindicación 8 en donde R^2 es CH_3 , y X es Cl .

20

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



25

000113

en donde

X es Cl o Br;

Z es CR⁷ o N;

R¹ es H, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R² es CH₃ o Cl;

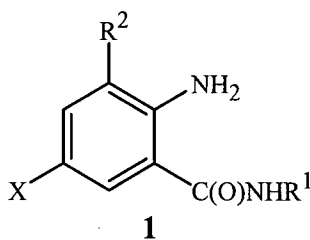
R⁴ es Cl, Br, CF₃, OCF₂H o OCH₂CF₃;

R⁵ es F, Cl o Br;

R⁶ es H, F o Cl; y

R⁷ es H, F, Cl o Br;

utilizando un compuesto de la Fórmula 1

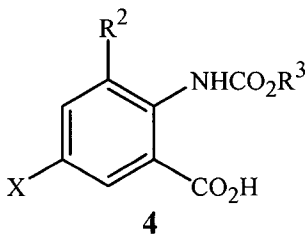


caracterizado por:

preparar dicho compuesto de la Fórmula 1 mediante el método de la reivindicación 1.

11. El método de la reivindicación 10 en donde R¹ es CH₃, R² es CH₃, R⁴ es Br, R⁵ es Cl, R⁶ es H, X es Cl, y Z es N.

12. Un compuesto de la Fórmula 4



000114

en donde R^2 es CH_3 o Cl ;

R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y

5 X es Cl o Br ;

dado que cuando R^2 y X son cada uno Cl , luego R^3 es diferente a CH_3 .

10

13. Un compuesto de la reivindicación 12 en donde R^2 es CH_3 y X es Cl .

14. Un compuesto de la reivindicación 13 en donde R^3 es alquilo C_1-C_2 .

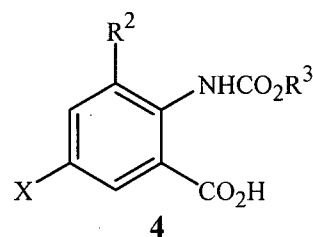
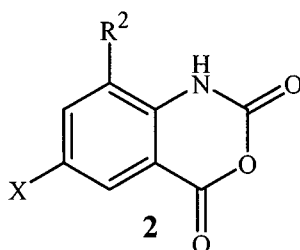
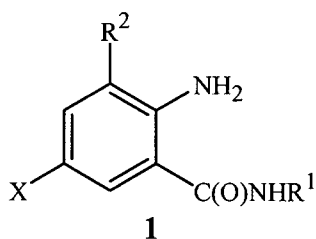
15 15. Un compuesto de la reivindicación 12 en donde R^2 es CH_3 y X es Br .

16. Un compuesto de la reivindicación 15 en donde R^3 es alquilo C_1-C_2 .

20

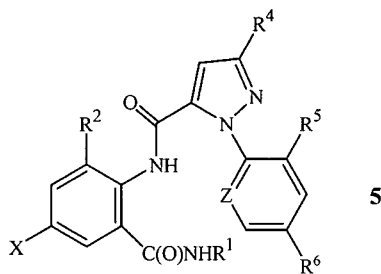
PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDASRESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 2 con R^1-NH_2 en la presencia de un ácido carboxílico y un método para preparar un compuesto de la Fórmula 2 al poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.



en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; R^2 es CH_3 o Cl; R^3 es alquilo C_1-C_6 o alqueniilo C_3-C_6 , cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br.

También se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 5

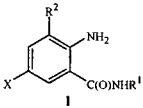


en donde R^4 , R^5 , R^6 y Z son como se define en la descripción, utilizando un compuesto de la Fórmula 1 que se caracteriza al preparar el compuesto de la Fórmula 1 mediante el método anterior.

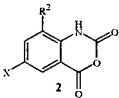
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07C 231/02; C07C 237/30; C07D 265/14; C07D 401/04.
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(30) Prioridad	(31) No. 60/831,781	32) Fecha 19.07.2006	(33) País US
		(72) Inventor(es)	DAVIS, Richard, Frank; SHAPIRO, Rafael; TAYLOR, Eric, deGuyon
		(74) Apoderado:	ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		19/01/2009
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		27.06.2007
	No. de solicitud		PCT/US2007/014972
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		24.01.2008
	N° publicación:		WO/2008/010897
(54) Titulo: PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDAS			

Reivindicación(es):

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



en donde R1 es H, alquilo C1-C4, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;
R2 es CH3 o Cl; y
X es Cl o Br; que comprende: poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2



con un compuesto de la Fórmula 3



en la presencia de un ácido carboxílico.

2. El método de la reivindicación 1 en donde dicho contacto está en un medio de reacción sustancialmente anhidro que comprende un disolvente orgánico adecuado.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07C 231/02; C07C 237/30; C07D 265/14; C07D 401/04.

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

(72) Inventor(es) DAVIS, Richard, Frank; SHAPIRO, Rafael; TAYLOR, Eric, deGuyon

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/831,781

19.07.2006

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 19-01/2009

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 24.01.2008

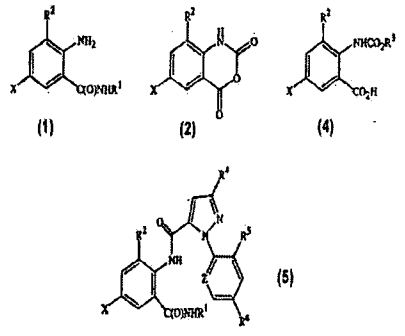
Fecha de presentación de la solicitud: 27.06.2007

N° publicación: WO/2008/010897

No. de solicitud: PCT/US2007/014972

(54) Titulo: PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDAS

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : C07C 231/02; C07C 237/30; C07D 265/14; C07D 401/04.			
(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY			
(72) Inventor(es) DAVIS, Richard, Frank; SHAPIRO, Rafael; TAYLOR, Eric, deGuyon			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 32) Fecha 60/831,781 19.07.2006	(33) País	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19/01/2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 24.01.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 27.06.2007		No. Publicación : WO/2008/010897	
No. de solicitud: PCT/US2007/014972			
(54) Título: PROCESO PARA FABRICAR 2-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS 3-SUSTITUIDAS			
(57) Resumen: Se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1 al poner en contacto el compuesto de la Fórmula 2 con R1-NH2 en la presencia de un ácido carboxílico y un método para preparar un compuesto de la Fórmula 2 al poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo. en donde R1 es H, alquilo C1-C4, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo; R2 es CH3 o Cl; R3 es alquilo C1-C6 o alquenilo C3-C6, cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br. También se describe un método para preparar un compuesto de la Fórmula 5 en donde R4, R5, R6 y Z son como se define en la descripción, utilizando un compuesto de la Fórmula 1 que se caracteriza al preparar el compuesto de la Fórmula 1 mediante el método anterior.			



(1) Nc1cc(X)cc(C(=O)NR1)c1

(2) O=C1C(=O)c2cc(X)cc(C(=O)NR2)c2N1

(4) NC(=O)c1cc(X)cc(C(=O)O)c1

(5) Nc1cc2c(cc1C(=O)NR4)nc(R5)c(R6)c2Z



No. 09-002500-00000-0000

 Fecha: 2009-01-14 16:22:03
 Tra. 11 PATENTE IYII
 Act. 411 PRESENTACION

 Dep. 2020 NUECREACION
 Eve: 379 FASENACIONALII
 Folios: 415-418

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

 Delegatura de Propiedad Industrial
 División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	9 2500
	Solicitud internacional	PCT/US2007/014972
	Fecha inicio fase nacional	19/02/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3757

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 traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. 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.

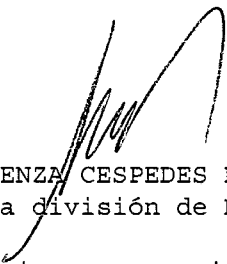
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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 Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 2500



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 MAR. 2009
jfernand