

Compuestos útiles para la preparación de varios agroquímicos y sus marcadores

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere al campo de la química y, en particular, a las síntesis de pesticidas. Esta invención se refiere específicamente a intermedios sintéticos, polimorfos y compuestos marcadores y sus sales, procesos para su preparación y sus usos.

ANTECEDENTES

Según se informó, los documentos WO 2015/084796 y WO 2016/196593 divulgan una variedad de amidas cíclicas sustituidas, un método para usarlas como herbicida y métodos para prepararlas. El documento WO 2016/094117 divulga ciertos 3-oxo-3-(arilamino)propanoatos, sus sales y composiciones, un proceso para prepararlos y su uso en la preparación de ciertas pirrolidinonas que son aparentemente, *entre otros*, útiles como químicos agrícolas según se informa en particular como herbicidas.

Según se informó, el documento WO 2018/175226 divulga ciertas pirrolidinonas, intermedios, y métodos para su preparación. De igual modo, mencionamos las publicaciones WO 2020/242946, WO 2020/064260, US10,676,431, WO 2019/025156, WO 2018/222647, WO 2018/222646, WO 2018/184890, US 2018/099935, EP 3650430, US 2018/077931, WO 2016/164201, US 2017/158638 y US 2020010415. Asimismo, mencionamos el documento WO01/76566 que enseña el uso de compuestos poliméricos que contienen grupos amido o compuestos poliméricos que contienen grupos amino ejemplificados por polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y polinoxilina en compuestos estabilizadores sensibles a un entorno ácido.

Los intermedios inventivos descritos en el presente documento; marcadores; composiciones; los procesos para prepararlos; y su uso en procesos; mezclas; composiciones; formas cristalinas; y formas sólidas amorfas de la presente invención no se divulgan en estas publicaciones arriba mencionadas. Los métodos conocidos de preparación de los compuestos quirales, a los que se hace referencia, son deficientes y presentan desventajas que incluyen al menos uno de los siguientes: son generalmente costosos porque emplean materiales de partida costosos; involucran múltiples pasos sintéticos; implican el uso de, y se basan en la catálisis que emplea metales pesados tales como, Paladio, rodio, iridio, etc.; involucran un paso de cierre de anillo; e introducen quiralidad en el

sistema en una etapa temprana de síntesis, lo cual torna desafiante la preparación selectiva de un isómero *syn* o *anti* de compuestos I. Existe una necesidad continua de procesos alternativos y nuevos intermedios sintéticos que puedan aliviar al menos algunos de estos problemas. Varios aspectos y realizaciones útiles novedosos y no obvios adicionales de la invención son resultados directos de los procesos inventivos descritos en el presente documento y los intermedios sintéticos novedosos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a varios compuestos, que son intermedios novedosos y útiles en métodos novedosos para la preparación de ciertos compuestos denominados Objetivos Saturados y sus formas amorfas y cristalinas, y ciertos compuestos marcadores incluyendo compuestos Marcador de Almacenamiento, métodos para su preparación, su uso, y composiciones que los comprenden incluyendo métodos para minimizar su contenido de porcentaje de Marcadores de Almacenamiento en productos y composiciones de Objetivo Saturado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Tetflupirolimet **FORMA I** - DSC

Figura 2. Tetflupirolimet **FORMA II** – DSC

Figura 3. Tetflupirolimet **FORMA I** - TGA

Figura 4. Tetflupirolimet **FORMA II** - TGA

Figura 5. Tetflupirolimet **FORMA I** - XRD

Figura 6. Tetflupirolimet **FORMA II** – XRD

Figura 7. Tetflupirolimet **FORMA I & FORMA II** – Superposición XRD

Figura 8. Tetflupirolimet **9:1 Mezcla FORMA I & FORMA II** – XRD

Figura 9. Tetflupirolimet **FORMA I** Espectro de IR

Figura 10. Tetflupirolimet **FORMA II** Espectro de IR

Figura 11. Tetflupirolimet **FORMA I & FORMA II** – Espectro de Superposición IR

Figura 12. Marcador de Almacenamiento – LC/MS – Marcador de Almacenamiento para Tetflupirolimet, Peso molecular 286

Figura 13. Tetflupirolimet + Marcador de Almacenamiento – LC/MS

Figura 14. Marcador de Almacenamiento Peso molecular 286 – LC/MS

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

Antes de describir en detalle el objeto de la presente invención, puede ser útil proporcionar definiciones de ciertos términos que se utilizan en el presente documento. Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece el objeto de la presente invención.

El término “un”, “una” o “uno”, tal como se utiliza en aquí, incluye el singular y el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, los términos “un”, “una”, “uno”, “al menos un”, “al menos una” o “al menos uno” se pueden usar indistintamente en esta solicitud.

Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, “o” se refiere a un “o” inclusivo y no a un “o” excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se cumple por una cualquiera de las siguientes: A es verdadera (o está presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o está presente), y A y B son las dos verdaderas (o están presentes).

A lo largo de la solicitud, descripciones de diversas realizaciones usan el término “que comprende”; sin embargo, un experto en la técnica entenderá que, en algunas instancias específicas, una realización se puede describir alternativamente usando la expresión “que consiste esencialmente en” o “que consiste en”.

A los fines de una mejor comprensión de las presentes enseñanzas, y no de manera limitante de su alcance, salvo que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

De acuerdo con ello, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expresados en la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar

dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener. Por lo menos, cada parámetro numérico debería al menos interpretarse según el número de dígitos significativos notificados y aplicando las técnicas de redondeo habituales. En este aspecto, el uso del término “aproximadamente” en el presente documento incluye específicamente $\pm 10\%$ de los valores indicados en el rango. Además, los puntos extremos de todos los intervalos referidos al mismo componente o propiedad en el presente documento incluyen los puntos extremos, son independientemente combinables, e incluyen todos los puntos e intervalos intermedios.

En la presente invención, los siguientes términos etc. tienen los significados dados a continuación.

Todos los diagramas y referencias aquí contenidos, a compuestos de Objetivo Saturado, compuestos de Precursores Insaturados, compuestos III, compuestos IV o compuestos de Marcador de Almacenamiento, tienen previsto incluir los análogos, isómeros, sales, N-óxidos, ésteres, etc. de los mismos que serían entendidos por una persona con conocimiento en la técnica para verosímilmente, tener la función y utilidad pretendida o atribuida a dicho compuesto de referencia, salvo que fueran definidos específicamente de otro modo o salvo que el contexto en los cuales se mencionan estén claramente limitados a las estructuras específicas, o cuando su inclusión introdujera materia o alcance no patentable.

Objetivo Saturado, Precursor Insaturado, compuesto III, compuesto IV y Marcador de Almacenamiento en ocasiones se mencionan en plural, p. ej., Objetivos Saturados, Precursores Insaturados, compuestos III, compuestos IV y Marcadores de Almacenamiento, para reflejar la pluralidad de compuestos abarcados por las estructuras generales que los describen, no se debe atribuir significado a esto y no se debe hacer ninguna inferencia si el término singular se usa por conveniencia textual.

Cuando corresponda, las estructuras divulgadas de compuestos específicos se marcan con números para facilitar una identificación más clara de los compuestos.

A menudo, cuando corresponda, las estructuras específicas descritas se etiquetan marcan con letras y números para facilitar la comparación con los esquemas sintéticos generales descritos en el presente documento.

Los compuestos de Objetivo Saturado y algunos de los intermedios inventivos a partir de los cuales pueden producirse, Precursor Insaturado, compuestos III y compuestos IV, utilizando los métodos inventivos de preparación aquí descritos, así como también los compuestos de Marcador de Almacenamiento pueden existir como isómeros y particularmente uno o más estereoisómeros. Los varios estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Por ejemplo, se entiende que el Objetivo Saturado es quiral. En los casos en que solo una estructura se dibuje o se etiquete como "1" o se describa como Objetivo Saturado, los enantiómeros acompañantes, diastereómeros o isómeros ópticos, etc. de 1 o el objetivo saturado, incluidas las mezclas ópticamente activas y racémicas de los mismos, están explícitamente previstos y no se debe inferir de la omisión de las estructuras correspondientes de los compuestos asociados, a menos que se indique específicamente, o quede claro por el contexto en el que aparece la estructura. De igual modo, los ejemplos de intermedios y compuestos marcadores de la invención, Precursor Insaturado, compuestos III y compuestos IV y Marcador de Almacenamiento y correspondiente Objetivo Saturado, son isoméricos e incluyen, p. ej., isómeros cis-trans y/o E-Z, etc. En los casos en los que solo se dibuja o etiqueta una estructura isomérica, todos los isómeros acompañantes están explícitamente previstos cuando sería claro para una persona normalmente experta en estas artes que tendrían una función/característica similar y no debe inferirse de la omisión de las estructuras correspondientes por conveniencia textural, salvo que se indique específicamente, o quede claro por el contexto en el que aparece la estructura.

Si bien generalmente se entiende que una forma cristalina de un compuesto no puede caracterizarse completamente por un solo pico en un patrón de difracción de rayos X en polvo, con respecto a la diferenciación entre las dos únicas formas cristalinas conocidas de Tetflupirrolimet descritas en este documento, se observa que cada patrón de difracción de rayos X en polvo respectivo muestra al menos un pico que está ausente o con una intensidad por debajo del límite de detección, en el espectro de rayos X. patrón de difracción de polvo para la otra forma polimórfica. Por lo tanto, cuando una forma cristalina ya se identifica químicamente como Tetflupirrolimet, las dos nuevas formas polimórficas descritas en este documento se pueden diferenciar por este único pico característico. Por lo tanto, los inventores se refieren a este tipo de pico como un pico diferenciador.

Claramente, los picos diferenciadores también forman parte de cada uno de la lista de picos característicos.

En las definiciones de las estructuras descritas, el término "carbonilo" pretende incluir el correspondiente "carbonilo" protegido como acetal de alcohol C₁–C₈, p. ej., etanol o diol C₁–C₈ tal como etilenglicol, 1,3-Propanediol, propilenglicol. A modo de ejemplo, el término “dimetil carbonilo” incluirá el correspondiente acetal ejemplificado por MeC(OCH₂CH₂O)Me.

En el presente documento, el término "Metal" pretende incluir todas las forma del metal, incluyendo, sin limitación, sales metálicas, complejos metálicos, etc.

En las realizaciones del proceso sintético de la invención aquí divulgadas, cuando se indica el uso de un reactivo de Grignard, existe una preferencia particular de los reactivos de Grignard que no son alifáticos, p. ej., no son reactivos de Grignard de tipo alquilo.

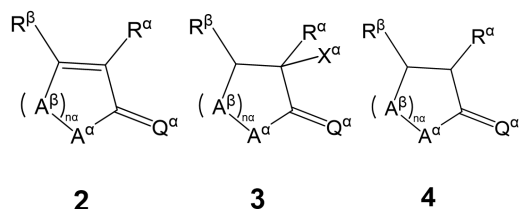
Además, en las realizaciones del proceso sintético de la invención aquí divulgadas, cuando se indica el uso de un reactivo de Grignard, será aparente a los expertos en dichas técnicas preparatorias que compuestos organometálicos análogos o nucleófilos alternativos, pueden sustituir al reactivo de Grignard. Ejemplos preferidos de estos nucleófilos alternativos son compuestos organo-litio; organocobre y organozinc, por ejemplo, fenil(3-(trifluorometil)fenil)zinc, 3-(trifluorometil)fenil)litio, bis(3-(trifluorometil)fenil)zinc, (3-(trifluorometil)fenil)zinc(II) bromuro, bis(3-(trifluorometil)fenil)cuprato(I), bis(3-(trifluorometil)fenil) cobre, etc., e incluyen claramente combinaciones de estos tipos de reactivo.

En las realizaciones del proceso sintético de la invención aquí divulgadas, cuando se indica el uso de un nucleófilo p. ej., reactivo de Grignard, el uso de una fuente de hidrógeno/hidruro o la hidrogenación también se considera como una opción que se incluye dentro del concepto de uso de un nucleófilo, ejemplificado por el uso de H₂/Pd, NaBH₄, CuH, o H₂/Raney Ni, etc. así como fuentes de electrones ejemplificadas por el uso de Zn/AcOH, Na/NH₃, etc.

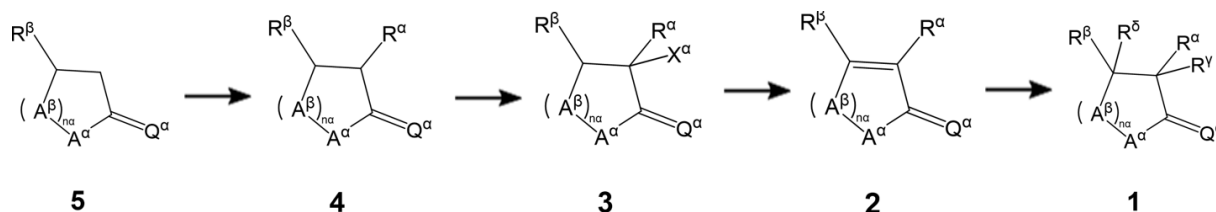
El término reactivo de Grignard, incluye compuestos organo-magnesio en donde el Mg está conectado a carbono, incluyendo complejos Ate, Turbo Grignard, etc., ejemplificado por $i\text{PrMgCl}$, MeMgCl_2Li , etc.

En general, estructuras que representan un grupo de compuestos, salvo que se indique lo contrario, cada instancia de un sustituto puede seleccionarse independientemente de cualquiera de las definiciones de dicho sustituyente. Por ejemplo, un compuesto dentro de un grupo representado por $\text{CH}(\text{R}')_3$ en donde R' fue definido como F, Cl o I podría incluir el compuesto $\text{CH}(\text{F})(\text{Cl})(\text{I})$.

La presente invención se refiere *inter alia*, a cada uno de los compuestos de fórmulas **2**, **3** y **4** como se definen debajo, denominadas aquí Precursor Insaturado, e intermedios III y IV,

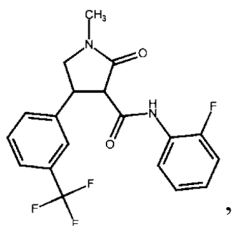


como se define más abajo, que son intermedios novedosos, útiles en los métodos de preparación de ciertos compuestos agroquímicos novedosos aquí divulgados, en particular, Pirrolidinonas identificadas aquí como Compuestos de fórmula **1** y denominadas en forma general como Objetivos Saturados, definidos debajo. Un ejemplo de estos métodos se representa en el siguiente esquema.

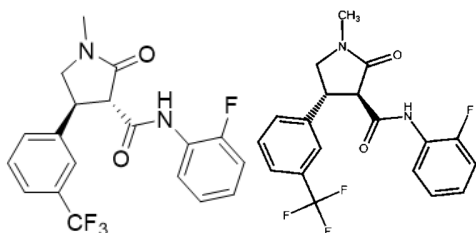


Sin embargo, cada Precursor Insaturado; Compuestos **III**; y **IV**, individualmente es útil como un intermedio para la preparación de Objetivos Saturados sin depender de los otros en una cadena de reacciones como la ejemplificada. Ventajosamente, los Objetivos Saturados incluyen las Pirrolidinonas que son Pesticidas de Anilida más ejemplificados por,

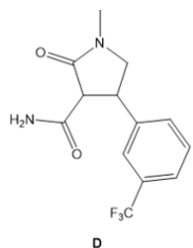
2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida,



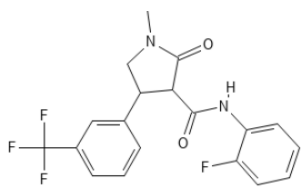
y más especialmente, isómeros ópticos y/o diastereómeros de los mismos, útiles como herbicidas, incluyendo las siguientes estructuras,



La presente invención también se refiere a ciertos compuestos marcadores incluyendo los identificados aquí como Marcadores de Almacenamiento, ejemplificado por el compuesto de formula **D** siguiente,

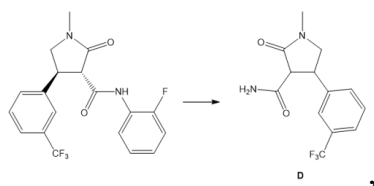


que se producen además a partir de un compuesto Objetivo Saturado ejemplificado que tiene la siguiente estructura,



, que se ejemplifica muy especialmente por:

(3S,4S)-2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida, en el siguiente esquema,



donde la tasa y el grado de conversión y la cantidad de Marcador de Almacenamiento de fórmula D producida, y su contenido porcentual en mezclas con composiciones del compuesto Objetivo Saturado del cual se produjo, está mediado por las características de dicha composición y por la historia de su almacenamiento en varias condiciones ambientales definidas, en particular la exposición a la luz solar, y por lo tanto Marcadores de Almacenamiento de fórmula **D**, son utilizados de modo novedoso e inventivo como marcadores indicativos de dichas características de composición y prueba de las condiciones de almacenamiento históricas.

La presente invención por lo tanto también se refiere a métodos de preparación de compuestos de Objetivo Saturado, y métodos de preparación de cada uno de los varios intermedios individuales denominados aquí Precursor Insaturado y compuestos III, y IV y compuestos de Marcador de Almacenamiento de fórmula D que son objeto de la Realización de la invención así como métodos de utilidad industrial para la preparación eficiente de ciertas Pirrolidinonas que son Pesticidas de Anilida, particularmente ejemplificadas por compuestos ópticamente activos de 2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilidas, a partir de los compuestos intermedios arriba mencionados.

La invención se refiere de manera similar a nuevas mezclas y composiciones que comprenden Objetivo Saturado y compuestos de Marcador de Almacenamiento que son ejemplificados por mezclas de Pesticida de Anilida junto con los respectivos marcadores mencionados anteriormente. que son indicativos o prueba de, por ejemplo, condiciones de almacenamiento subóptimas y/o características de composición o ingredientes desventajosos de dichas mezclas.

La invención se refiere además a métodos, ingredientes y envases útiles para minimizar el contenido porcentual de dichos compuestos de Marcador de Almacenamiento en composiciones de Objetivo Saturado mediante entre otros, minimizar, evitar o mitigar los efectos de la exposición de dichas composiciones a, por ejemplo, la luz solar.

La invención está clara e indisolublemente ligada a aquellas nuevas características físico-químicas y/o atributos de compuestos de Objetivo Saturado que resultan de haber sido producidos por un proceso que utiliza los Precursores Insaturados y compuestos **III** y **IV** de la invención como intermedios en su preparación.

Por lo tanto, químicamente, un Compuesto Objetivo Saturado preparado utilizando cualquiera del Precursor Insaturado; compuestos, **III**; o **IV** como intermedios puede tener un perfil de impurezas novedoso que puede incluir al menos cantidades de traza de cualquiera de los Intermedios Insaturados; compuestos **III**; o **IV** como impurezas transportadas a través del proceso y, por lo tanto, proporcionará evidencia novedosa de que el Compuesto Objetivo Saturado se preparó utilizando los compuestos inventivos, Intermedio Insaturado, **III** o **IV** como intermedios. Combinaciones de Objetivo Saturado con cualquiera de los Precursores Insaturados, **III** o **IV** son en sí mismas novedosas y son útiles en, entre otros, el análisis de un Objetivo Saturado de ensayo para determinar su vía de preparación y otros usos independientes de ser intermedios preparatorios.

Como se menciona arriba, los compuestos de Objetivo Saturado producidos mediante un proceso utilizando los compuestos denominados Precursor Insaturado, **III** y **IV** de la invención como intermedios en su preparación, también tendrán nuevas características físicas y/o atributos como resultado. En un ejemplo no limitativo, estas características incluyen, aunque sin limitación, a formas polimórficas novedosas y útiles de 2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida y sus enantiómeros/diastereómeros individuales y mezclas de los mismos cuando se producen mediante los métodos e intermedios de la invención.

Por lo tanto, la invención también se refiere tanto formas sólidas amorfas o no cristalinas como a cada uno de los polimorfos cristalinos, Forma **I** y Forma **II** de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3-pirrolidincarboxamida (Tetflupirolimet), y mezclas de ambas Forma **I** y Forma **II**, ya sea como ingredientes activos puros o en combinación con formas no cristalinas, portadores o ingredientes adicionales, etc. Todas estas mezclas se incluyen aquí dentro del término composición. Por lo tanto, en general, el término composición en la presente descripción debe entenderse que incluye todas las mezclas de más de un material, incluidas las mezclas de

ingredientes activos, intermedios y marcadores, incluso cuando no se incluyen ingredientes inactivos o inertes ni materiales portadores.

Se entiende bien que, a menudo, los compuestos que tienen diferentes formas polimórficas cristalinas pueden mostrar típicamente diferentes características físicas en una amplia gama de parámetros dependiendo del polimorfo, ya sea en relación con las tasas de solubilización, fluidez, estabilidad, compresibilidad o incluso brillo de reflexión y muchos otros. Dada la gran variedad de composiciones pesticidas, particularmente herbicidas, cada una tiene sus propios requisitos. Tener polimorfos alternativos nuevos y útiles de un ingrediente activo agrícola que permita la formulación en un espectro más amplio de formas de administración es de por sí ventajoso y, entre otros, útil en permitir un alcance más extenso de técnicas de formulación. A menudo se pueden obtener ventajas similares al producir formas no cristalinas o amorfas, por ejemplo, debido a sus velocidades de disolución generalmente más rápidas. El secado por aspersión, el secado por congelación, las soluciones sólidas y la adsorción sobre sustratos portadores son algunos de los métodos típicos para obtener tales formas sólidas, aunque se debe considerar la estabilidad de los compuestos sensibles.

la presente invención incluye específicamente Polimorfo Tetflupirolimet novedoso **Forma I** que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

un espectro infrarrojo sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en 2θ ($\pm 0,20$) a 9,6,

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en 2θ ($\pm 0,20$) a 9,6, 15,0, 17,3, 17,9, 21,6 y 24,6.

La presente invención incluye específicamente Polimorfo Tetflupirolimet novedoso **Forma II** que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 1678, 1546, 1395, 946, 924, 885, 825 y 662.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

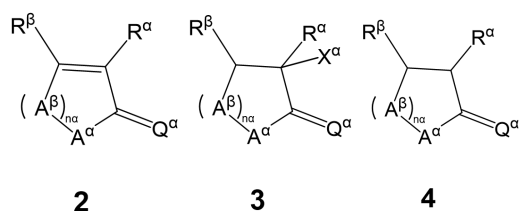
Un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en 2θ ($\pm 0,20$) a 6,9,

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en 2θ ($\pm 0,20$) seleccionados de los siguientes valores a 6,9, 11,2, 17,7, 23,5 y 26,3.

La invención además se refiere a procesos para la preparación de polimorfos cristalinos Forma **I** y Forma **II** de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3-pirrolidincarboxamida (Tetflupirrolimet) como se describe en la invención.

REALIZACIONES Y DESCRIPCIÓN

Los compuestos de fórmulas **2**, **3** y **4** también denominados Precursor Insaturado, **III** y **IV** respectivamente como se definen más arriba y en las realizaciones que siguen a continuación, pueden cada uno prepararse por métodos generales conocidos en la técnica de química orgánica sintética por los expertos en estas técnicas.

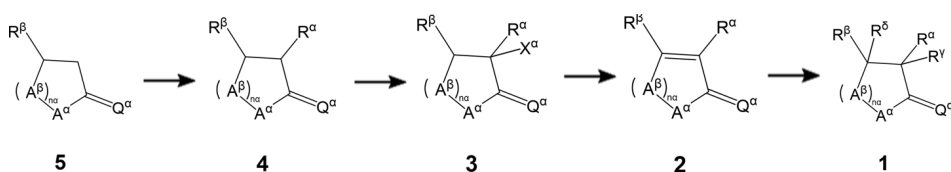


Cada uno de los compuestos, Precursor Insaturado, **III**, y **IV** es al menos uno, preferentemente todos de:

- a. un compuesto novedoso no divulgado hasta ahora para ningún propósito químico, biológico o agrícola;
- b. un intermedio sintético novedoso no divulgado hasta ahora que tiene utilidad en los métodos de preparación de los correspondientes compuestos de Objetivo Saturado;
- c. una combinación asociada novedosa con compuestos de Objetivo Saturado remanente como una impureza sintética luego de su uso como un intermedio sintético en la preparación de dicho Objetivo Saturado; y

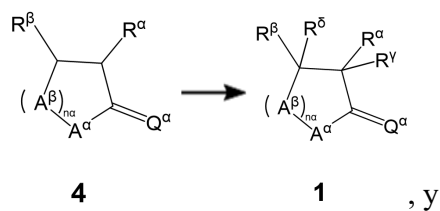
- d. un compuesto marcador probatorio o evidencia del uso de métodos novedosos de preparación de una muestra analizada de un Objetivo Saturado material.

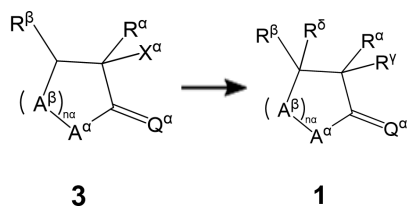
En un aspecto, los métodos inventivos para preparar compuestos de Objetivo Saturado pueden involucrar un esquema que utiliza todos los compuestos, Precursor Insaturado, **III** y **IV**, y claramente incluye también los aspectos individuales de métodos de preparación de cada uno de los compuestos intermedios sin referencia a su posterior uso como intermedios en una preparación de múltiples pasos.



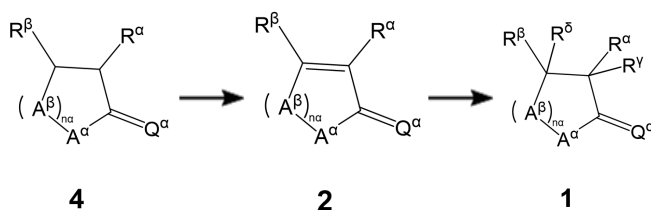
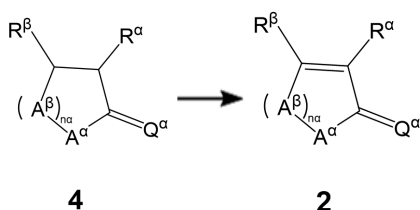
Sin embargo, está completamente dentro del alcance de la invención y específicamente contemplado por los inventores que el proceso inventivo para preparar un Compuesto Objetivo Saturado solo incluirá el uso de uno y/o dos de los tres compuestos intermedios novedosos correspondientes, sin la ocurrencia de los otros. Por lo tanto, es útil considerar cada uno de los compuestos reivindicados como inventivamente independientes unos de otros.

Los procesos para preparar un Objetivo Saturado de fórmula **1**, directamente a partir de un intermedio correspondiente de fórmula **3** u Objetivo Saturado fórmula **4**, sin que los inventores contemplen específicamente la implicación de cualquiera de los otros compuestos intermedios descritos y/o a través de otros intermedios no reivindicados. Los ejemplos incluirán procesos de los esquemas generales descritos a continuación, cuyos detalles serán inmediatamente evidentes para una persona experta en la técnica química sintética luego y como resultado de tomar conocimiento del material aquí divulgado.



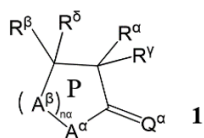


De modo similar, en algunos casos los Precursores Insaturados de fórmula **2** pueden prepararse directamente a partir de algunos compuestos **IV**, de fórmula **4**,

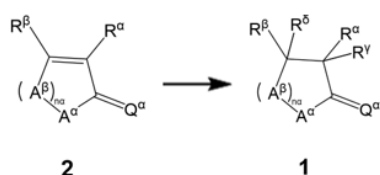


Por lo tanto, cada uno de los Compuestos, Precursor Insaturado, **III** y **IV** es individualmente útil como un intermedio para la preparación de Objetivo Saturado sin depender de los otros en la cadena de reacciones ejemplificada arriba.

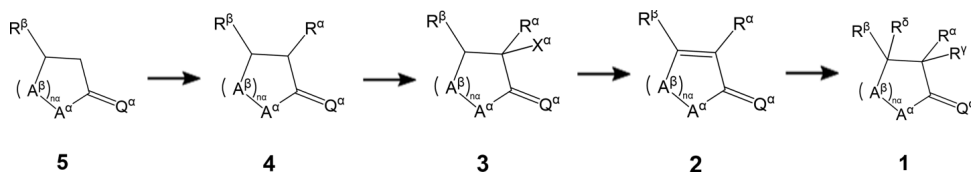
Los métodos de preparación conocidos para Objetivos Saturados de fórmula **1** son generalmente caros dado que utilizan materiales de partida caros, involucran múltiples pasos sintéticos, involucran el uso de y/o se basan en catálisis con metales pesados como paladio, rodio, iridio, etc., involucran cierre del anillo marcado como **P** en la siguiente estructura, y/o introducen quiralidad en el sistema en una etapa temprana de síntesis, haciendo que la preparación de un isómero deseado *syn* o *anti* de compuestos de fórmula **1** sea un desafío.



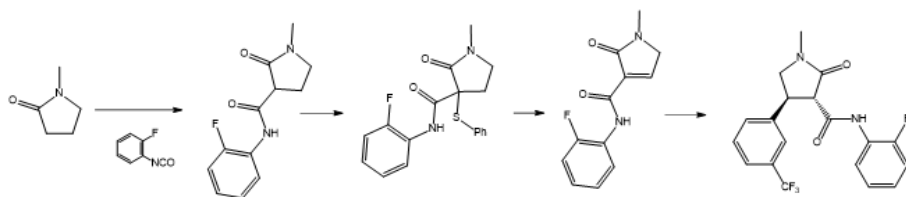
Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona compuestos intermedios novedosos que pueden utilizarse para un método de síntesis novedoso de Objetivos Saturados de fórmula **1** a través de la reacción en el doble enlace cíclico en el sistema de anillo de un Precursor Insaturado de fórmula **2**, este paso no requiere los mismos catalizadores costosos como Pd, Rh o Ir que se requerían en los procesos anteriores.



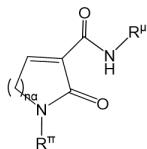
La invención también enseña y proporciona materiales de partida e intermedios de anillo cerrado baratos que pueden usarse para la síntesis de Precursor Insaturado, evitando la necesidad de un paso sintético de cierre de anillo ejemplificado en el siguiente esquema.



Este aspecto puede ejemplificarse por el siguiente esquema que emplea el disolvente barato y disponible, N-metilpirrolidona (NMP) como un material de partida.



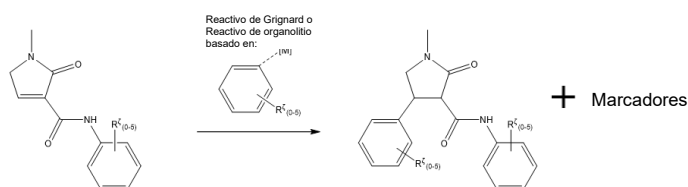
Sorprendentemente, la reacción de la lactama/amida secundaria de la estructura a continuación,



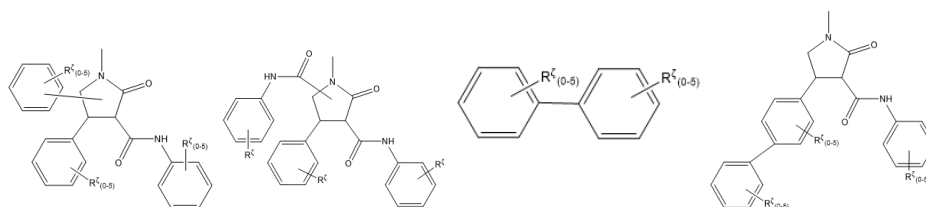
con reactivo de Grignard o reactivo de organolitio, da por resultado una adición de 1,4, en lugar de una simple desprotonación y desactivación de la lactama/amida secundaria, u otra reacción no deseada, por ejemplo ataque en amida.

La implementación de los métodos preparativos sintéticos inventivos permite procesos sin la necesidad de metales costosos tales como Pd, Rh, Pt, Ir, etc., y el uso de reactivo de Grignard o Reactivo de organolitios relativamente barato y fácilmente disponible también puede producir ventajosamente a menudo algunos compuestos marcadores que son útiles para evidenciar el uso del método inventivo, aunque no siempre se producen todos o alguno de los marcadores.

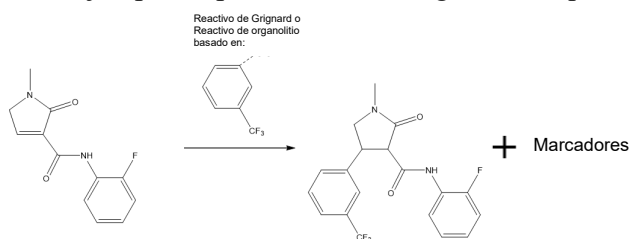
Por ejemplo, en el siguiente esquema,



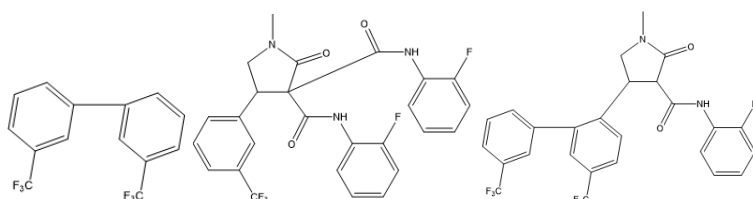
Los marcadores que pueden formarse en el esquema precedente pueden incluir algunas de las siguientes estructuras,

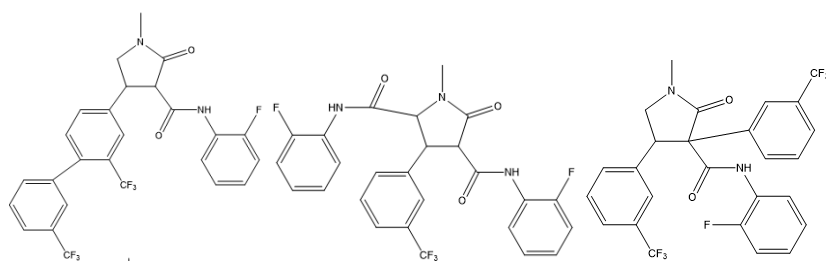


Otro ejemplo se puede ver en el siguiente esquema,



Los marcadores que pueden formarse en este esquema pueden incluir algunas de las siguientes estructuras,





Como se mencionó, el uso de este tipo de reactivo de Grignard y/o reactivo de organolitio puede ser muy deseable para la producción a escala industrial, reduciendo y/o eliminando problemas incluyendo, problemas de residuos p. ej., metales pesados, B, etc., uso de metal(es) caro(s) p. ej., Rh, Pd, Ir, Pt, etc., reduciendo el número de pasos sintéticos, eliminando la necesidad de purificar el producto Objetivo Saturado deseado de impurezas residuales problemáticas.

El uso de los intermedios inventivos y los procesos aquí descritos también puede estar acompañado por algunas o todas las siguientes potenciales ventajas. La mejora de la selectividad Syn-anti y la introducción de la quiralidad en las últimas etapas de la síntesis reducen el riesgo de racemización parcial o incluso total en el producto final Objetivo Saturado, mejorando así el rendimiento del compuesto quiral deseado y, en consecuencia, reduciendo el costo de producción.

El proceso divulgado también reduce el número de pasos sintéticos requeridos para la preparación del producto Objetivo Saturado, y permite la síntesis a partir de un compuesto cíclico y así evita la necesidad de ciclación como parte de la síntesis.

Los materiales de partida también pueden ser significativamente más baratos que los materiales de partida descritos anteriormente y el proceso requiere reactivos y catalizadores más baratos y evita la necesidad de metales pesados caros como el paladio y el rutenio, etc.

Algunos métodos de proceso ilustrativos más detallados que se describen a continuación pueden ser útiles para comprender algunos de los aspectos y realizaciones de la invención. Ninguno de los detalles del proceso que se describen a continuación deben considerarse de modo alguno limitantes del alcance de la invención tal como la conciben los inventores. Por el contrario, los pasos individuales y los detalles del proceso en las siguientes ilustraciones no deben considerarse únicamente como parte de un esquema de síntesis completo específico, sino que pueden verse como

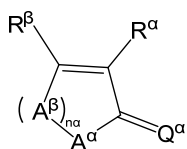
pasos individuales que tienen valor sin que los otros pasos sean necesariamente los que se enseñan aquí.

Como será inmediatamente evidente para los expertos en estas técnicas, los métodos descritos a continuación no son necesariamente métodos preferidos, pero están destinados a proporcionar algo de color, alcance, profundidad y amplitud a descripciones más generales.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización A1

Un Precursor Insaturado de fórmula **2** y p. ej., sales, etc. del mismo



2

en donde,

R^α es halógeno; grupo que contiene carbono ejemplificado por alquilo, arilo, heterocíclico, naftilo, sustituido o no sustituido; éster, incluyendo ésteres alifáticos y aromáticos ejemplificado por C(O)OC₆H₅, -C(O)OC₆H₄F; amida, incluyendo amidas alifáticas y aromáticas ejemplificado por -C(O)NHC₆H₅; hidrazinamida, incluyendo hidrazinamida alifática y aromática ejemplificada por, -C(O)NHNHC₆H₅, tioésteres, tionoésteres y compuestos similares tales como -C(O)NHOC₆F₅; -C(S)SC₆H₅, etc. con la condición de que **R^α** no está conectado al anillo a través de O o N, entonces, por ejemplo, **R^α** no puede ser -OMe.

R^β es hidrógeno o grupo que contiene carbono ejemplificado por, alquilo, arilo, naftilo, heterociclos, etc. sustituido o no sustituido, conectado al anillo a través de un átomo C, o átomo Si si fuera relevante, con la condición de que

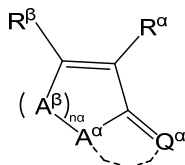
R^β no puede ser una amina conectada a través de N al anillo

R^β no puede ser anis ni éter conectado a través de O al anillo

R^β no puede ser ais ni tioéter conectado a través de S al anillo

A^a es un átomo C, N, O o S con o sin sustitución, ejemplificado por -N(Me)-; -O-.

Cuando está presente, un sustituyente de A^a también puede conectarse a otra parte de la molécula tal como Q^a , A^b , etc. por ejemplo en el siguiente tipo de estructura.



Cada A^b es individualmente o independientemente un átomo C, N, O o S, con o sin sustitución ejemplificado por -CH₂- o -O-.

Cuando está presente, el un sustituyente de cada A^b puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como A^a , A^b , R^b , etc., con la condición de que al menos uno de A^b es un átomo saturado ejemplificado por CH₂.

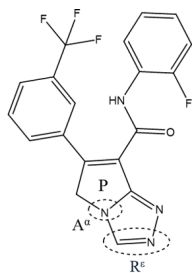
na es 1, 2, o 3.

Cada Q^a es individualmente o independientemente O, S, o NR^e.

R^e es un átomo C, N, O o S con o sin sustitución ejemplificado por -N(Me)₂.

El sustituyente en R^e puede ser hidrógeno o un grupo que contiene carbono y/o nitrógeno, ejemplificado por alquilo, arilo, naftilo, heterociclos, etc., sustituido o no sustituido, conectado al anillo a través de un átomo C, o un átomo Si si fuera relevante.

Cuando está presente, el sustituyente de R^e también puede conectarse a otra parte de la molécula tal como Q^a , A^b etc., en un anillo a través de un átomo C, o átomo Si si fuera relevante, por ejemplo en la siguiente estructura,

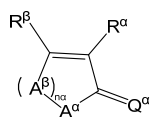


En general, el resto de anillo del Precursor Insaturado, marcado **P** debajo, no es aromático, a saber, no todos los átomos son capaces de conjugarse. Además, el enlace doble en dicho resto de anillo indicado debajo, tampoco es parte de un anillo aromático adicional externo a él.



Realización A2

Un Precursor Insaturado de fórmula **2** y p. ej., sus sales



2

en donde, el Precursor Insaturado no incluye ningún enlace covalente Nitrógeno-Halógeno, y en donde,

R^α es halógeno (Hal.), alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, **R^μ**, o -C(**Q^α**)**Q^β****R^μ**.

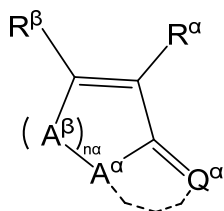
En algunas circunstancias, **R^α** también puede conectarse a otra parte de la molécula tal como **Q^α**, **A^β**, etc. en un anillo.

Q^β es O, S, **NR^ε**, **NR^π**-**NR^π**, **NR^π**-O, **NR^π**-S, S-**NR^π**, o O-**NR^π**

R^β es H, **R^ε**, o Si(**R^ε**)₃

A^α es un átomo C, N, O o S con 0-2 sustituyentes. Los sustituyentes, cuando están presentes, pueden seleccionarse de H y/o **R^θ** definido debajo, Ejemplos de **A^α** incluyen -N(Me)-, -C(Et)H-, -O-.

En algunas circunstancias, los sustituyentes de **A^α** puede también conectarse a otra parte de la molécula tal como, **Q^α**, **A^β**, etc. como un anillo, por ejemplo:



Cada A^{β} es individualmente o independientemente un átomo C, N, O o S con 0-2 sustituyentes, por ejemplo, A^{β} puede ser, -N(Me)-, -C(Et)H-, -O-, etc. Los sustituyentes en cada A^{β} se seleccionan de H y/o R^0 definido debajo, con la condición de que al menos uno de los átomos A^{β} en el anillo es un átomo saturado ejemplificado por CH₂.

Además, cada A^{β} en algunas circunstancias puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como, Q^{α} , A^{α} o a otro A^{β} , etc. para formar un anillo.

na es 1-3.

Q^{α} es O, S, NR^{ϵ} , y en ciertas circunstancias puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como un A^{β} , etc. en un anillo.

Cada R^0 es individualmente e independientemente halógeno (Hal.), hidroxí (OH), ciano (CN), nitro, amino, alquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, cianoalcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, nitroalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈, nitroalqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquino C₂-C₈, alcoxialquilo C₂-C₈, alcoxialcoxialquilo C₃-C₈, haloalcoxialquilo C₂-C₈, haloalcoxi haloalcoxi C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, ciclopropilmetilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, cicloalquiloalquilo C₄-C₁₀, halocicloalquiloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquiloalquilo C₅-C₁₂, cicloalquiloalqueno C₅-C₁₂, cicloalquiloalquino C₅-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, cicloalquilocicloalquilo C₆-C₁₂, cicloalqueno C₃-C₈, halocicloalqueno C₃-C₈, haloalcoxialcoxi C₂-C₈, alcoxialcoxi C₂-C₈, cycloalcoxialquilo C₄-C₁₀, alcoxialcoxialquilo C₃-C₁₀, alquilotioalquilo, alquilosulfinoalquilo C₂-C₈, alquilosulfonilalquilo C₂-C₈, alquiloamino C₂-C₈, dialquiloamino C₂-C₈, halodialquiloamino C₂-C₈, alquiloaminoalquilo C₂-C₈, haloalquiloaminoalquilo C₂-C₈, cicloalquiloaminoalquilo C₄-C₁₀, dialquiloaminoalquilo C₃-C₁₀, -CHO, C₂-C₈ alquilocarbonilo, haloalquilocarbonilo C₂-C₈, cicloalquilocarbonilo C₄-C₁₀, -C(=O)OH, alcoxicarbonilo C₂-C₈,

haloalcoxicarbonilo C₂-C₈, cicloalcoxicarbonilo C₄-C₁₀, cicloalquiloalcoxicarbonilo C₅-C₁₂, -C(=O)NH₂, alquiloaminocarbonilo C₂-C₈, cicloalquiloaminocarbonilo C₄-C₁₀, dialquiloaminocarbonilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, alcoxialcoxi C₂-C₈, alquenilooxi C₂-C₈, haloalquenilooxi C₂-C₈, alquinilooxi C₃-C₈, haloalquinilooxi C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquiloalcoxi C₄-C₁₀, alquilcarboniloalcoxi C₃-C₁₀, alquilcarbonilooxi C₂-C₈, haloalquilcarbonilooxi C₂-C₈, cicloalquilcarbonilooxi C₄-C₁₀, alquilosulfoniloxi C₁-C₈, haloalquilosulfoniloxi C₁-C₈, alquilotio C₁-C₈, haloalquilotio C₁-C₈, cicloalquilotio C₃-C₈, alquilosulfinilo C₁-C₈, haloalquilosulfinilo C₁-C₈, alquilosulfonil C₁-C₈, haloalquilosulfonil C₁-C₈, cicloalquilosulfonil C₃-C₈, formiloamino, alquilcarboniloamino C₂-C₈, haloalquilcarboniloamino C₂-C₈, cicloalquiloamino C₃-C₈, alcoxycarboniloamino C₂-C₈, alquilosulfonilamino C₁-C₆, haloalquilosulfonilamino C₁-C₆, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilosililo C₃-C₁₂, trialquilosililoalquilo C₄-C₁₂, trialquilosililoalcoxi C₄-C₁₂, **R^σ**, **RⁿS(=O)=N-**, **RⁿS(=O)₂N**, **Rⁿ-C(=O)-**, **Rⁿ(RⁿN=)_qS(=O)_p-ciano**, formilo, alquilcarboniloalquilo C₃-C₈, -C(C₁-C₄ alquilo) es N-O(C₁-C₄ alquilo), -C(O)NH₂, cianoalquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₄-C₈, arylcarbonilo, arilalqueniloalquilo, arylcarboniloalquilo o -CPhisN-O(C₁-C₄ alquilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en miembros del anillo con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **Rⁿ**.

En circunstancias donde **R⁰** está conectado a otra parte de la molécula, la conexión es a través de una cadena saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada que contiene 2 a 4 átomos seleccionados de, hasta cuatro átomos de C, hasta un átomo de O, hasta un átomo de S y hasta dos átomos de N, en donde hasta 2 miembros de carbono de la cadena son independientemente seleccionados de C(=O) y C(=S) y un átomo de azufre miembro de la cadena se selecciona de, S(=O)_u(=NR⁵)_v; dicha cadena es opcionalmente sustituida con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **Rⁿ** sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno; **R^λ** es H o **R^μ**,

en donde, **R^λ** puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como **Q^a**, **A^β**, etc.

R^μ es un anillo de fenilo o un sistema de anillo de naftalenilo, cada anillo o sistema de anillo siendo sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **R⁵**; o un

anillo heterocíclico de 4-7 miembros; o un sistema de anillo bicíclico de 8-10 miembros, cada anillo o sistema de anillos que contiene miembros del anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de hasta dos átomos O, hasta dos átomos S, y hasta cinco átomos N, en donde hasta tres C miembros del anillo son independientemente seleccionados de C(=O) y C(=S), y los miembros de átomo de azufre del anillo son independientemente seleccionados de $S(=O)_u(=NR^{\xi})_v$, cada anillo o sistema de anillo sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{ξ} en miembros de átomo de carbono del anillo y se seleccionan de R^n en miembros de átomos de nitrógeno del anillo.

R^{π} es H o R^0

R^{ξ} es átomo de C, N, O o S con 0-2 sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{π} , ejemplificado por -N(Me)₂. Los sustituyentes pueden estar además conectados a otra parte de la molécula tal como Q^a , A^b , etc. en un anillo.

Cada R^{ξ} es individualmente e independientemente, Hal, OH, CN, nitro, amino, alquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, cianoalcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, nitroalquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈, nitroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈, alcoxialquilo C₂-C₈, alcoxialcoxialquilo C₃-C₈, haloalcoxialquilo C₂-C₈, haloalcoxihaloalcoxi C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, ciclopropilmetilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, cicloalquiloalquilo C₄-C₁₀, halocicloalquiloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquiloalquilo C₅-C₁₂, cicloalquiloalquenilo C₅-C₁₂, cicloalquiloalquinilo C₅-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, cicloalquilocicloalquilo C₆-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₈, halocicloalquenilo C₃-C₈, haloalcoxialcoxi C₂-C₈, alcoxialcoxi C₂-C₈, cicloalcoxialquilo C₄-C₁₀, alcoxialcoxialquilo C₃-C₁₀, alquilotioalquilo C₂-C₈, alquilosulfinilalquilo C₂-C₈, alquilosulfonilalquilo C₂-C₈, alquiloamino C₂-C₈, dialquiloamino C₂-C₈, halodialquiloamino C₂-C₈, alquiloaminoalquilo C₂-C₈, haloalquiloaminoalquilo C₂-C₈, cicloalquiloaminoalquilo C₄-C₁₀, dialquiloaminoalquilo C₃-C₁₀, -CHO, alquilocarbonilo C₂-C₈, haloalquilocarbonilo C₂-C₈, cicloalquilocarbonilo C₄-C₁₀, -C(=O)OH, alcoxycarbonilo C₂-C₈, haloalcoxycarbonilo C₂-C₈, cicloalcoxycarbonilo C₄-C₁₀, cicloalquiloalcoxycarbonilo C₅-C₁₂, -C(=O)NH₂, alquiloaminocarbonilo C₂-C₈, cicloalquiloaminocarbonilo C₄-C₁₀, dialquiloaminocarbonilo C₃-C₁₀,

alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, alcoxialcoxi C₂-C₈, alqueniilo C₂-C₈, haloalqueniilo C₂-C₈, alquiniilo C₃-C₈, haloalquiniilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquiloalcoxi C₄-C₁₀, alquilocarboniloalcoxi C₃-C₁₀, alquilocarbonilo C₂-C₈, haloalquilocarbonilo C₂-C₈, cicloalquilocarbonilo C₄-C₁₀, alquilosulfonilo C₁-C₈, haloalquilosulfonilo C₁-C₈, alquilotio C₁-C₈, haloalquilotio C₁-C₈, cicloalquilotio C₃-C₈, alquilosulfinilo C₁-C₈, haloalquilosulfinilo C₁-C₈, alquilosulfonil C₁-C₈, haloalquilosulfonil C₁-C₈, cicloalquilosulfonil C₃-C₈, formiloamino, alquilocarboniloamino C₂-C₈, haloalquilocarboniloamino C₂-C₈, cicloalquiloamino C₃-C₈, alcoxycarboniloamino C₂-C₈, alquilosulfonilamino C₁-C₆, haloalquilosulfonilamino C₁-C₆, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialkilosililo C₃-C₁₂, trialkilosililoalquilo C₄-C₁₂, trialkilosililoalcoxi C₄-C₁₂, **Rⁿ**, **RⁿS(=O)=N-**, **RⁿS(=O)₂NRⁿ-C(=O)-** o **Rⁿ(RⁿN=)_qS(=O)_p-**, en donde el enlace libre que se proyecta hacia la derecha indica el punto de conexión por ejemplo a **R^u**;

En algunas circunstancias **R^z** puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como **Q^a**, **A^b**, etc. para formar un anillo.

Cada **Rⁿ** es individualmente e independientemente, CN, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₃, alquiniilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilocarbonilo C₂-C₃, alcoxycarbonilo C₂-C₃, alquiloaminoalquilo C₂-C₃ o dialquiloaminoalquilo C₃-C₄.

Rⁿ puede estar conectado a otra parte de la molécula tal como **Q^a**, **A^b**, etc. formando un anillo.

Cada **R^σ** es individualmente e independientemente, fenilo, fenilmetilo (bencilo), piridinilmetilo, fenilcarbonilo (es decir, benzoilo), fenoxi, feniletinilo, fenilsulfonilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido o no sustituido en miembros del anillo con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **R^λ**,

q es 0-4,

p es 0-4,

u es 0-4, y

v es 0-4

Realización A2a

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

na es 1, y en donde,

R^a , R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , y R^u , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A2b

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

na es 2, y en donde,

R^a , R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , y R^u , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A2c

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^b es H y

R^a , Q^a , Q^b , A^b , A^a , R^u y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A2d

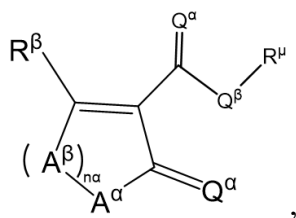
El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a , R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , R^u y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2, con la condición de que R^b no es H.

Realización A3

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones A2; A2a; A2b; A2c; y A2d y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(Q^a)Q^bR^u$,



y en donde,

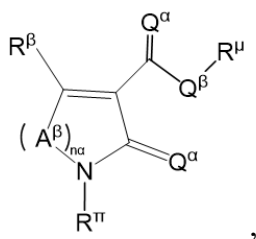
R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , R^u y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A4

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A2**; **A2a**; **A2b**; **A2c**; y **A2d** y p. ej., sus sales, en donde,

R^a es -C(**Q^a**)**Q^β****R^μ**, y

A^a es -N(**R^π**)-



y en donde,

R^β, **Q^a**, **Q^β**, **A^β**, **R^π**, **R^μ** y **na**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

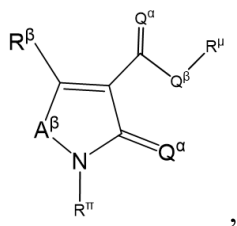
Realización A5

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A2**; **A2c**; y **A2d** y p. ej., sus sales en donde,

R^a es -C(**Q^a**)**Q^β****R^μ**,

A^a es -N(**R^π**)-, y

na es 1



y en donde,

R^β, **Q^a**, **Q^β**, **A^β**, **R^π** y **R^μ**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización A6

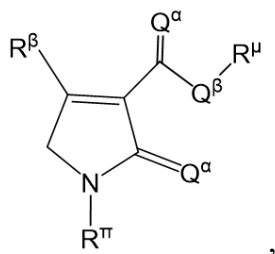
El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A2**; **A2c**; y **A2d** y p. ej., sus sales en donde,

R^a es -C(**Q^a**)**Q^β****R^μ**

A^a es $-N(R^\pi)-$

na es 1

A^β es CH_2



y en donde,

R^β , Q^a , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A7

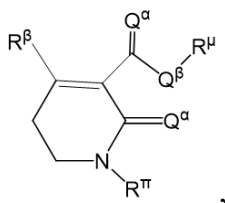
El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones A2; A2c; y A2d y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(Q^a)Q^\beta R^\mu$,

A^a es $-N(R^\pi)-$,

na es 2,

A^β es CH_2



y en donde,

R^β , Q^a , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A8

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones A2; A2c; y A2d y p. ej., sus sales en donde,

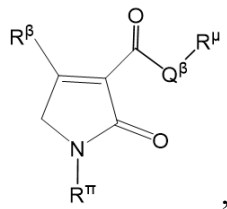
R^a es $-C(O)Q^\beta R^\mu$

A^a es $-N(R^\pi)-$

na es 1

A^{β} es CH_2

Q^{α} es O



y en donde,

R^{β} , Q^{β} , R^{π} y R^{μ} , tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización **A9**

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A2**; **A2c**; y **A2d** y p. ej., sus sales en donde,

R^{α} es $-C(O)NHR^{\mu}$

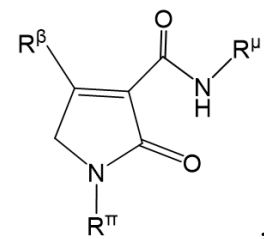
A^{α} es $-N(R^{\pi})-$

n_{α} es 1

A^{β} es CH_2

Q^{α} es O

Q^{β} es NH



y en donde,

R^{β} , R^{π} y R^{μ} , tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización **A10**

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A2**; **A2c**; y **A2d** y p. ej., sus sales en donde,

R^{α} es $-C(O)NHR^{\mu}$

A^{α} es $-N(R^{\pi})-$

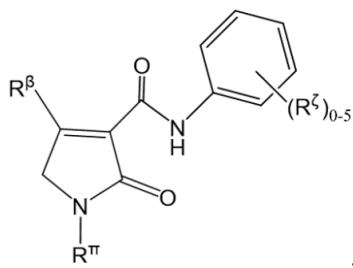
na es 1

A^β es CH₂

Q^α es O,

Q^β es NH y

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **R^ζ**



y en donde,

R^β, **R^π** y **R^ζ**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización **A11**

El Precursor Insaturado de la Realización **A2**, y p. ej., sus sales en donde,

R^α es -C(O)NHR^μ

A^α es -N(**R^π**)-

na es 1

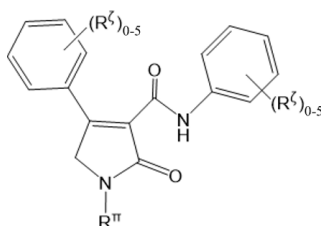
A^β es CH₂

Q^α es O

Q^β es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **R^ζ**

R^β es **R^λ** es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de **R^ζ**



En donde, R^π y R^ζ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A12

El Precursor Insaturado de la Realización A2, y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-N(Me)-$

n^a es 1

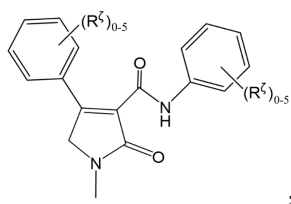
A^b es CH_2

Q^a es O

Q^b es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ

R^b es R^λ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ ,



y en donde, R^ζ , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A13

El Precursor Insaturado de la Realización A2, y p. ej., sus sales en donde,

Precursor Insaturado

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-NH-$

n^a es 1

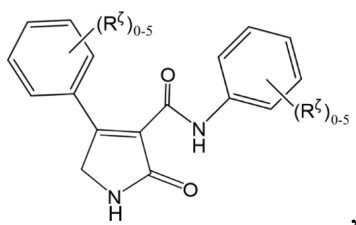
A^b es CH_2

Q^a es O

Q^b es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ

R^b es R^a es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^c



y en donde, R^c , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A14

El Precursor Insaturado de la Realización A2, y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$

A^a es $-NH-$

n^a es 2

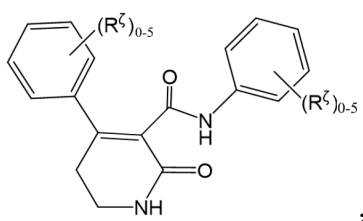
A^b es CH_2

Q^a es O

Q^b es NH

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^c

R^b es R^a que es un anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^c



y en donde, R^c , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A15

El Precursor Insaturado de la Realización A2, y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$

A^a es $-N(Me)-$

$n\alpha$ es 2

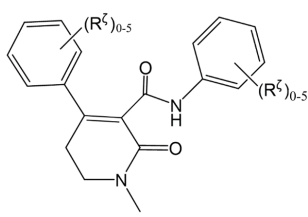
A^β es CH_2

Q^a es O

Q^β es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ

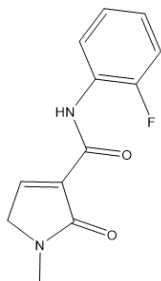
R^β es R^λ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ



y en donde, R^ζ , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

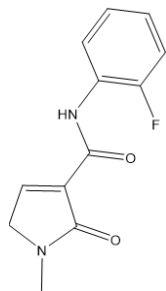
Realización A16

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



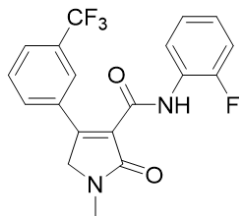
Realización A16a

Un compuesto intermedio de síntesis de pesticida que tiene la siguiente estructura,



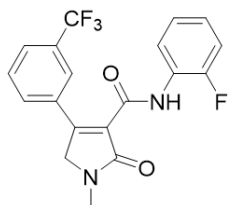
Realización A17

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



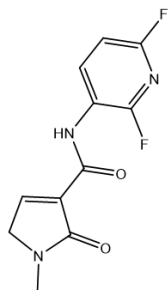
Realización A17a

Un compuesto intermedio de síntesis de pesticida que tiene la siguiente estructura,



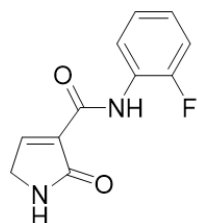
Realización A18

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



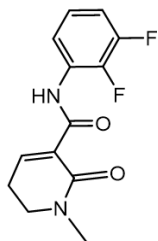
Realización A19

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



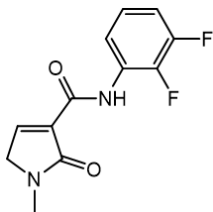
Realización A20

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



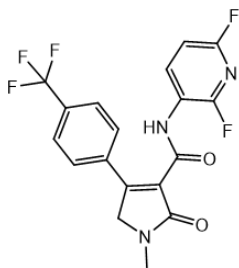
Realización A21

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



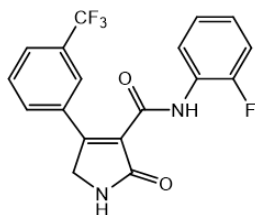
Realización A22

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



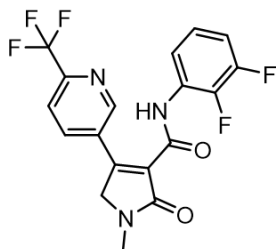
Realización A23

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



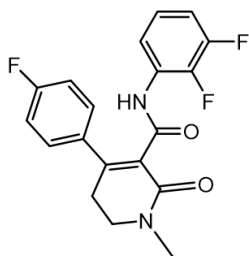
Realización A24

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



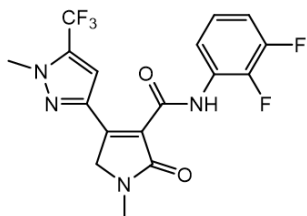
Realización A25

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



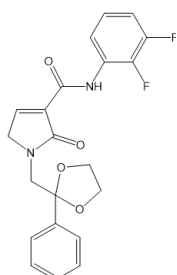
Realización A26

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



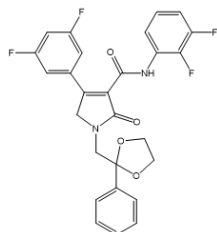
Realización A27

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



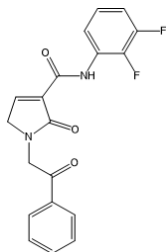
Realización A28

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



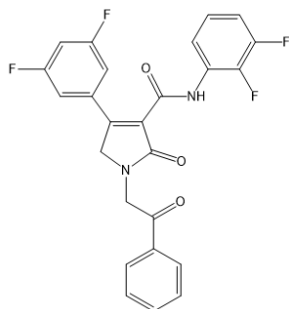
Realización A29

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



Realización A30

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



Realización A31

El Precursor Insaturado de la Realización y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^b$,

A^a es $-N(R^c)-$,

n^a es 1,

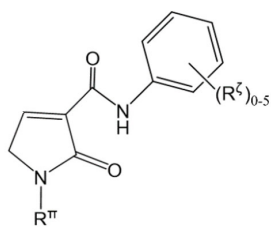
A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

Q^b es NH,

R^u es un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^z , y

R^b es H



y en donde, R^pi y R^z , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A32

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-NH-$,

na es 1,

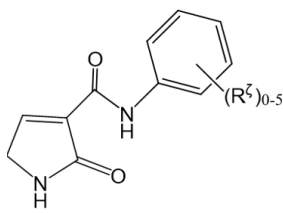
A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^z , y

R^b es H



y en donde, R^z , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A33

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-NH-$,

na es 2,

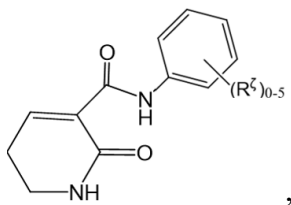
A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

Q^b es NH,

R^u es un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^z y

R^b es H



y en donde, R^z , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A34

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-N(Me)-$,

na es 2,

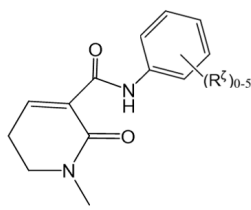
A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^z ,

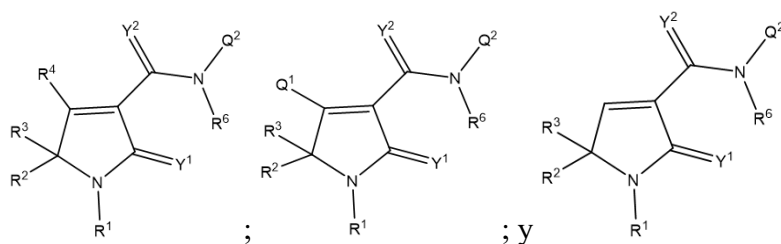
R^b es H, y



y en donde, R^5 , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización A35a

Un Precursor Insaturado definido por cualquiera de las siguientes estructuras,



En donde Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , Y^1 e Y^2 , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto extraído de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289 línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

Q^1 es un anillo o sistema anular de fenilo o naftalenilo; cada anillo o sistema anular está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros o un sistema anular bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros, cada anillo o sistema anular contiene miembros anulares seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, en donde hasta 3 miembros anulares de carbono se seleccionan, independientemente, de $C(=O)$ y $C(=S)$, y los miembros anulares de átomos de azufre se seleccionan, independientemente, de $S(=O)_u(=NR^8)_v$, cada anillo o sistema anular está opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 en miembros anulares de átomos de carbono y seleccionados de R^9 en miembros anulares de átomos de nitrógeno;

Q² es un anillo o sistema anular de fenilo o naftalenilo; cada anillo o sistema anular está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros totalmente insaturado o un sistema anular bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros; cada anillo o sistema anular contiene miembros anulares seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, en donde hasta 3 miembros anulares de carbono se seleccionan, independientemente, de C(=O) y C(=S), y los miembros anulares de átomos de azufre se seleccionan, independientemente, de S(=O)_u(=NR⁸)_v, cada anillo o sistema anular está opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹⁰ en miembros anulares de átomos de carbono y seleccionados de R¹¹ en miembros anulares de átomos de nitrógeno;

Y¹ y Y² son, independientemente, cada uno O, S o NR¹²;

R¹ es H, hidroxilo, amino, alquilo de C₁–C₈, haloalquilo de C₁–C₈, alqueno de C₂–C₈, alquino de C₃–C₈, cicloalquilalquilo de C₄–C₈, alcoxilalquilo de C₂–C₈, haloalcoxilalquilo de C₂–C₈, alquiltioalquilo de C₂–C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂–C₈, alquilsulfonylalquilo de C₂–C₈, alquilcarbonilo de C₂–C₈, haloalquilcarbonilo de C₂–C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄–C₁₀, alcoxicarbonilo de C₂–C₈, haloalcoxicarbonilo de C₂–C₈, cicloalcoxicarbonilo de C₄–C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂–C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃–C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄–C₁₀, alcoxi de C₁–C₈, alquiltio de C₁–C₈, haloalquiltio de C₁–C₈, cicloalquiltio de C₃–C₈, alquilsulfinilo de C₁–C₈, haloalquilsulfinilo de C₁–C₈, cicloalquilsulfinilo de C₃–C₈, alquilsulfonylo de C₁–C₈, haloalquilsulfonylo de C₁–C₈, cicloalquilsulfonylo de C₃–C₈, alquilaminosulfonylo de C₁–C₈, dialquilaminosulfonylo de C₂–C₈, trialquilsililo de C₃–C₁₀ o G¹;

R² y R³ son, independientemente, cada uno H, halógeno o alquilo de C₁-C₄; o R² y R³ se toman juntos con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo de cicloalquilo de C₃-C₇;

R⁴ y R⁵ son, independientemente, cada uno H, halógeno o alquilo de C₁-C₄;

R⁶ es H, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alqueno de C₂-C₈, alquino de C₃-C₈, alcohalquilo de C₂-C₈, haloalcohalquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxycarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxycarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxido de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio de C₃-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, alquilaminosulfonilo de C₁-C₈, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈, alquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R⁷ y R¹⁰ es, independientemente, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, nitroalquilo de C₁-C₈, alqueno de C₂-C₈, haloalqueno de C₂-C₈, nitroalqueno de C₂-C₈, alquino de C₃-C₈, haloalquino de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₁₀, halocicloalquilalquilo de C₄-C₁₀, alquilcicloalquilalquilo de C₅-C₁₂, cicloalquilalqueno de C₅-C₁₂, cicloalquilalquino de C₅-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₈, halocicloalquilo de C₃-C₈, alquilcicloalquilo de C₄-C₁₀, cicloalquilcicloalquilo de C₆-C₁₂, cicloalqueno de C₃-C₈, halocicloalqueno de C₃-C₈, alcohalquilo de C₂-C₈, haloalcohalquilo de C₂-C₈, haloalcohalcoxido de C₃-C₈, alcoxalcoxido de C₃-C₈, cicloalcohalquilo de C₄-C₁₀, alcoxalcohalquilo de C₃-C₁₀, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilaminoalquilo de C₂-C₈, haloalquilaminoalquilo de C₂-C₈, cicloalquilaminoalquilo de C₄-C₁₀, dialquilaminoalquilo de C₃-C₁₀, alquilcarbonilo de -CHO, C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, -C(=O)OH,

alcoxicarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxicarbonilo de C₄-C₁₀, cicloalquilalcoxicarbonilo de C₅-C₁₂, -C(=O)NH₂, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, alcoxialcoxi de C₂-C₈, alquenilo de C₂-C₈, haloalquenilo de C₂-C₈, alquiniilo de C₃-C₈, haloalquiniilo de C₃-C₈, cicloalcoxi de C₃-C₈, halocicloalcoxi de C₃-C₈, cicloalquilalcoxi de C₄-C₁₀, alquilcarbonilalcoxi de C₃-C₁₀, alquilcarboniloxi de C₂-C₈, haloalquilcarboniloxi de C₂-C₈, cicloalquilcarboniloxi de C₄-C₁₀, alquilsulfoniloxi de C₁-C₈, haloalquilsulfoniloxi de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio de C₃-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₈, haloalquilsulfinilo de C₁-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, hidroxilo, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, amino, alquilamino de C₁-C₄; dialquilamino de C₁-C₄; formilamino, alquilcarbonilamino de C₂-C₈, haloalquilcarbonilamino de C₂-C₈, alcoxycarbonilamino de C₂-C₈, alquilsulfonilamino de C₁-C₈, haloalquilsulfonilamino de C₁-C₈, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilsililo de C₃-C₁₂, trialquilsililalquilo de C₄-C₁₂, trialquilsililalcoxi de C₄-C₁₂ o G²;

cada R⁸ es, independientemente, H, ciano, alquilcarbonilo de C₂-C₃ o haloalquilcarbonilo de C₂-C₃;

cada R⁹ y R¹¹ es, independientemente, ciano, alquilo de C₁-C₃, alquenilo de C₂-C₃, alquiniilo de C₂-C₃, cicloalquilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alquilcarbonilo de C₂-C₃, alcoxycarbonilo de C₂-C₃, alquilaminoalquilo de C₂-C₃ o dialquilaminoalquilo de C₃-C₄;

cada R¹² es, independientemente, H, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, -(C=O)CH₃ o -(C=O)CF₃;

cada G¹ es, independientemente, fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenoxi, feniletinilo, fenilsulfonilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido en los miembros anulares con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹³;

cada G^2 es, independientemente, fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenoxi, feniletinilo, fenilsulfonilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido en los miembros anulares con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{14} ;

cada R^{13} y R^{14} es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, -CHO,

-C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alqueno de C₂-C₈, alquino de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, alcóxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcóxicarbonilo de C₄-C₁₀, cicloalquilalcóxicarbonilo de C₅-C₁₂, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, alcóxi de C₁-C₈, haloalcóxi de C₁-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, alquilaminosulfonilo de C₁-C₈, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈, trialkilsililo de C₃-C₁₀, alquilamino de C₁-C₈, dialquilamino de C₂-C₈, alquilcarbonilamino de C₂-C₈, alquilsulfonilamino de C₁-C₈, fenilo, piridinilo o tienilo; y

cada u y v son, independientemente, 0, 1 o 2 en cada instancia de $S(=O)_u(=NR^8)_v$, siempre que la suma de u y v sea 0, 1 o 2;

siempre que

(a) el compuesto de la Fórmula 1 es diferente de *N*-1*H*-benzotriazol-1-il-2-oxo-4-fenil-3-pirrolidinacarboxamida;

(b) cuando Q^1 comprende un anillo de 3-furanilo o 3-piridinilo directamente unido al resto de la Fórmula 1, entonces el anillo se sustituye con al menos un sustituyente seleccionado de R^7 ;

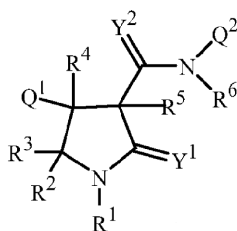
(c) cuando Q^1 es un anillo de fenilo no sustituido, y Q^2 comprende un anillo de fenilo directamente unido al resto de la Fórmula 1, entonces el anillo Q^2 se sustituye con R^{10} distinto de fenoxi opcionalmente sustituido o F en una posición 2, ciano o -CF₃ en la posición 4 y R^5 es H o halógeno;

(d) cuando Q^1 es fenilo no sustituido, y Q^2 comprende un anillo de piridinilo directamente unido al resto de la Fórmula 1, entonces el anillo de piridinilo se sustituye con al menos un sustituyente seleccionado de R^{10} ;

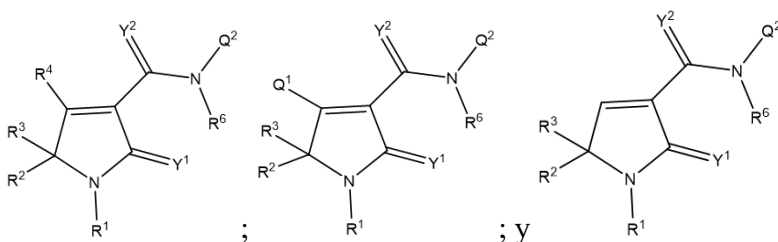
- (e) cuando Q¹ es un anillo de fenilo sustituido con 4-fenilo o 4-fenoxi, el anillo de Q¹ se sustituye, además, con un sustituyente R⁷;
- (f) cuando Q¹ comprende un anillo de fenilo directamente unido al resto de la Fórmula 1 y el anillo se sustituye con R⁷ en ambas posiciones orto (con respecto a la unión al resto de la Fórmula 1), entonces el anillo se sustituye, además, independientemente, con R⁷ en al menos una posición adicional;
- (g) cuando Q¹ es diferente de 1-naftalenilo, entonces Q² es diferente de 2,3-difluorofenilo o 2-CF₃-fenilo;
- (h) Q² es diferente de 1H-pirazol-5-ilo opcionalmente sustituido; y
- (i) cuando Q² comprende un anillo de 1H-pirazol-3-ilo directamente unido al resto de la Fórmula 1, el anillo se sustituye en la posición 1 con R¹¹.

Realización A35b

Un Objeto Saturado que tiene la siguiente estructura,



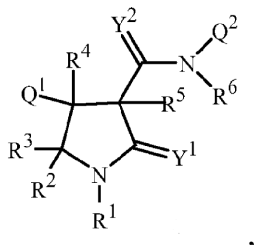
, en combinación, mezcla, etc., con al menos un Precursor Insaturado definido por cualquiera de las siguientes estructuras,



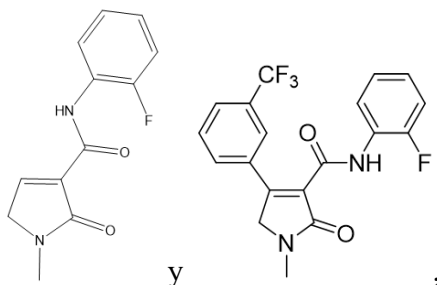
en donde Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Y¹ e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto extraído de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289 línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A35a.

Realización A35c

Un Objetivo Saturado que tiene la siguiente estructura,



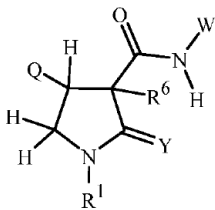
en combinación, mezcla, etc., con al menos un Precursor Insaturado que es un Precursor Insaturado definido por cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Y¹ e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto extraído de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289 línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A35a.

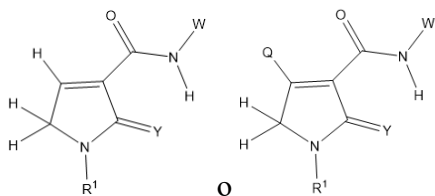
Realización A36a

Un Objetivo Saturado que tiene la siguiente estructura,



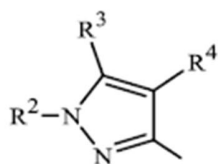
, en combinación, mezcla, etc., con al menos un Precursor Insaturado definido por

cualquiera de las siguientes estructuras,



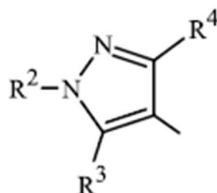
En donde Q, R¹, R⁶, Y y W, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2020/034232, publicada como WO 2020/242946. El texto de la reivindicación 1 en la página 87, línea 3 hasta la página 88 línea 6 de WO 2020/242946 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

en donde Q se selecciona del grupo que consiste en



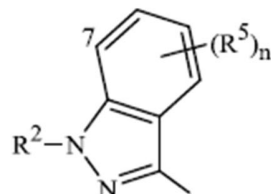
Q-1

;



Q-2

Y



Q-3

;

R¹ es H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₈;

R² es alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆;

R³ es halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o haloalcoxi de C₁-C₆;

Y es O o S;

R⁴ es H, halógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;

-

R⁵ es halógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;

n es 1, 2, 3 o 4;

R⁶ es H, halógeno, hidroxí, alcoxi de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄
o alquilo de C₁-C₄;

W es fenilo o piridilo, cada fenilo o piridilo está opcionalmente
sustituido con 5 R⁹; y

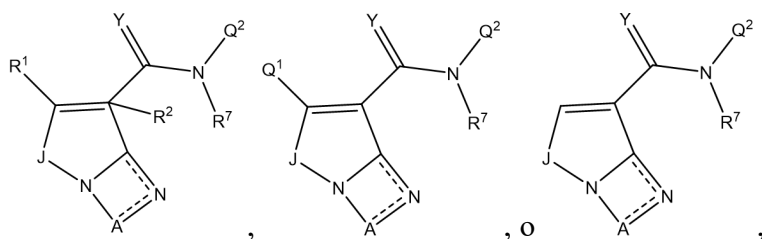
cada R⁹ es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de
C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alquenilo de C₂-C₄,
haloalquenilo de C₂-C₄, alquinilo de C₂-C₄, haloalquinilo de
C₂-C₄, nitroalquilo de C₁-C₄, nitroalquenilo de C₂-C₄,
alcoxialquilo de C₂-C₄, haloalcoxialquilo de C₂-C₄,
cicloalquilo de C₃-C₄, halocicloalquilo de C₃-C₄,
ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, alcoxi de C₁-C₄,
haloalcoxi de C₁-C₄, alqueniloxi de C₂-C₄, haloalqueniloxi de
C₂-C₄, alquiniloxi de C₃-C₄, haloalquiniloxi de C₃-C₄,
cicloalcoxi de C₃-C₄, alquiltio de C₁-C₄, haloalquiltio de
C₁-C₄, alquilsulfinilo de C₁-C₄, haloalquilsulfinilo de C₁-
C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄,

hidroxi, formilo, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alquilcarboniloxi de C₂-C₄, alquilsulfoniloxi de C₁-C₄, haloalquilsulfoniloxi de C₁-C₄, amino, alquilamino de C₁-C₄, dialquilamino de C₂-C₄, formilamino, alquilcarbonilamino de C₂-C₄, -SF₅, -SCN, trialquilsililo de C₃-C₄, trimetilsililmetilo o trimetilsililmetoxi;

siempre que el compuesto sea diferente de un compuesto de la Fórmula 1 en donde Q es Q-1; R¹ es H; R² es CH₃; R³ es C(CH₃)₃; R⁴ es H; R⁶ es H; Y es O, W es fenilo sustituido con R⁹ en la posición 2; y R⁹ es F.

Realización A37a

Un Precursor Insaturado definido por cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q¹, Q², R¹, R², R⁷, Y, A y J, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO2016182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO2016/182780 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

Q¹ es un anillo fenilo o bencilo, o un sistema de anillo naftalenilo; cada anillo o sistema de anillo está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹; o un anillo heteroaromático completamente insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillo bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros; cada anillo o sistema de anillo contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, en donde hasta 3 miembros de anillo que son carbono se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S), y los miembros de anillo que son átomos de azufre se seleccionan independientemente de S(=O)_u(=NR⁸)_v; cada anillo o sistema de anillo está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹ en miembros de anillo que son átomos de carbono y seleccionados de R¹⁰ en miembros de anillo que son átomos de nitrógeno;

Q² es un anillo fenilo o un sistema de anillo naftalenilo; cada anillo o sistema de anillo está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; o un anillo heteroaromático completamente insaturado de 5 a 6 miembros o un sistema de anillo bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros; cada anillo o sistema de anillo contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, en donde hasta 3 miembros de anillo que son carbono se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S), y los miembros de anillo que son átomos de azufre se seleccionan independientemente de S(=O)_u(=NR⁸)_v; cada anillo o sistema de

anillo está sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} en miembros de anillo que son átomos de carbono y seleccionados de R^{12} en miembros de anillo que son átomos de nitrógeno;

R^1 y R^2 son, cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_4 ;

Y es O, S o NR^{15} ;

A es una cadena saturada, parcialmente insaturada o completamente insaturada que contiene de 2 a 4 átomos seleccionados de hasta 4 átomos de carbono, hasta 1 átomo de O, hasta 1 átomo de S y hasta 2 átomos de N, en donde hasta 2 miembros de carbono se seleccionan independientemente de $C(=O)$ y $C(=S)$ y el miembro de átomo de azufre se selecciona de $S(=O)_u(=NR^8)_v$; esa cadena está sustituida opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 en átomos de carbono y R^4 en átomos de nitrógeno;

cada R^3 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, $-CO_2H$, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-C_4 , haloalcoxi de C_1-C_4 , alcoxialquilo de C_2-C_4 , alquilcarbonilo de C_2-C_4 , alcoxycarbonilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_6 ; o

dos R^3 adyacentes se consideran en conjunto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo cicloalquilo de C_3-C_7 ;

cada R^4 es independientemente ciano, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilcarbonilo de C_2-C_4 , alcoxycarbonilo de C_2-C_4 o cicloalquilo de C_3-C_6 ;

J es $-CR^5R^6-$ o $-CR^5R^6-CR^{5a}R^{6a}-$, en donde la entidad $-CR^5R^6-$ está conectada directamente al N;

R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁–C₄ o alcoxi de C₁–C₄; o

R⁵ y R⁶ se consideran en conjunto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de C₃–C₇;

R^{5a} y R^{6a} son, cada uno independientemente H, halógeno o alquilo de C₁–C₄; o

R^{5a} y R^{6a} se consideran en conjunto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de C₃–C₇;

R⁷ es H, hidroxilo, amino, alquilo de C₁–C₈, haloalquilo de C₁–C₈, alquenilo de C₂–C₈, alquinilo de C₃–C₈, alcoxi alquilo de C₂–C₈, haloalcoxi alquilo de C₂–C₈, alquiltio alquilo de C₂–C₈, alquilsulfinil alquilo de C₂–C₈, alquilsulfonil alquilo de C₂–C₈, alquilcarbonilo de C₂–C₈, haloalquilcarbonilo de C₂–C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄–C₁₀, alcoxycarbonilo de C₂–C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂–C₈, cicloalcoxycarbonilo de C₄–C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂–C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃–C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄–C₁₀, alcoxi de C₁–C₈, alquiltio de C₁–C₈, haloalquiltio de C₁–C₈, cicloalquiltio de C₃–C₈, alquilsulfinilo de C₁–C₈, haloalquilsulfinilo de C₁–C₈, cicloalquilsulfinilo de C₃–C₈, alquilsulfonilo de C₁–C₈, haloalquilsulfonilo de C₁–C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃–C₈, alquilaminosulfonilo de C₁–C₈, dialquilaminosulfonilo de C₂–C₈, trialkilsililo de C₃–C₁₀ o G¹;

cada R⁸ es independientemente H, ciano, alquilcarbonilo de C₂–C₃ o haloalquilcarbonilo de C₂–C₃;

cada R⁹ es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁–C₈, cianoalquilo de C₁–C₄, cianoalcoxi de C₁–C₄, haloalquilo de C₁–C₈, nitroalquilo de C₁–C₈, alquenilo de C₂–C₈, haloalquenilo de C₂–C₈, nitroalquenilo de C₂–C₈, alquinilo de C₂–C₈, haloalquinilo de C₂–C₈, cicloalquilalquilo de C₄–C₁₀, halocicloalquilalquilo de C₄–C₁₀, alquilocicloalquilalquilo de C₅–C₁₂, cicloalquilalquenilo de C₅–C₁₂,

cicloalquilalquino de C₅-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₈, halocicloalquilo de C₃-C₈, alquilocicloalquilo de C₄-C₁₀, cicloalquilocicloalquilo de C₆-C₁₂, cicloalqueno de C₃-C₈, halocicloalqueno de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialcoxi de C₃-C₈, hidroxialquilo de C₁-C₄, cicloalcoxialquilo de C₄-C₁₀, alcoxialcoxialquilo de C₃-C₁₀, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilaminoalquilo de C₂-C₈, haloalquilaminoalquilo de C₂-C₈, cicloalquilaminoalquilo de C₄-C₁₀, dialquilaminoalquilo de C₃-C₁₀, -CHO, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, -C(=O)OH, alcoxycarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxycarbonilo de C₄-C₁₀, cicloalquilalcoxycarbonilo de C₅-C₁₂, -C(=O)NH₂, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, alcoxialcoxi de C₂-C₈, alquenoiloxilo de C₂-C₈, haloalquenoiloxilo de C₂-C₈, haloalcoxihaloalcoxi de C₂-C₈, alquinoiloxilo de C₃-C₈, haloalquinoiloxilo de C₃-C₈, cicloalcoxi de C₃-C₈, halocicloalcoxi de C₃-C₈, cicloalquilalcoxi de C₄-C₁₀, alquilcarbonilalcoxi de C₃-C₁₀, alquilcarboniloxilo de C₂-C₈, haloalquilcarboniloxilo de C₂-C₈, cicloalquilcarboniloxilo de C₄-C₁₀, alquilsulfoniloxilo de C₁-C₈, haloalquilsulfoniloxilo de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio de C₃-C₈, alquilsulfino de C₁-C₈, haloalquilsulfino de C₁-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, formilamino, alquilcarbonilamino de C₂-C₈, haloalquilcarbonilamino de C₂-C₈, alcoxycarbonilamino de C₂-C₈, alquilsulfonilamino de C₁-C₈, haloalquilsulfonilamino de C₁-C₈, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilsililo de C₃-C₁₂, trialquilsililalquilo de C₄-C₁₂, trialquilsililalcoxi de C₄-C₁₂ o G²;

cada R¹¹ es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁–C₈, cianoalquilo de C₁–C₄, cianoalcoxi de C₁–C₄, haloalquilo de C₁–C₈, nitroalquilo de C₁–C₈, alquenilo de C₂–C₈, haloalquenilo de C₂–C₈, nitroalquenilo de C₂–C₈, alquinilo de C₂–C₈, haloalquinilo de C₂–C₈, cicloalquilalquilo de C₄–C₁₀, halocicloalquilalquilo de C₄–C₁₀, alquilocicloalquilalquilo de C₅–C₁₂, cicloalquilalquenilo de C₅–C₁₂, cicloalquilalquinilo de C₅–C₁₂, cicloalquilo de C₃–C₈, halocicloalquilo de C₃–C₈, alquilocicloalquilo de C₄–C₁₀, cicloalquilocicloalquilo de C₆–C₁₂, cicloalquenilo de C₃–C₈, halocicloalquenilo de C₃–C₈, alcoxialquilo de C₂–C₈, haloalcoxialquilo de C₂–C₈, haloalcoxialalcoxialquilo de C₃–C₈, hidroxialquilo de C₁–C₄, cicloalcoxialquilo de C₄–C₁₀, alcoxialcoxialquilo de C₃–C₁₀, alquiltioalquilo de C₂–C₈, alquilsulfinalquilo de C₂–C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂–C₈, alquilaminoalquilo de C₂–C₈, haloalquilaminoalquilo de C₂–C₈, cicloalquilaminoalquilo de C₄–C₁₀, dialquilaminoalquilo de C₃–C₁₀, -CHO, alquilcarbonilo de C₂–C₈, haloalquilcarbonilo de C₂–C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄–C₁₀, -C(=O)OH, alcoxycarbonilo de C₂–C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂–C₈, cicloalcoxycarbonilo de C₄–C₁₀, cicloalquilalcoxycarbonilo de C₅–C₁₂, -C(=O)NH₂, alquilaminocarbonilo de C₂–C₈, cicloalquilaminocarbonilo de C₄–C₁₀, dialquilaminocarbonilo de C₃–C₁₀, alcoxi de C₁–C₈, haloalcoxi de C₁–C₈, alcoxialcoxi de C₂–C₈, alqueniloxilo de C₂–C₈, haloalqueniloxilo de C₂–C₈, haloalcoxihaloalcoxi de C₂–C₈, alquiniloxilo de C₃–C₈, haloalquiniloxilo de C₃–C₈, cicloalcoxi de C₃–C₈, halocicloalcoxi de C₃–C₈, cicloalquilalcoxi de C₄–C₁₀, alquilcarbonilalcoxi de C₃–C₁₀, alquilcarboniloxilo de C₂–C₈, haloalquilcarboniloxilo de C₂–C₈, cicloalquilcarboniloxilo de C₄–C₁₀, alquilsulfoniloxilo de C₁–C₈, haloalquilsulfoniloxilo de C₁–C₈,

alquiltio de C₁–C₈, haloalquiltio de C₁–C₈, cicloalquiltio de C₃–C₈, alquilsulfinilo de C₁–C₈, haloalquilsulfinilo de C₁–C₈, alquilsulfonilo de C₁–C₈, haloalquilsulfonilo de C₁–C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃–C₈, formilamino, alquilcarbonilamino de C₂–C₈, haloalquilcarbonilamino de C₂–C₈, alcóxicarbonilamino de C₂–C₈, alquilsulfonilamino de C₁–C₈, haloalquilsulfonilamino de C₁–C₈, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilsililo de C₃–C₁₂, trialquilsililalquilo de C₄–C₁₂, trialquilsililalcoxi de C₄–C₁₂ o G³;

cada R¹⁰ y R¹² es independientemente ciano, alquilo de C₁–C₃, alqueno de C₂–C₃, alquino de C₂–C₃, cicloalquilo de C₃–C₆, alcóxilalquilo de C₂–C₃, alcóxi de C₁–C₃, alquilcarbonilo de C₂–C₃, alcóxicarbonilo de C₂–C₃, alquilaminoalquilo de C₂–C₃ o dialquilaminoalquilo de C₃–C₄;

R¹⁵ es H, ciano, alquilo de C₁–C₄, haloalquilo de C₁–C₄, (C=O)CH₃ o -(C=O)CF₃;

cada G¹ es independientemente fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, piridiniloxilo, fenilcarbonilo, fenoxilo, feniletinilo, fenilsulfonilo, fenilcarbonilo(alquilo de C₁–C₄); o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente en miembros de anillo con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹³;

cada G² es independientemente fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenilcarbonilalquilo, fenoxilo, feniletinilo, fenilsulfonilo o piridiniloxilo; o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente en miembros de anillo con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁴; o R¹⁶ON=CR¹⁷–, (R¹⁸)₂C=NO–, (R¹⁹)₂NN=CR¹⁷–, (R¹⁸)₂C=NNR²⁰–, R²¹N=CR¹⁷–, (R¹⁸)₂C=N–, R²²ON=CR¹⁷C(R²³)₂– o (R¹⁸)₂C=NOC(R²³)₂–, en donde el enlace libre que se proyecta hacia la derecha indica el punto de conexión a Q¹;

cada G^3 es independientemente fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenilcarbonilalquilo, fenoxilo, feniletinilo, fenilsulfonilo o piridiloxilo; o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente en miembros de anillo con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{15} ;

cada R^{13} , R^{14} y R^{15} es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, $-CHO$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, alquilo de C_1-C_8 , haloalquilo de C_1-C_8 , alquenilo de C_2-C_8 , alquinilo de C_2-C_8 , alquilcarbonilo de C_2-C_8 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_8 , alcóxicarbonilo de C_2-C_8 , cicloalcóxicarbonilo de C_4-C_{10} , cicloalquilalcóxicarbonilo de C_5-C_{12} , alquilaminocarbonilo de C_2-C_8 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_{10} , alcóxi de C_1-C_8 , haloalcóxi de C_1-C_8 , alquilcarboniloxilo de C_2-C_8 , alquiltio de C_1-C_8 , haloalquiltio de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_8 ,

alquilaminosulfonilo de C_1-C_8 , dialquilaminosulfonilo de C_2-C_8 , trialquilsililo de C_3-C_{10} , alquilamino de C_1-C_8 , dialquilamino de C_2-C_8 , alquilcarbonilamino de C_2-C_8 , alquilsulfonilamino de C_1-C_8 ;

cada R^{16} es independientemente H, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_8 , cicloalquilalquilo de C_4-C_8 , haloalquilo de C_1-C_8 , alquenilo de C_2-C_8 , alquinilo de C_3-C_8 , alcóxialquilo de C_2-C_8 , haloalcóxialquilo de C_2-C_8 , alquiltioalquilo de C_2-C_8 , alquilsulfonilalquilo de C_2-C_8 , alquilsulfonilalquilo de C_2-C_8 , alquilcarbonilo de C_2-C_8 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_8 , cicloalquilcarbonilo de C_4-C_{10} , alcóxicarbonilo de C_2-C_8 , haloalcóxicarbonilo de C_2-C_8 , cicloalcóxicarbonilo de C_4-C_{10} , alquilaminocarbonilo de C_2-C_8 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_{10} , cicloalquilaminocarbonilo de C_4-C_{10} , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_8 , cicloalquilsulfonilo de C_3-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_8 , cicloalquilsulfonilo de C_3-C_8 , alquilaminosulfonilo de C_1-C_8 , dialquilaminosulfonilo de C_2-C_8 , trialquilsililo de C_3-C_{10} o G^1 ;

cada R¹⁷ es independientemente H, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio de C₃-C₈, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R¹⁸ es independientemente H, hidroxilo, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈,

haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxycarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxycarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio de C₃-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₈, haloalquilsulfinilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfinilo de C₃-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, alquilaminosulfonilo de C₁-C₈, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R¹⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈,

cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxicarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxicarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₈, haloalquilsulfinilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfinilo de C₃-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, alquilaminosulfonilo de C₁-C₈, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R²⁰ es independientemente H, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R²⁰ es independientemente H, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada R²¹ es independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₃-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxicarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxicarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₈, haloalquilsulfinilo de C₁-C₈,

cicloalquilsulfinilo de C₃–C₈, alquilsulfonylo de C₁–C₈, haloalquilsulfonylo de C₁–C₈, cicloalquilsulfonylo de C₃–C₈, alquilaminosulfonylo de C₁–C₈, dialquilaminosulfonylo de C₂–C₈, trialquilsililo de C₃–C₁₀ o G¹;

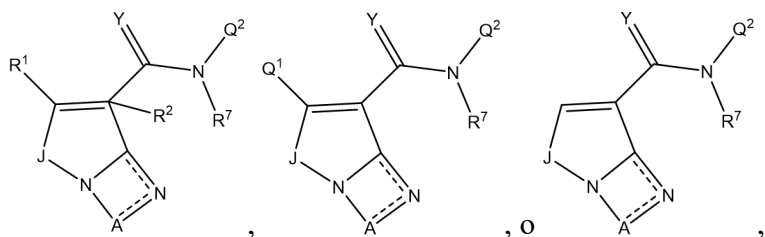
cada R²² es independientemente H, alquilo de C₁–C₄, cicloalquilo de C₃–C₈, cicloalquilalquilo de C₄–C₈, haloalquilo de C₁–C₄, alcoxi de C₁–C₄, haloalcoxi de C₁–C₄, alcoxialquilo de C₂–C₄, alquilcarbonilo de C₂–C₄, alcoxycarbonilo de C₂–C₄ o cicloalquilo de C₃–C₈;

cada R²³ es independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de C₁–C₄, cicloalquilo de C₃–C₈, cicloalquilalquilo de C₄–C₈, haloalquilo de C₁–C₄, alcoxi de C₁–C₄, haloalcoxi de C₁–C₄, alcoxialquilo de C₂–C₄, alquilcarbonilo de C₂–C₄, alcoxycarbonilo de C₂–C₄ o cicloalquilo de C₃–C₈; y

cada u y v es independientemente 0, 1 o 2 en cada instancia de S(=O)_u(=NR⁸)_v, siempre que la suma de u y v sea 0, 1 o 2; y siempre que el compuesto sea distinto de un compuesto de la Fórmula 1, en donde Q¹ es Ph(3-CF₃); Q² es Ph(2-F); R¹ es H; R² es H; Y es O; A es –CH₂CH₂–; J es –CR⁵R⁶–; R⁵ es H; R⁶ es H; y R⁷ es H.

Realización A37b

Un compuesto intermedio de síntesis de pesticida definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,

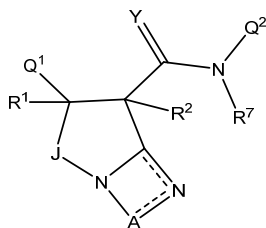


En donde Q¹, Q², R¹, R², R⁷, Y, A y J, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO2016/182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO2016/182780 es específicamente incorporado por

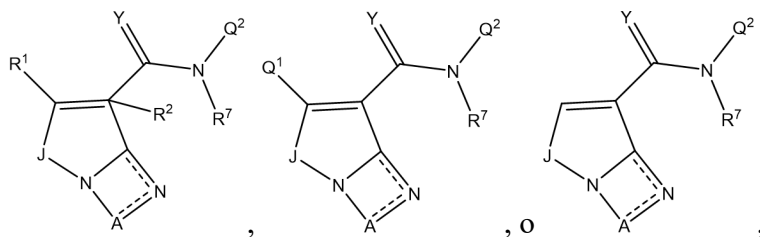
referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A37a**.

Realización A37c

Un Objetivo Saturado que tiene la siguiente estructura,



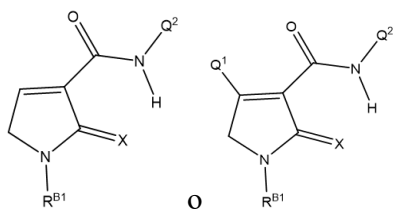
en combinación, mezcla, etc. con al menos un Precursor Insaturado definido por cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q¹, Q², R¹, R², R⁷, Y, A y J, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO2016182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO2016/182780 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A37a**.

Realización A38

Un Precursor Insaturado, definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



en donde Q¹, Q², R^{B1}, y X, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2020/052780 publicada como WO 2020/161147. El texto de la reivindicación 1 en la página

74, línea 10 hasta la página 75 línea 10 de WO 2020/161147 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

R^{B1} es H, metil, o metoxi;

X es O o S;

Q1 es un pirazol di- o tri-saturado, sustituido en un nitrógeno de anillo por R^{B2} y sustituido en al menos un carbono de anillo por R^{B3}, en donde

R^{B2} es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃ y cada R^{B3} es independientemente halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, o haloalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, o alquilo C₁-C₃;

o Q¹ es pirazol di- o tri-sustituido, sustituido en un nitrógeno de anillo por R^{B2} y sustituido en al menos un carbono de anillo por R^{B3}, en donde

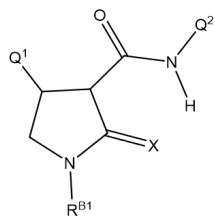
R^{B2} es alquilo C₁-C₃ y R^{B3} es fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃, y R^{B2} y R^{B3} junto con los átomos a los que están unidos y Q¹ forman un sistema anular biciclico heterocíclico fusionado de ocho o nueve miembros;

Q² es sistema anular fenilo, piridinilo, o tienilo, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes R^{B5}; y

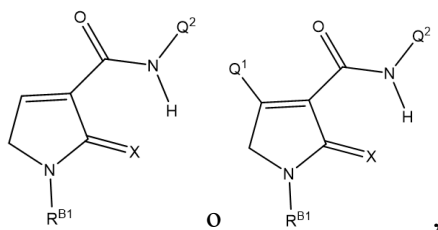
Cada R^{B5} es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxy C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, o alquilsulfonilo C₁-C₆; o un N-óxido, o una forma salina del mismo.

Realización A38a

Un Objetivo Saturado como se define en la reivindicación 1 de PCT/EP2020/052780 publicada como WO2020/161147,



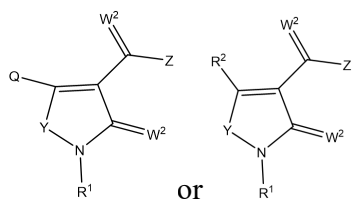
, en combinación, mezcla, etc. con al menos un Precursor Insaturado cada uno definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q^1 , Q^2 , R^{B1} , y X , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2020/052780 publicada como WO 2020/161147. El texto de la reivindicación 1 en la página 74, línea 10 hasta la página 75 línea 10 de WO 2020/161147 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A38**.

Realización A39

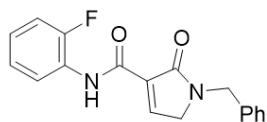
Un Precursor Insaturado definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



En donde Q , W^2 , R^1 , Y y Z , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/069001 publicada como WO 2019/025156. El texto en idioma alemán para la reivindicación 1 en la página 109, línea 3 hasta la página 112 línea 6 de WO 2019/025156 es específicamente incorporado por referencia solo con el fin de definir las estructuras de esta realización.

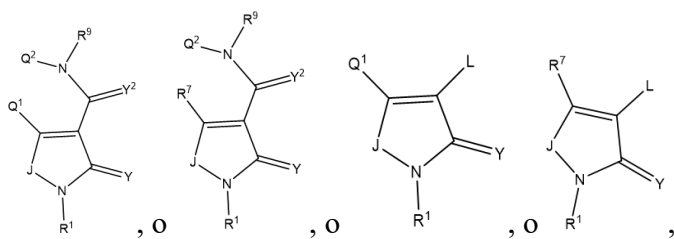
Realización A40

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



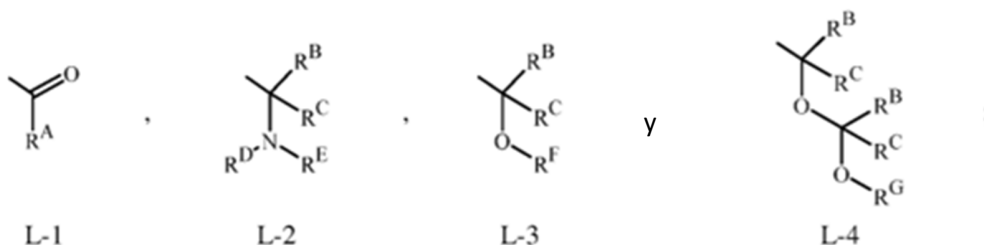
Realización A41

Un Precursor Insaturado que es definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



En donde Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁹, J, L, Y e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647. El texto de la reivindicación 1 en la página 84, línea 5 hasta la página 89 línea 27 de WO 2018/222647 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

L se selecciona de



R^A es alquilo C1–C7, haloalquilo C1–C7, cicloalquil C3–C9, halocicloalquil C3–C9, alcoxi C1–C7, haloalcoxi C1–C7, cicloalcoxi C3–C9, halocicloalcoxi C3–C9, alquenil C2–C8, haloalquenil C2–C8, alquilamino C1–C7, haloalquilamino C1–C7, dialquilamino C2–C9, halodialquilamino C2–C9, cicloalquilamino C3–C9 o halocicloalquilamino C3–C9, cada uno sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ o G¹; o

R^A es G¹ u OG¹; o

R^A se toman junto con R⁹ como –C(R¹)(R^J)C(=O)–;

R^B es H, alcoxi C1-4, haloalquil C1-4 o alquil C1-4; o fenil sustituido o no sustituido con halógeno o alquil C1-4;

R^C es H, alcoxi C1-4, haloalquil C1-4 o alquil C1-4; o fenil sustituido o no sustituido con halógeno o alquil C1-4;

R^D es H, alquil C1-4 o alquilcarbonil C2-4;

R^E es H, hidroxil, amino, ciano, formil, –C(O)NH₂, alquil C1-6, haloalquil C1-6, cianoalquil C2-6, cicloalquil C3-6, cicloalquilalquil C4-8, alcoxialquil C2-8, alcoxialcoxialquil C3-8, haloalcoxialquil C2-8, alquenil C2-8, haloalquenil C2-8, alquenilalquil C2-8, haloalquenilalquil C2-8, alquilcarbonil

C2-8, haloalquilcarbonil C2-8, cicloalquilcarbonil C4-10, cicloalquilcarbonilalquil C5-10, alcóxicarbonil C2-8, haloalcóxicarbonil C2-8, cicloalcóxicarbonil C4-10, alquilaminocarbonil C2-8, dialquilaminocarbonil C3-10, cicloalquilaminocarbonil C4-10, alcoxi C1-6, alquilsulfinil C1-6, haloalquilsulfinil C1-6, cicloalquilsulfinil C3-8, alquilsulfonil C1-6, haloalquilsulfonil C1-6, cicloalquilsulfonil C3-8, alquilaminosulfonil C1-6 o dialquilaminosulfonil C2-8; o GE o WEGE; R^F es H, formil, -C(O)NH₂, alquilcarbonil C2-8, haloalquilcarbonil C2-8, cicloalquilcarbonil C4-10, alcóxicarbonil C2-8, haloalcóxicarbonil C2-8, cicloalcóxicarbonil C4-10, alquilaminocarbonil C2-8, dialquilaminocarbonil C3-10, cicloalquilaminocarbonil C4-10, alquilsulfinil C1-6, haloalquilsulfinil C1-6, cicloalquilsulfinil C3-8, alquilsulfonil C1-6, haloalquilsulfonil C1-6, cicloalquilsulfonil C3-8, alquilaminosulfonil C1-6, dialquilaminosulfonil C2-8, -P(=O)(OH)₂, dialquifosforil C1-6, haloalquifosforil C1-6, cicloalquifosforil C3-8, dialcoxifosforil C2-8, dicicloalcóxifosforil C6-14, dicicloalquilalcóxifosforil C8-16, bis(alquilamino)fosforil C2-12, bis(dialquilamino)fosforil C2-8; o GF o WFGF;

R^G es formil, -C(O)NH₂, alquilcarbonil C2-8, haloalquilcarbonil C2-8, cicloalquilcarbonil C4-10, alcóxicarbonil C2-8, haloalcóxicarbonil C2-8, cicloalcóxicarbonil C4-10, alquilaminocarbonil C2-8, dialquilaminocarbonil C3-10, cicloalquilaminocarbonil C4-10, alquilsulfinil C1-6, haloalquilsulfinil C1-6, cicloalquilsulfinil C3-8, alquilsulfonil C1-6, haloalquilsulfonil C1-6, cicloalquilsulfonil C3-8, alquilaminosulfonil C1-6, dialquilaminosulfonil C2-8, -P(=O)(OH)₂, dialquifosforil C1-6, haloalquifosforil C1-6, cicloalquifosforil C3-8, dialcoxifosforil C2-8, dicicloalcóxifosforil C6-14, dicicloalquilalcóxifosforil C8-16, bis(alquilamino)fosforil C2-12, bis(dialquilamino)fosforil C4-24; o fenil sustituido o no sustituido con R16; o WGGG;

R^I es H, alcoxi C1-5 C4, haloalquil C1-C4 o C1-C4 alquil; o fenil sustituido o no sustituido con halógeno o alquil C1-C4;

R^J es H, alcoxi C1-C4, haloalquil C1-C4 o alquil C1-C4; o fenil sustituido o no sustituido con halógeno o C1-C4 alquil;

Q1 es un anillo de fenilo sustituido o no sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R10; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, donde cada anillo contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados desde hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, cada anillo

sustituido o no sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R10 en miembros de anillo de átomo de carbono y seleccionados de R12 en miembros de anillo de átomos de nitrógeno;

Q² es un anillo de fenilo, sustituido o no sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R11; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, o un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros, donde cada anillo o sistema de anillo contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de hasta 2 átomos de O, hasta 2 átomos de S y hasta 4 átomos de N, en donde hasta 2 miembros de anillo de carbono son independientemente seleccionados de C(=O) y C(=S), y los miembros de anillo de átomo de azufre se seleccionan independientemente de S(=O)_u(=NR¹⁴)_v, cada anillo o sistema de anillo sustituido o no sustituido con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R11 en miembros de anillo de átomo de carbono y seleccionados desde R13 en miembros de anillo de átomos de nitrógeno; o

J es -CR²R³-, -CR²R³-CR⁴R⁵-, -NR⁶- u -O-;

Y¹ e Y² son cada uno independientemente O, S o NR¹⁵;

R¹ es H, alquilcarbonilalquil C3-C8, alquil C1-C6, haloalquil C1-C6, cianoalquil C2-C6, cicloalquil C3-C6, cicloalquilalquil C4-C8, alcoxialquil C2-C8, haloalcoxialquil C2-C8, alquilcarbonil C2-C8, haloalquilcarbonil C2-C8, cicloalquilcarbonil C4-C10, alcoxicarbonil C2-C8 ó haloalcoxicarbonil C2-C8;

R² y R³ son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquil C1-C4, haloalquil C1-C4 o alcoxi C1-C4; o

R² y R³ se toman junto con el átomo de carbono al cual se unieron para formar un anillo de cicloalquilo C3-C7;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquil C1-C4, haloalquil C1-C4 o alcoxi C1-C4;

R⁶ es alquil C1-C6, alquenil C2-C6, alquínil C3-C6 o C1-C6 alcoxi; o

R¹ y R⁶ se toman juntos como C3-C6 alquilenos -CH₂OCH₂-;

R⁷ es H, halógeno, hidroxilo, alcoxi C1-C4, haloalquil C1-C4 o alquil C1-C4;

cada R⁸ es independientemente ciano, hidroxilo, amino, nitro, -CHO, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, alquenil C2-C6, alquínil C2-C6, alquilcarbonil C2-C8, haloalquilcarbonil C2-C8, alcoxicarbonil C2-C8, C4-C10 cicloalcoxicarbonil, C5-C12 cicloalquilalcoxicarbonil, C2-C8

alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil C3–C10, alcoxi C1–C6, haloalcoxi C1–C6, alquilcarboniloxi C2–C8, alquiltio C1–C6, haloalquiltio C1–C6, alquilsulfinil C1–C6, haloalquilsulfinil C1–C6, dialquilaminosulfonil C1–C6 alquilsulfonil, C1–C6 haloalquilsulfonil, C1–C6 alquilaminosulfonil, C2–C8, trialquilsilil C3–C10, alquilamino C1–C6, dialquilamino C2–C8, alquilcarbonilamino C2–C8 o alquilsulfonilamino C1–C6; cada R10 y R11 es independientemente halógeno, hidroxil, ciano, nitro, amino, alquil C1–C8, cianoalquil C1–C8, cianoalcoxi C1–C8, haloalquil C1–C8, hidroxialquil C1–C8, nitroalquil C1–C8, alquenil C2–C8, haloalquenil C2–C8, nitroalquenil C2–C8, alquinil C2–C8, haloalquinil C2–C8, alcoxialquil C2–C8, alcoxialcoxialquil C3–C8, haloalcoxialquil C2–C8, haloalcoxi haloalcoxi C2–C8, cicloalquil C3–C6, ciclopropilmetil, 1-metilciclopropil, 2-metilciclopropil, cicloalquilalquil C4–C10, halocicloalquilalquil C4–C10, alquilcicloalquilalquil C5–C12, cicloalquilalquenil C5–C12, cicloalquilalquinil C5–C12, cicloalquil C3–C8, halocicloalquil C3–C8, alquilcicloalquil C4–C10, cicloalquilcicloalquil C6–C12, cicloalquenil C3–C8, halocicloalquenil C3–C8, haloalcoxialcoxi C2–C8, alcoxialcoxi C2–C8, cicloalcoxialquil C4–C10, alquiltioalquil C2–C8, alquilsulfinilalquil C2–C8, alquilsulfonilalquil C2–C8, alquilamino C2–C8, dialquilamino C2–C8, halodialquilamino C2–C8, alquilaminoalquil C2–C8, haloalquilaminoalquil C2–C8, cicloalquilaminoalquil C4–C10, dialquilaminoalquil C3–C10, -CHO, alquilcarbonil C2–C8, haloalquilcarbonil C2–C8, cicloalquilcarbonil C4–C10, -C(=O)OH, alcoxicarbonil C2–C8, haloalcoxicarbonil C2–C8, cicloalcoxicarbonil C4–C10, cicloalquilalcoxicarbonil C5–C12, -C(=O)NH₂, alquilaminocarbonil C2–C8, cicloalquilaminocarbonil C4–C10, dialquilaminocarbonil C3–C10, alcoxi C1–C8, haloalcoxi C1–C8, alqueniloxi C2–C8, haloalqueniloxi C2–C8, alquiniloxi C3–C8, haloalquiniloxi C3–C8, cicloalcoxi C3–C8, halocicloalcoxi C3–C8, cicloalquilalcoxi C4–C10, alquilcarbonilalcoxi C3–C10, alquilcarboniloxi C2–C8, haloalquilcarboniloxi C2–C8, cicloalquilcarboniloxi C4–C10, alquilsulfoniloxi C1–C8, haloalquilsulfoniloxi C1–C8, alquiltio C1–C8, haloalquiltio C1–C8, cicloalquiltio C3–C8, alquilsulfinil C1–C8, haloalquilsulfinil C1–C8, alquilsulfonil C1–C8, haloalquilsulfonil C1–C8, cicloalquilsulfonil C3–C8, formilamino, alquilcarbonilamino C2–C8, haloalquilcarbonilamino C2–C8, cicloalquilamino C3–C8, alcovicarbonilamino C2–C8, alquilsulfonilamino C1–C6, haloalquilsulfonilamino C1–C6, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilsilil C3–C12, trialquilsililalquil C4–C12 o trialquilsililalcoxi C4–C12; o G₂; o R₂₀S(=O)=N–, R₂₀S(=O)₂NR₁₉–C(=O)– o R₂₀(R₁₉N=)qS(=O)_p–, donde el enlace que se proyecta a la derecha indica el punto de conexión a Q₁;

cada R^{12} y R^{13} es independientemente ciano, alquil C1–C3, hidroxialquil C1–C8, alquenil C2–C3, alquinil C2–C3, cicloalquil C3–C6, alcoxialquil C2–C3, alcoxi C1–C3, alquilcarbonil C2–C3, alcoxicarbonil C2–C3, alquilaminoalquil C2–C3 o dialquilaminoalquil C3–C4; cada R^{14} es independientemente H, ciano, alquilcarbonil C2–C3 haloalquilcarbonil C2–C3; cada R^{15} es independientemente H, ciano, hidroxil, CHO, C1–C4 alquil, C1–C4 haloalquil, alcoxi C1–C4, alquilcarbonil C2–C6, haloalquilcarbonil C2–C6, $-(C=O)CH_3$ o $-(C=O)CF_3$;

cada G^1 es independientemente fenil; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cada miembro sustituido o no sustituido en miembros de anillo de hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{17} ;

cada W^E , W^F y W^G es independientemente $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NH-$ o $-S(=O)_2-$;

cada G^E , G^F y G^G es independientemente fenil sustituido o no sustituido con R^{16} ; o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cada miembro sustituido o no sustituido en miembros de anillo heterocíclico de hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{16} ;

cada G^2 es independientemente fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenoxi, feniletinilo, fenilsulfonilo o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cada miembro sustituido o no sustituido en miembros de anillo heterocíclico de hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{18} ;

cada R^{16} , R^{17} y R^{18} es independientemente halógeno, ciano, hidroxil, amino, nitro, $-CHO$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, alquil C1-8, haloalquil C1-6, alquenil C2-6, alquinil C2-6, alquilcarbonil C2-8, haloalquilcarbonil C2-8, alcoxicarbonil C2-8, cicloalcoxycarbonil C4-10, cicloalquilalcoxycarbonil C5-12, alquilaminocarbonil C2-8, dialquilaminocarbonil C3-10, alcoxi C1-6, haloalcoxi C1-6, alquilcarboniloxi C2-8, alquiltio C1-6, haloalquiltio C1-6, alquilsulfinil C1-6, haloalquilsulfinil C1-6, alquilsulfonil C1-6, haloalquilsulfonil C1-6, alquilaminosulfonil C1-6, dialquilaminosulfonil C2-8, triquilsilil C3-10, alquilamino C1-6, dialquilamino C2-8, alquilcarbonilamino C2-8, alquilsulfonilamino C1-6, fenil, piridinil o tienil;

cada R^{19} es independientemente H, ciano, alquilcarbonil C2-3 o haloalquilcarbonil C2-3;

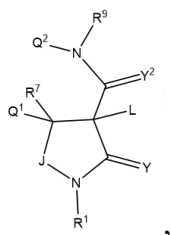
cada R^{20} es independientemente H, alquil C1-6, cicloalquil C3-8, cicloalquilalquil C4-8, haloalquil C1-6, alquenil C2-6, alquinil C3-6, alcoxialquil C2-8, haloalcoxialquil C2-8, alquiltioalquil C2-8, alquilsulfinilalquil C2-8, alquilsulfonilalquil C2-8, alcoxi C1-6 o triquilsilil C3-10; o G^1 ;

cada u y v son independientemente 0, 1 ó 2 en cada ejemplo de $S(=O)_u(=NR^{14})_v$, siempre que la suma de u y v es 0, 1 ó 2; y

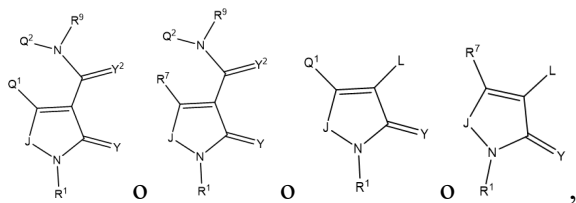
cada p y q son independientemente 0, 1 ó 2 en cada ejemplo de $R_{20}(R_{19}N=)qS(=O)p-$, siempre que la suma de u y v es 0, 1 ó 2 y cuando p es 0, q es otro que no sea 1 ó 2.

Realización A41a

Un Objetivo Saturado de la siguiente fórmula, N-óxidos, y sus sales como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647,



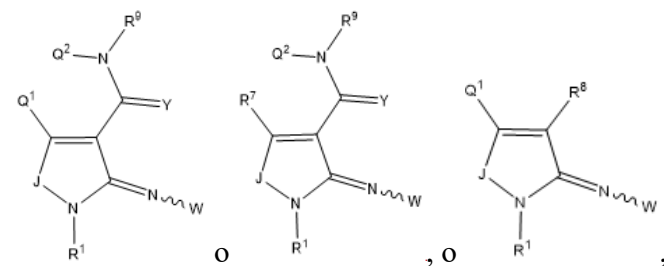
en combinación con al menos un Precursor Insaturado, each definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q^1 , Q^2 , R^1 , R^7 , R^9 , J , L , Y e Y^2 , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647. El texto de la reivindicación 1 en la página 84, línea 5 hasta la página 89 línea 27 de WO2018222647 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A41.

Realización A42

Un Precursor Insaturado definido por una cualquiera de las fórmulas,



en donde Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁸, R⁹, J, Y y W, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicada como WO 2018/222646. El texto de la reivindicación 1 en la página 82, línea 6 hasta la página 86 línea 21 de WO 2018/222646 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

W es -NR^AR^B;

R^A es H, ciano, CHO, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alquilo de C₁-C₄; o fenilo sustituido o no sustituido con halógeno o alquilo de C₁-C₄;

R^B es H, ciano, hidroxilo, CHO, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₃-C₆, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxicarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcoxicarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminiocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio

de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , cicloalquiltio de C_3-C_8 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , cicloalquilsulfinilo de C_3-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , cicloalquilsulfonilo de C_3-C_8 , alquilaminosulfonilo de C_1-C_6 , dialquilaminosulfonilo de C_2-C_8 o trialquilsililo de C_3-C_{10} ; o un anillo de fenilo o un sistema de anillo de naftalenilo, cada uno de los anillos o sistemas de anillo sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{16} ; o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{16} ; o

R^A y R^B se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual ambos están enlazados y forman un anillo de 5, 6 o 6 miembros que contiene miembros del anillo seleccionados de carbono, oxígeno, nitrógeno y $-C(=O)-$; o se toman juntos como un sistema de anillo tricíclico de 8 a 13 miembros, cada uno de los anillos o sistema de anillo contiene miembros del anillo seleccionados de carbono, nitrógeno y $-C(=O)-$ y sustituido o no sustituido con halógeno, ciano o alquilo de C_1-C_4 ;

J es $-CR^2R^3-$, $-CR^2R^3-CR^4R^5-$, $-NR^6-$ o $-O-$;

Y es O, S o NR^{15} ;

R^1 es H, hidroxilo, amino, ciano, CHO, alquilcarbonilalquilo de C_3-C_8 , $-C(\text{alquilo de } C_1-C_4)=N-O(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-C(O)NH_2$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_3-C_6 , cianoalquilo de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , cicloalqueno de C_3-C_8 , cicloalquilalquilo de C_4-C_8 , alcoxialquilo de C_2-C_8 , alcoxialcoxialquilo de C_3-C_8 , haloalcoxialquilo de C_2-C_8 , haloalquenalalquilo de C_2-C_8 , alquiltioalquilo de C_2-C_8 , alquilsulfinilalquilo de C_2-C_8 , alquilsulfonilalquilo de C_2-C_8 , alquilcarbonilo de C_2-C_8 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_8 , cicloalquilcarbonilo de C_4-C_{10} , cicloalquilcarbonilalquilo de C_5-C_{10} , alcoxycarbonilo de C_2-C_8 , haloalcoxycarbonilo de C_2-C_8 , cicloalcoxycarbonilo de C_4-C_{10} , alquilaminocarbonilo de C_2-C_8 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_{10} , cicloalquilaminocarbonilo de C_4-C_{10} , alcoxido de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , cicloalquiltio de C_3-C_8 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , cicloalquilsulfinilo de C_3-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , cicloalquilsulfonilo de C_3-C_8 , alquilaminosulfonilo de C_1-C_6 , dialquilaminosulfonilo de C_2-C_8 , trialquilsililo de C_3-C_{10} ; o $-CPh=N-O(\text{alquilo de } C_1-C_4)$ donde el fenilo está sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{13} ; o G^1 ;

Q¹ es un anillo de fenilo o un sistema de anillo de naftalenilo, cada uno de los anillos o sistemas de anillos sustituidos o no sustituidos con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹⁰; o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; o un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada uno de los anillos o sistemas de anillos contiene miembros del anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de hasta 2 O, hasta 2 S y hasta 5 átomos de N, en donde hasta 3 miembros de carbono del anillo se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S) y los miembros de átomos de azufre del anillo se seleccionan independientemente de S(=O)_u(=NR¹⁴)_v, cada uno de los anillos sistemas de anillos sustituidos o no sustituidos con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹⁰ sobre los miembros de átomos de carbono del anillo y seleccionados de R¹² sobre miembros de átomos de nitrógeno del anillo;

Q² es un anillo de fenilo o un sistema de anillo de naftalenilo, cada uno de los anillos o sistemas de anillos sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R¹¹; o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros; o un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros, cada uno de los anillos o sistemas de anillos contiene miembros del anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4

heteroátomos independientemente seleccionados de hasta 2 O, hasta 2 S y hasta 5 átomos de N, en donde hasta 3 miembros de carbono del anillo se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S) y los miembros de átomos de azufre del anillo se seleccionan independientemente de $S(=O)_u(NR^{14})_v$, cada uno de los anillos o sistemas de anillos sustituido o no sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{11} sobre los miembros de átomos de carbono del anillo y seleccionados de R^{13} sobre los miembros de átomos de nitrógeno del anillo;

cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4 ; o

R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al cual ambos están enlazados y forman un anillo de cicloalquilo de C_3-C_7 ;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4 ;

R^6 es alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_3-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 ; o

R^1 y R^6 se toman juntos como un alqueno de C_3-C_6 o $-CH_2OCH_2-$;

cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 o alquilo de C_1-C_4 ;

R⁹ es H, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₃-C₆, alcoxialquilo de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, alcóxicarbonilo de C₂-C₈, haloalcóxicarbonilo de C₂-C₈, cicloalcóxicarbonilo de C₄-C₁₀, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₁₀, cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, alcóxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, cicloalquiltio de C₃-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo de C₃-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, alquilaminosulfonilo de C₁-C₆, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈ o trialquilsililo de C₃-C₁₀; o G¹;

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitrato, amino, alquilo de C₁-C₈, cianoalquilo de C₁-C₈, cianoalcóxi de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, hidroxialquilo de C₁-C₈, nitroalquilo de C₁-C₈, alqueno de C₂-C₈, haloalqueno de C₂-C₈, nitroalqueno de C₂-C₈, alquino de C₂-C₈, haloalquino de C₂-C₈, alcoxialquilo de C₂-C₈, alcoxialcoxialquilo de C₃-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈,

haloalcoxi haloalcoxi de C₂-C₈, cicloalquilo de C₃-C₆,
 ciclopropilmetilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo,
 cicloalquilalquilo de C₄-C₁₀, halocicloalquilalquilo de C₄-C₁₀,
 alquilcicloalquilalquilo de C₅-C₁₂, cicloalquilalquenilo de C₅-
 C₁₂, cicloalquilalquinilo de C₅-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₈,
 halocicloalquilo de C₃-C₈, alquilcicloalquilo de C₄-C₁₀,
 cicloalquilcicloalquilo de C₆-C₁₂, cicloalquenilo de C₃-C₈,
 halocicloalquenilo de C₃-C₈, haloalcoxialcoxi de C₂-C₈,
 alcoxialcoxi de C₂-C₈, cicloalcoxialquilo de C₄-C₁₀,
 alcoxialcoxialquilo de C₃-C₁₀, alquiltioalquilo de C₂-C₈,
 alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-C₈,
 alquilamino de C₂-C₈, dialquilamino de C₂-C₈, halodialquilamino
 de C₂-C₈, alquilaminoalquilo de C₂-C₈, haloalquilaminoalquilo de
 C₂-C₈, cicloalquilaminoalquilo de C₄-C₁₀, dialquilaminoalquilo
 de C₃-C₁₀, -CHO, alquilcarbonilo de C₂-C₈, haloalquilcarbonilo
 de C₂-C₈, cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₀, -C(=O)OH,
 alcoxycarbonilo de C₂-C₈, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₈,
 cicloalcoxycarbonilo de C₄-C₁₀, cicloalquilalcoxycarbonilo de
 C₅-C₁₂, -C(=O)NH₂, alquilaminocarbonilo de C₂-C₈,
 cicloalquilaminocarbonilo de C₄-C₁₀, dialquilaminocarbonilo de
 C₃-C₁₀, alcoxi de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, alcoxialcoxi de
 C₂-C₈, alqueniloxi de C₂-C₈, haloalqueniloxi de C₂-C₈,

alquiniloxi de C₃-C₈, haloalquiniloxi de C₃-C₈, cicloalcoxi de C₃-C₈, halocicloalcoxi de C₃-C₈, cicloalquilalcoxi de C₄-C₁₀, alquilcarbonilalcoxi de C₃-C₁₀, alquilcarboniloxi de C₂-C₈, haloalquilcarboniloxi de C₂-C₈, cicloalquilcarboniloxi de C₄-C₁₀, alquilsulfoniloxi de C₁-C₈, haloalquilsulfoniloxi de C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, haloalquiltio de C₁-C₈, cicloalquiltio C₃-C₈, alquilsulfinilo de C₁-C₈, haloalquilsulfinilo de C₁-C₈, alquilsulfonilo de C₁-C₈, haloalquilsulfonilo de C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo de C₃-C₈, formilamino, alquilcarbonilamino de C₂-C₈, haloalquilcarbonilamino de C₂-C₈, cicloalquilamino de C₃-C₈, alcóxicarbonilamino de C₂-C₈, alquilsulfonilamino de C₁-C₆, haloalquilsulfonilamino de C₁-C₆, -SF₅, -SCN, SO₂NH₂, trialquilsililo de C₃-C₁₂, trialquilsililalquilo de C₄-C₁₂ o trialquilsililalcoxi de C₄-C₁₂; o G²; o R²⁰S(=O)=N-, R²⁰S(=O)₂NR¹⁹-C(=O)- o R²⁰(R¹⁹N=)_qS(=O)_p-, en donde el enlace que se proyecta hacia la derecha indica el punto de conexión con Q¹;

cada uno de R¹² y R¹³ es independientemente ciano, alquilo de C₁-C₃, hidroxialquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₃, alquinilo de C₂-C₃, cicloalquilo de C₃-C₆, alcóxialquilo de C₂-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alquilcarbonilo de C₂-C₃, alcóxicarbonilo de C₂-C₃, alquilaminoalquilo de C₂-C₃ o dialquilaminoalquilo de C₃-C₄;

cada uno de R^{14} es independientemente H, ciano, alquilcarbonilo de C_2-C_3 o haloalquilcarbonilo de C_2-C_3 ;

R^{15} es H, ciano, hidroxilo, CHO, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilcarbonilo de C_2-C_6 o haloalquilcarbonilo de C_2-C_6 ;

cada uno G^1 es independientemente de fenilo; o un anillo heterocíclico de 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{17} ;

cada uno de G^2 es independientemente fenilo, fenilmetilo, piridinilmetilo, fenilcarbonilo, fenoxi, feniletinilo, fenilsulfonilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{18} ;

cada uno R^{16} , R^{17} y R^{18} es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, -CHO, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_8 , hidroxialquilo de C_1-C_8 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_8 , alcoxialquilo de C_2-C_6 , alquilaminoalquilo de C_2-C_6 , alcocarbonilo de C_2-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_8 , cicloalcocarbonilo de C_4-C_{10} , cicloalquilalcocarbonilo de C_5-C_{12} , alquilaminocarbonilo de C_2-C_8 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_{10} , dialquilaminoalquilo de C_3-C_8 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquilcarboniloxi de C_2-C_8 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 ,

alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆,
alquilaminosulfonilo de C₁-C₆, dialquilaminosulfonilo de C₂-C₈,
trialquilsililo de C₃-C₁₀, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino
de C₂-C₈, alquilcarbonilamino de C₂-C₈, alquilsulfonilamino de
C₁-C₆, fenilo, piridinilo o tienilo;

cada uno de R¹⁹ es independientemente H, ciano, alquilcarbonilo
de C₂-C₃ o haloalquilcarbonilo de C₂-C₃;

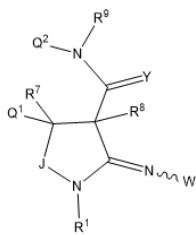
cada uno de R²⁰ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆,
cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilalquilo de C₄-C₈, haloalquilo
de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₃-C₆, alcoxialquilo
de C₂-C₈, haloalcoxialquilo de C₂-C₈, alquiltioalquilo de C₂-
C₈, alquilsulfinilalquilo de C₂-C₈, alquilsulfonilalquilo de C₂-
C₈, alcoxi de C₁-C₆, trialquilsililo de C₃-C₁₀ o G¹;

cada uno de u y v es independientemente 0, 1 o 2, siempre que la
suma de u y v sea 0, 1 o 2; y

cada uno de p y q es independientemente 0, 1 o 2, siempre que la
suma de u y v sea 0, 1 o 2 y cuando p es 0, q no es 1 o 2.

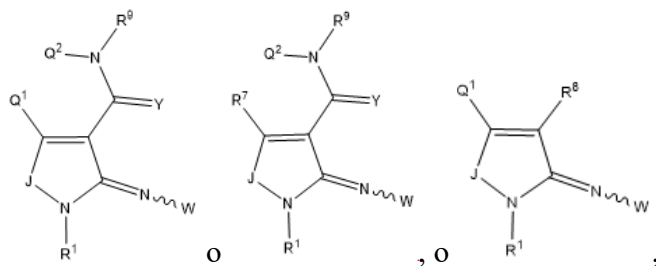
Realización A42a

Un Objetivo Saturado, Sales de N-óxido y sus estereoisómeros, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicado como WO2018/222646 publicado como WO2018222646, de la siguiente fórmula,



, en combinación con al menos un Precursor Saturado cada uno de los cuales está

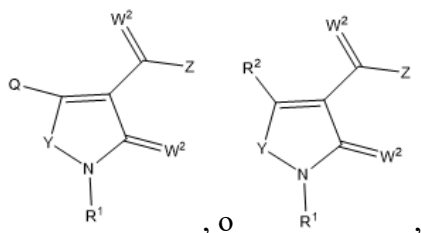
definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



En donde Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁸, R⁹, J, Y y W, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicada como WO 2018/222646. El texto de la reivindicación 1 en la página 82, línea 6 hasta la página 86 línea 21 de WO2018/222646 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A42**.

Realización **A43**

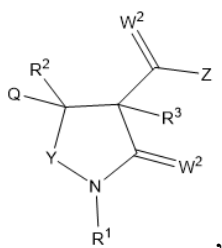
Un Precursor Saturado definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



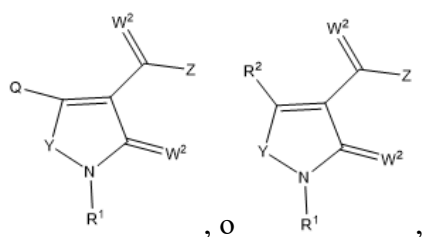
en donde Q, W², R¹, R², Y y Z, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicada como WO 2018/184890. El texto en idioma alemán de la reivindicación 1 en la página 133, línea 9 hasta la página 136 línea 4 de WO 2018/184890 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

Realización **A43a**

Un Objetivo Saturado de la siguiente fórmula y sus sales, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicado como WO2018/184890 de la siguiente fórmula,



en combinación con al menos un Precursor Insaturado, cada uno definido por cualquiera de las estructuras,



en donde Q, W², R¹, R², Y y Z, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicado como WO2018/184890. El texto en idioma alemán de la reivindicación 1 en la página 133, línea 9 hasta la página 136 línea 4 de WO2018184890 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

Realización A44

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones A1-A16, A31-A34 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es -C(Q^a)-CHA, y

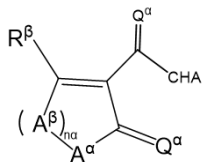
CHA es un grupo quiral que contiene carbono, ejemplificado por amino alcohol, 2-oxazolidona, alcohol, amina, azúcar de sulfinamida, derivados de aminoácidos (incluido el aminoácido), éster alquílico, arílico, heterocíclico, naftílico, incluidos los ésteres alifáticos y aromáticos cíclico o no cíclico, sustituido o no sustituido, ejemplificado por (S)-1-(2-fluorofenil)etano-1-amina, (S)-1-feniletano-1-ol, y en donde,

R^β, **Q^a**, **Q^β**, **A^β**, **A^α**, **R^μ** y **na**, tienen los mismos significados definidos en la Realizaciones A1-A16, A31-A34.

Realización A45

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(Q^a)-CHA$, y



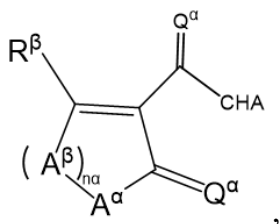
CHA es un grupo quiral que contiene carbono ejemplificado por un amino alcohol, 2-oxazolidona, alcohol, amina, sulfinamida azúcar, alquilo, arilo, heterocíclico, naftilo, éster, sustituido o no sustituido, cíclico o no cíclico, incluyendo ésteres alifáticos y aromáticos, y en donde,

R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , R^a y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización A46

El Precursor Insaturado de la Realización A2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(Q^a)-CHA$



CHA son auxiliares quirales como se menciona en: *Chirality*. 2019;1–37 y referenciado en *Key Chiral Auxiliary Applications (Second Edition)*(ed.: Roos, G.), Academic Press, Boston, **2014** ISBN 978-0-12-417034-6, y los referenciados en: *Glorius, F.; Gnas, Y. (2006).*

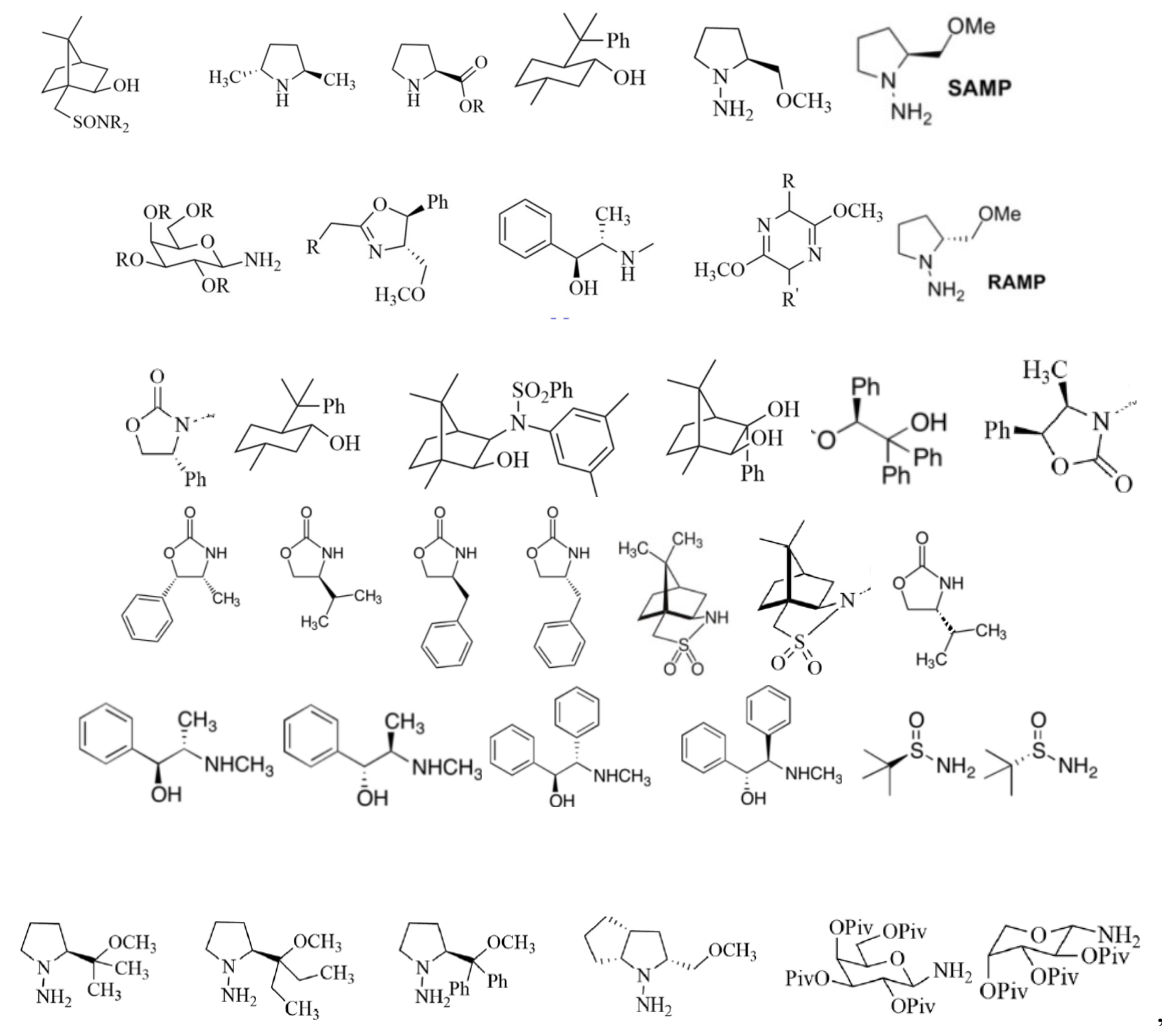
"Chiral Auxiliaries — Principles and Recent Applications". *Synthesis*. **2006** (12): 1899–1930, y los referenciados en *Jamali, Fakhreddin (1993). "Chapter 14: Stereochemically Pure Drugs: An Overview". In Wainer, Irving W. (ed.). Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Marcel Dekker, Inc. pp. 375–382, y los referenciados en: Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rüping, M. (2007). "Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis". In Christmann, M (ed.). Asymmetric Synthesis — The Essentials. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. pp. 3–9, y los referenciados en: *J. Am. Chem. Soc.* **97** (23): 6908–6909, y en donde,*

R^b , Q^a , Q^b , A^b , A^a , R^a y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

El Precursor Insaturado de la Realización **A2** y p. ej., sus sales en donde,

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^\beta \\
 \diagup \\
 \text{C} \\
 \diagdown \\
 \text{C} \\
 \diagup \\
 \text{C} \\
 \diagdown \\
 \text{C}
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \text{O}^\alpha \\
 \parallel \\
 \text{CHA} \\
 \\
 \text{O}^\alpha \\
 \parallel \\
 \text{C}^\alpha
 \end{array}$$
, en donde,

CHA es cualquiera de, (R)-BINOL, (S)-BINOL, trans-2-fenilciclohexanol,



y en donde,

$\mathbf{R} = \mathbf{R}^\zeta$, y en donde,

R^β , Q^a , Q^β , A^β , A^a , R^a , R^ζ y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización **A47**

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A1-A16**, **A31-A34** y p. ej., sus sales en donde,

R^β, **Q^α**, **Q^β**, **A^β**, **A^α**, **R^α** y **na**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**, o los mismos significados que los definidos en una cualquiera de las Realizaciones **A1-A16**, **A31-A34**, y en donde,

R^α es -C(**Q^α**)-CHA, en donde, CHA son auxiliares quirales como se menciona en:

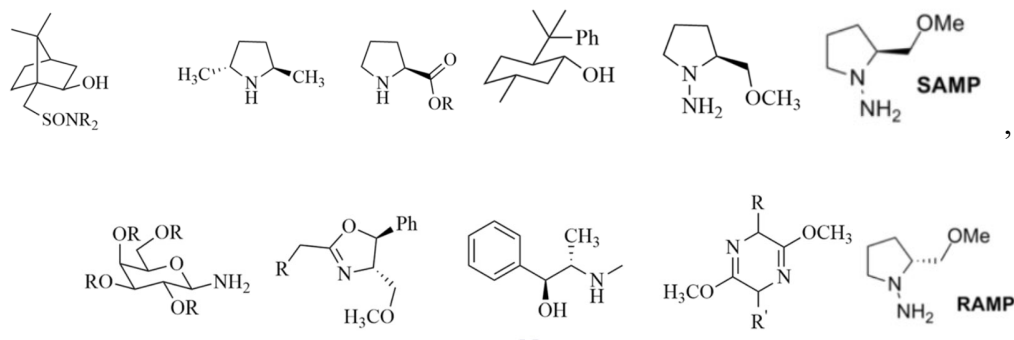
Chirality. 2019;1–37 y referenciado en *Key Chiral Auxiliary Applications (Second Edition)*(ed.: Roos, G.), Academic Press, Boston, **2014** ISBN 978-0-12-417034-6, y aquellos referenciados en: Glorius, F.; Gnass, Y. (2006). "Chiral Auxiliaries — Principles and Recent Applications". *Synthesis*. **2006** (12): 1899–1930, y los referenciados en Jamali, Fakhreddin (1993). "Chapter 14: Stereochemically Pure Drugs: An Overview". In Wainer, Irving W. (ed.). *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. Marcel Dekker, Inc. pp. 375–382, y aquellos referenciados en: Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rüping, M. (2007). "Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis". In Christmann, M (ed.). *Asymmetric Synthesis — The Essentials*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. pp. 3–9, y los referenciados en: *J. Am. Chem. Soc.* **97** (23): 6908–6909.

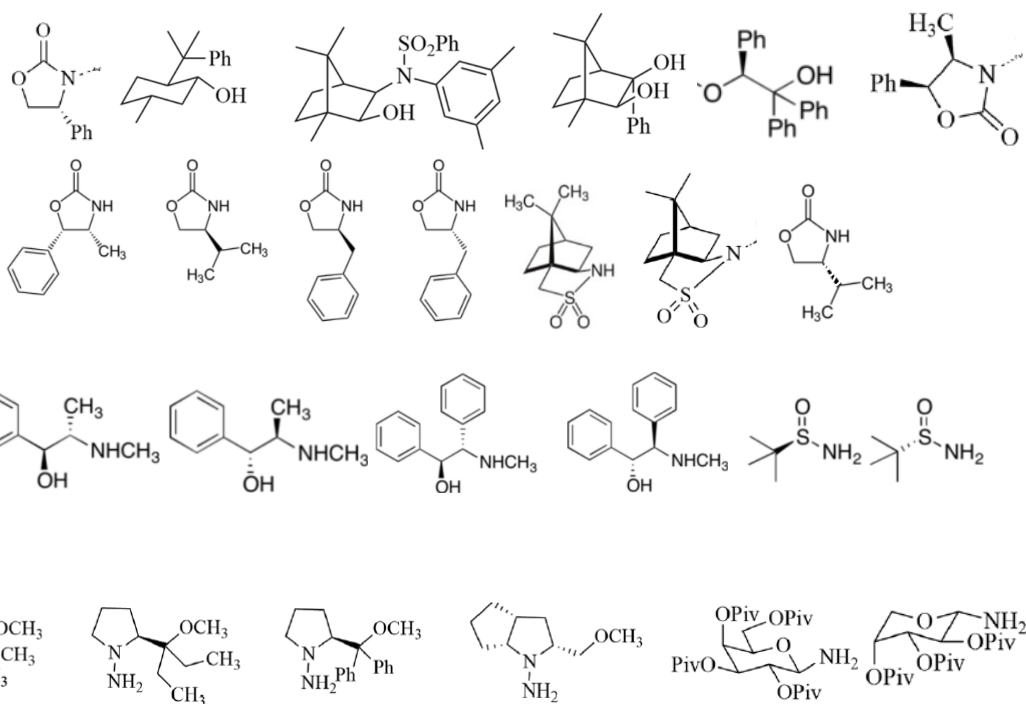
Realización **A47a**

El Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A1-A16**, **A31-A34** y p. ej., sus sales en donde,

R^α es -C(**Q^α**)-CHA, y

CHA es cualquiera de, (R)-BINOL, (S)-BINOL, trans-2-fenilciclohexanol,





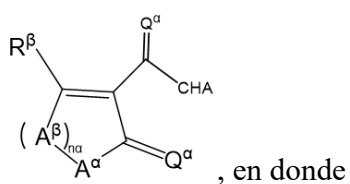
y en donde, **R** es **R^ζ**, y en donde,

R^β, **Q^α**, **Q^β**, **A^β**, **A^α**, **R^μ**, **R^ζ** y **na**, tienen los mismos significados definidos en una cualquiera de las Realizaciones **A1-A16**, **A31-A34**.

Realización **A48**

El Precursor Insaturado de la Realización **A2** y p. ej., sus sales en donde,

R^α es -C(**Q^α**)-CHA



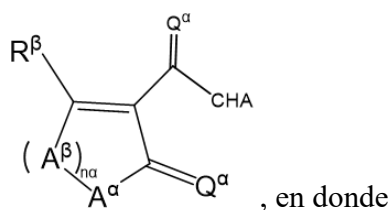
CHA es un **Q^β(R⁰)₃**, **Q^βH(R⁰)₂**, o **Q^βH₂R⁰** quiral, y en donde,

R^β, **Q^α**, **Q^β**, **A^β**, **A^α**, **R^μ** y **na**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización **A49**

El Precursor Insaturado de la Realización **A1-A16**, **A31-A34** y p. ej., sus sales en donde,

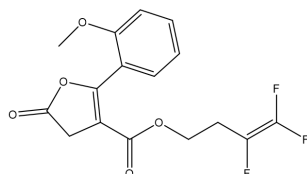
R^α es -C(**Q^α**)-CHA



CHA es un $Q^{\beta}(R^0)_3$, $Q^{\beta}H(R^0)_2$, o $Q^{\beta}H_2R^0$ quirál, y en donde, R^{β} , Q^{α} , Q^{β} , A^{β} , A^{α} , R^{μ} y na , tienen los mismos significados definidos en una cualquiera de las Realizaciones **A1-A16**, **A31-A34**.

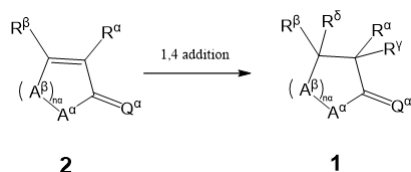
Realización **A50**

Un Precursor Insaturado que tiene la siguiente estructura,



Realización **B1**

El proceso descrito arriba de manera general, para preparar un Objetivo Saturado de fórmula **1** a partir de un Precursor Insaturado de fórmula **2**



que comprende la sustitución del sistema 1,4 ejemplificado por 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organo-zinc, hidrogenación, fuente de hidruro, fuente de electrones (reducción, ejemplificado por $Zn/AcOH$) o enzima en donde cada uno de R^{β} , A^{α} , A^{β} , na , Q^{α} y R^{ϵ} , tienen los mismos significados definidos en la realización **A2**, y R^{α} es H, halógeno o grupo que contiene carbono ejemplificado por alquilo, arilo, heterocíclico, naftilo, sustituido o no sustituido, ester incluyendo ésteres alifáticos y aromáticos ejemplificado por, $C(O)OC_6H_5$, $-C(O)OC_6H_4F$, amida incluyendo alifática y aromática ejemplificado por $-C(O)NHC_6H_5$, hidrazinamida incluyendo alifática y aromática ejemplificado por,

-C(O)NHNHC₆H₅), tioésteres, tionoésteres y compuestos similares ejemplificado por, -C(O)NHOC₆F₅); y -C(S)SC₆H₅), etc., en donde

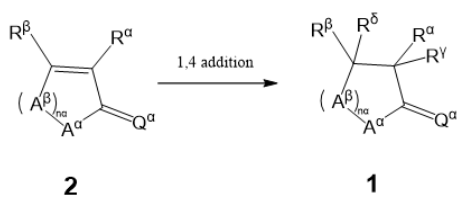
R^α no está conectado al anillo a través de O o átomos N, de modo tal que por ejemplo, **R^α** no es -OMe, y en donde, cuando se agrega H en la posición 4 del sistema 1,4, **R^α** no es H, y en donde **R^γ** es H o grupo que contiene carbono tal como alquilo, arilo, naftilo, etc., sustituido o no sustituido **R^δ** es H o grupo que contiene carbono tal como alquilo, arilo, naftilo, etc., sustituido o no sustituido

Realización B1a

Un Objetivo Saturado de fórmula **1** como se define en la realización **B1** en combinación con una cantidad del Precursor Insaturado intermedio definido en una cualquiera de las realizaciones **A1** a **A52** y **B1**, de donde fue producido, como una impureza.

Realización B1b

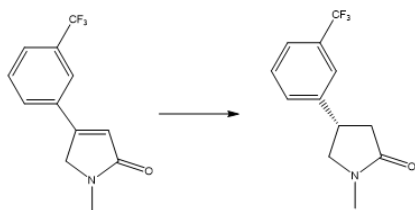
El proceso descrito arriba de manera general, para preparar un Objetivo Saturado de fórmula **1** a partir de un Precursor Insaturado de fórmula **2**



que comprende la sustitución del sistema 1,4 ejemplificado por, 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organo-zinc, hidrogenación, fuente de hidruro, fuente de electrones, reducción, ejemplificado por Zn/AcOH o enzima, en donde cada uno de **R^β**, **A^α**, **A^β**, **na**, **Q^α** y **R^ε**, tienen los mismos significados definidos en la realización **A2**, y en donde **R^α** es H, halógeno o grupo que contiene carbono ejemplificado por alquilo, arilo, heterocíclico, naftilo, sustituido o no sustituido, ester incluyendo ésteres alifáticos y aromáticos, p. ej., C(O)OC₆H₅, o -C(O)OC₆H₄F), amida incluyendo alifática y aromática p. ej., -C(O)NHC₆H₅), hidrazinamida incluyendo alifática y aromática p. ej., -C(O)NHNHC₆H₅), tioésteres, tionoésteres y compuestos similares tal como -C(O)NHOC₆F₅); -C(S)SC₆H₅), etc.,

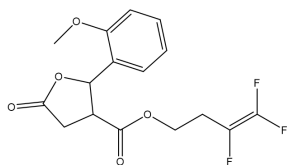
R^γ es H o grupo que contiene carbono tal como alquilo, arilo, naftilo, etc., sustituido o no sustituido **R^δ** es H o grupo que contiene carbono tal como alquilo, arilo, naftilo, etc., sustituido o no sustituido Con la condición de que

R^a no está conectado al anillo a través de O o átomos N, de modo tal que por ejemplo, R^a no es -OMe, y que, cuando se agrega H en la posición 4 del sistema 1,4, R^a no es H con la excepción de que cuando A^a es N(Me) y R^b es m-(trifluorometil)benceno, m-(trifluorometil)benceno, o 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, entonces R^a puede ser H por ejemplo en el siguiente esquema:

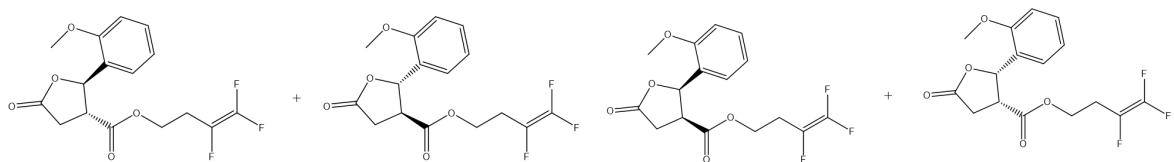


Realización B1c

Un proceso para preparar un Objetivo Saturado a partir de un correspondiente Precursor Insaturado de acuerdo con uno cualquiera de los procesos ejemplificados por las Realizaciones B1 y B1b, etc., que comprende combinar el Precursor Insaturado, un nucleófilo ejemplificado por reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organozinc, fuente de hidrógeno, p. ej., $H_2/Pd/C$ o fuente de hidruro o fuente de electrones ejemplificado por Zn/AcOH, y al menos un solvente para afectar una sustitución del sistema 1,4 en el Precursor Insaturado p. ej., a reacción de adición 1,4, para obtener el Objetivo Saturado generalmente definido por la siguiente fórmula,



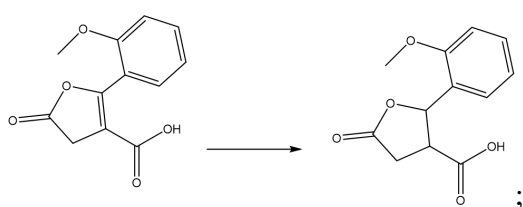
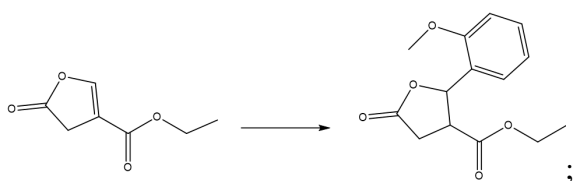
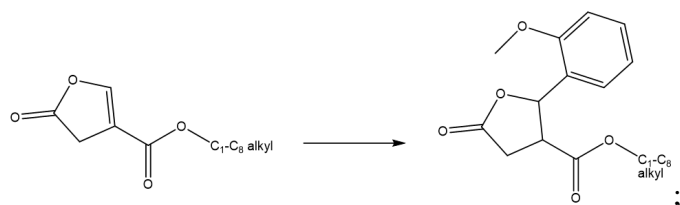
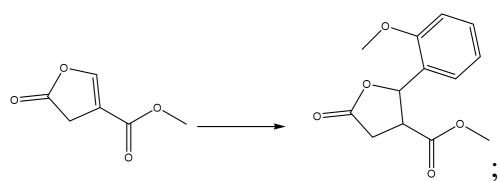
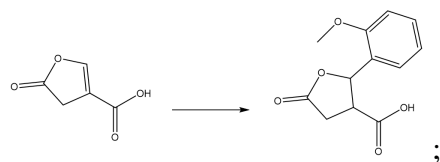
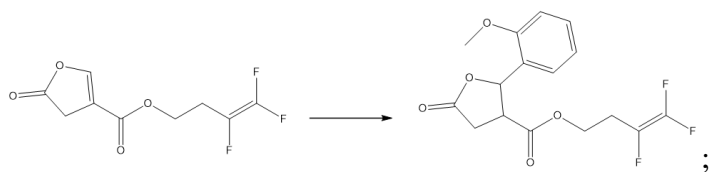
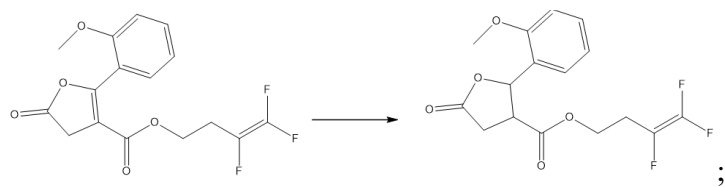
Preferiblemente, dependiendo de las condiciones de reacción, uno o más de los isómeros están en exceso., p. ej., isómeros trans o isómeros cis:

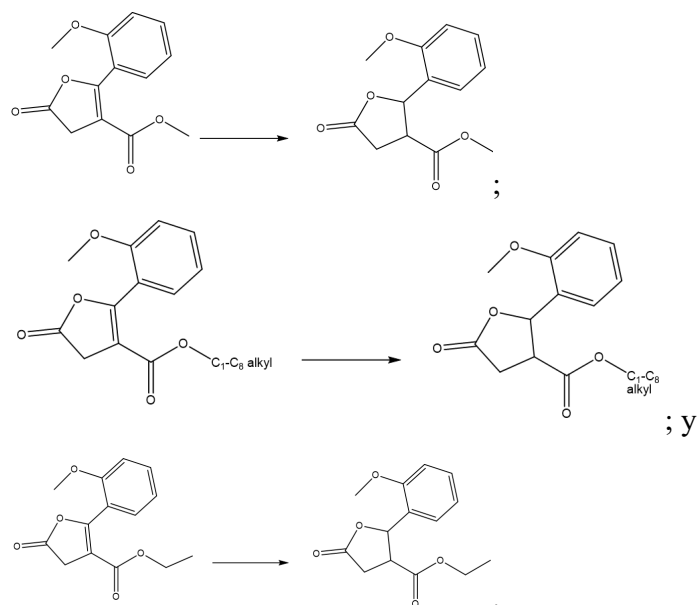


Realización B1d

El proceso, como se describió en general arriba, para preparar un Objetivo Saturado a partir de un correspondiente Precursor Insaturado que comprende la sustitución del sistema de Precursor

Insaturado 1,4 p. ej., 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organo-zinc, hidrogenación o fuente de hidruro. En este proceso, el producto Objetivo Saturado obtenido tiene exceso en uno o más de los posibles isómeros, dicho proceso representado por un esquema general cada uno seleccionado del siguiente grupo:



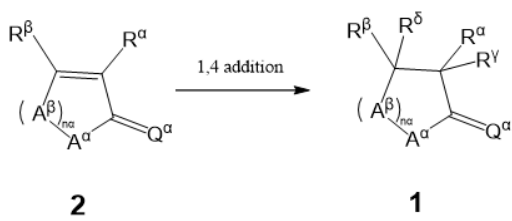


Realización B2

El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los procesos ejemplificado por las Realizaciones **B1** y **B1b, etc.**, que comprende combinar un Precursor Insaturado, un nucleófilo ejemplificado por reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organozinc, fuente de hidrógeno, p. ej., H₂/Pd/C o fuente de hidruro o fuente de electrones ejemplificado por Zn/AcOH, y solvente para afectar una sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado p. ej., a reacción de adición 1,4 para obtener el Objetivo Saturado.

Realización B2a

El proceso descrito arriba de manera general, para preparar un Objetivo Saturado de fórmula **1** a partir de un Precursor Insaturado de fórmula **2**



que comprende la sustitución del sistema 1,4 ejemplificado por adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organo-zinc, hidrogenación o fuente de hidruro,

En este proceso, el producto Objetivo Saturado, tiene exceso en uno o más de los posibles isómeros, en donde cada uno de R^a , R^b , A^a , A^b , na , Q^a y R^e , tienen los mismos significados definidos en la realización **A2**, y

R^g es H o R^a

R^d es H o R^a .

Realización **B3**

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B2** y **B2a** que comprende combinar un Precursor Insaturado, un nucleófilo ejemplificado por un reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organozinc, o una fuente de hidruro, un solvente y uno o más componentes catalíticos cada uno elegido de, catalizador; precatalizador y cocatalizador, para afectar una sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado p. ej., a reacción de adición 1,4 para obtener el Objetivo Saturado.

Realización **B3a**

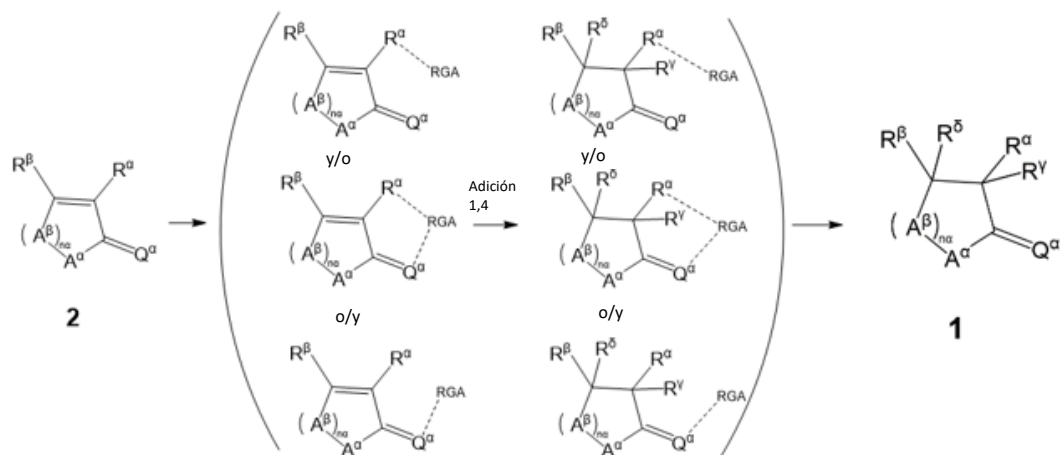
El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B2** y **B2a** que comprende combinar un Precursor Insaturado, un nucleófilo ejemplificado por a reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organozinc, o una fuente de hidruro, un solvente y uno o más componentes catalíticos cada uno elegido de, catalizador; precatalizador y cocatalizador, para afectar una sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado ejemplificado por una reacción de adición 1,4 para obtener el Objetivo Saturado.

En este proceso, el producto de Objetivo Saturado tiene uno o más de los posibles isómeros en exceso.

Realización **B4**

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B2**; **B2a**; **B3**; y **B3a** que comprende, incluido además dentro de la combinación, un aditivo que es una fuente para un aducto unido reversiblemente al Precursor Insaturado, tal como ácido Lewis, para proporcionar una mejora en la reacción de adición 1,4 en el Precursor Insaturado para obtener el Objetivo Saturado, en uno

cualquiera de los siguientes esquemas o cualquier combinación de los mismos, en donde RGA es el aducto unido reversiblemente.



en donde dicha mejora proporcionada es cualquiera de,
 proteger parte del Precursor Insaturado de una reacción no deseada,
 aumentar la selectividad de la vía;
 aumentar la selectividad para el isómero deseado específico;
 incrementar la reactividad del Precursor Insaturado; y
 permitir la reducción en la cantidad de la fuente de R^δ p. ej., reactivo de Grignard, requerido
 en donde, R^α , R^β , R^γ , A^α , A^β , α , Q^α y R^ϵ y R^δ tienen el mismo significado definido en una
 cualquiera de las Realizaciones **B1**; **B1a**, **B1b**; **B2** y **B2a**.

Realización B5

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B2**; **B2a**; **B3**; **B3a**; y **B4** que comprende además un paso de purificar el producto Objetivo Saturado obtenido.

Realización B6

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B2**; **B2a**; **B3**; **B3a**; **B4**; y **B5**, que comprende además un paso de cristalizar el producto Objetivo Saturado obtenido.

Realización B6a

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B2**; **B2a**; **B3**; **B3a**; **B4**; y **B5**, que comprende además un paso de obtener un producto Objetivo Saturado sólido no cristalino mediante someter el

Objetivo Saturado obtenido por el proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B2**; **B2a**; **B3**; **B3a**; **B4** a secado por aspersión, secado por congelación, etc. o mediante la adsorción de una solución del mismo sobre un material de soporte sólido.

Realización **B7**

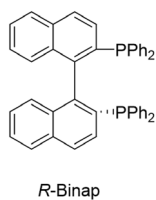
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B2** a **B6** que comprende combinar un Precursor Insaturado, un nucleófilo ejemplificado por un reactivo de Grignard, reactivo de organo-litio, reactivo de organozinc, o una fuente de hidruro; solvente; uno o más componentes catalíticos cada uno seleccionado de catalizador; pre catalizador; co-catalizador y un aditivo que es una fuente para un aducto unido reversiblemente, a un Precursor Insaturado, para afectar una reacción de adición 1,4 para obtener el Objetivo Saturado, que comprende los pasos adicionales de purificar y cristalizar el producto de reacción para obtener un producto Objetivo Saturado cristalino, purificado.

Realización **B8**

El proceso de la Realización **B7** en donde el paso de combinación comprende un reactivo de Grignard; reactivo de organo-litio; reactivo de organozinc, o una fuente de hidruro, con solvente tal como éter dietílico, y dos o más componentes catalíticos cada uno seleccionado de catalizador; pre catalizador; co-catalizador y mezclas de los mismos y ácido de Lewis.

Realización **B9**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1** a **B8** que comprende disolver el Precursor Insaturado en un solvente ejemplificado por éter dietílico, y preferentemente agregar un componente catalítico que comprende uno o más de catalizador; pre catalizador; co-catalizador tal como una combinación tanto de CuBr.SMe₂ (Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I)) y *R*-BINAP o (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3- metilbutanamida



agitar la masa de la reacción mediante p. ej., agitando, o mezclando en un reactor continuo y lo similar, y opcionalmente agregar una fuente para un aducto unido reversiblemente, al Precursor Insaturado, tal como ácido de Lewis ejemplificado por Cloruro de trimetilsililo, y continuar la agitación durante un tiempo adecuado ejemplificado por unos 20 minutos. Ajustar la temperatura a niveles óptimos preferiblemente una temperatura fría, por ejemplo de entre -20°C a -25°C. Agregar nucleófilo, por ejemplo un reactivo de Grignard o una fuente de hidruro, y agitar por un periodo de tiempo para lograr un producto óptimo equilibrando parámetros tipificados por consideraciones de calidad deseada y rendimiento aceptable dentro de un tiempo de reacción razonable. Enfriar la masa de la reacción, por ejemplo en solución acuosa de NH_4Cl , y opcionalmente extraer con solvente adecuado. Opcionalmente, lavar la capa orgánica combinada con por ejemplo, solución de salmuera saturada, y opcionalmente secar, p. ej., sobre Na_2SO_4 y opcionalmente concentrar para obtener el producto Objetivo Saturado.

Realización B10

El proceso de la Realización B9 que comprende además un paso de purificar el producto Objetivo Saturado obtenido.

Realización B11

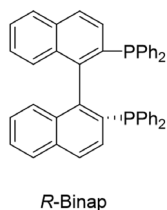
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B9 o B10 que comprende además un paso de cristalizar el producto Objetivo Saturado obtenido.

Realización B12

El proceso de la Realización B1 que comprende:

En una primera vasija A, disolver un Precursor Insaturado en un solvente ejemplificado por éter dietílico, y agitar a una temperatura adecuada. Opcionalmente enfriar la masa de la reacción es a una temperatura adecuada tal como entre -20°C a -25°C, y agregar ácido de Lewis, por ejemplo, Cloruro de trimetilsililo, y agitar por un periodo de tiempo apropiado.

En una segunda vasija B, introducir un componente catalítico que comprende uno o más de catalizador; pre-catalizador; co-catalizador ejemplificado por una combinación tanto de $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I)) y *R*-BINAP



Adición de un componente nucleofílico, por ejemplo un reactivo de Grignard, reactivo de organolitio, reactivo de organozinc, o una fuente de hidruro, a la vasija **B**, a una temperatura adecuada, (preferentemente fría), y agitar por cierto tiempo, agregar los contenidos de la vasija **A** a la vasija **B** a una temperatura adecuada (preferentemente fría), a una tasa apropiada de adición, y agitar la masa por un periodo de tiempo adecuado, normalmente 20 minutos. Enfriar la masa de la reacción p. ej., en solución acuosa de NH_4Cl , y opcionalmente extraer con solvente adecuado. Opcionalmente, lavar la capa orgánica combinada con p. ej., solución de salmuera saturada, y si se desea, secar p. ej., sobre Na_2SO_4 , y opcionalmente cocentrar para obtener el producto Objetivo Saturado.

Realización B13

El proceso de la Realización **B12**, que comprende además un paso de purificar el Objetivo Saturado obtenido.

Realización B14

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B12** y **B13** que comprende además un paso de cristalizar el producto Objetivo Saturado obtenido.

Realización B15

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1** a **B14** en donde el Precursor Insaturado es cualquiera de las realizaciones **A1** – **A35** definidas arriba que comprenden, sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado p. ej., 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, reactivo de organolitio, reactivo de organozinc, o fuente de hidruro.

Realización B15a

El uso del Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **A1** – **A35** definidas arriba, como un intermedio en el método de preparación de un Objetivo Saturado definido en una cualquiera de las Realizaciones **B1** a **B14**.

Realización B15b

Un Objetivo Saturado como se define en **B1** en combinación con el intermedio Precursor Insaturado por medio del cual fue producido utilizando uno cualquiera de los métodos de las Realizaciones **B1** a **B14**, como una impureza.

Realización B15c

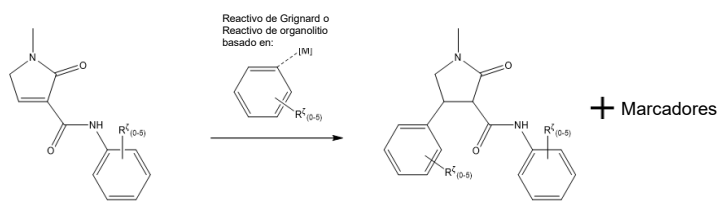
El uso de un Precursor Insaturado de una cualquiera de las Realizaciones **B1** definidas arriba, como un intermedio en el método de preparación de un Objetivo Saturado definido en una cualquiera de las Realizaciones **B1** a **B14**.

Realización B15d

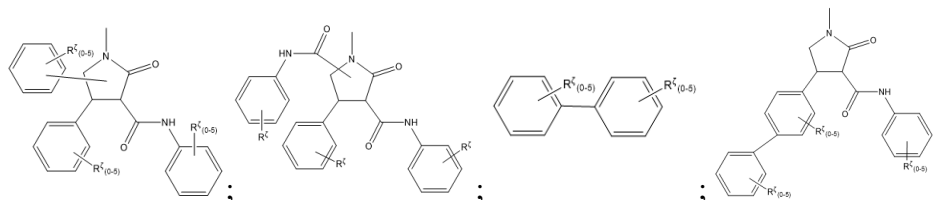
Un Objetivo Saturado como se define en **B1** en combinación con el intermedio Precursor Insaturado por medio del cual fue producido por los métodos de una cualquiera de las Realizaciones **B1** a **B14**, como una impureza.

Realización B16

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1** – **B15** en donde el Precursor Insaturado es el compuesto de la Realización **A10**, ejemplificado por el esquema,



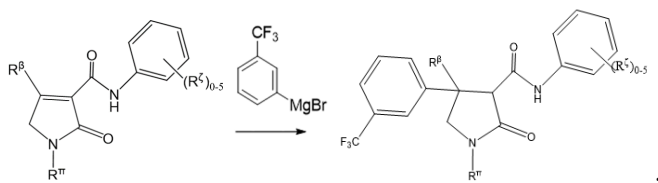
en donde, los marcadores que pueden formarse en el esquema precedente pueden incluir una, algunas o todas las siguientes estructuras,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard o/y reactivo de organo-litio, ejemplificado por (3-(trifluorometil)fenil)litio).

Realización B16a

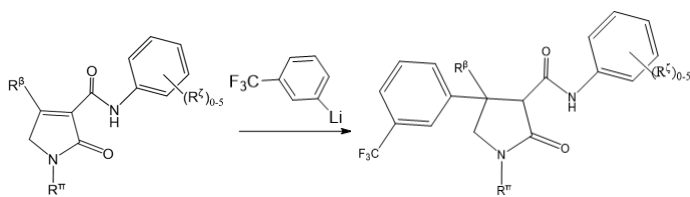
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1 – B15** en donde el Precursor Insaturado es el compuesto de la Realización **A10** ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil)fenil magnesio, y Cloruro de 3-(trifluorometil)fenil]magnesio, etc.

Realización B16b

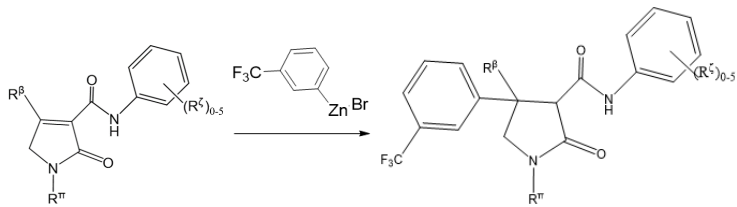
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1 – B15** en donde el Precursor Insaturado es el compuesto de la Realización **A10**, ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como adición 1,4 utilizando reactivo de organo-litio, ejemplificado por 3-(trifluorometil)fenil litio.

Realización B16c

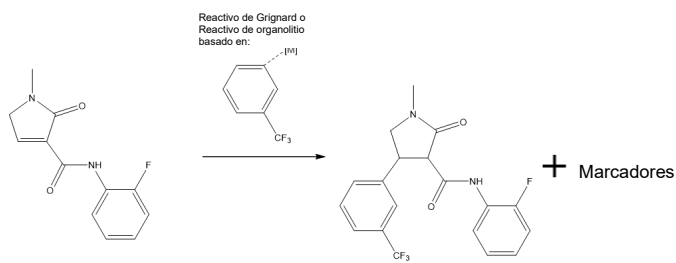
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1 – B15** en donde el Precursor Insaturado es el compuesto de la Realización **A10**, ejemplificado por el esquema,



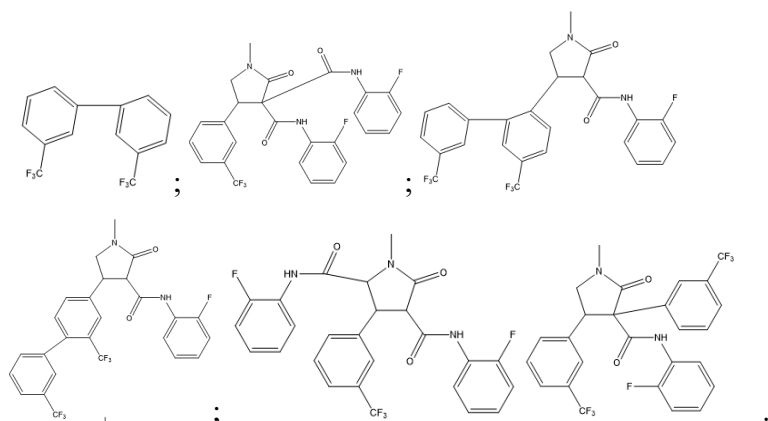
que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como adición 1,4 utilizando reactivo de organozinc, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil)fenil zinc(II).

Realización B16d

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **B1 – B15** en donde el Precursor Insaturado es el compuesto de la Realización **A10**, ejemplificado por el siguiente esquema,



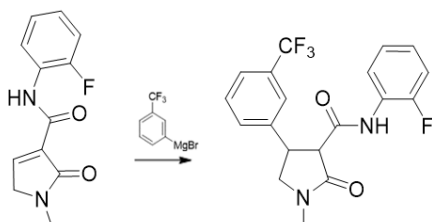
en donde, los marcadores que pueden formarse en el esquema precedente pueden incluir una, algunas o todas de las siguientes estructuras,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard o/y reactivo de organo-litio, ejemplificado por 3-(trifluorometil)fenil)litio).

Realización B17

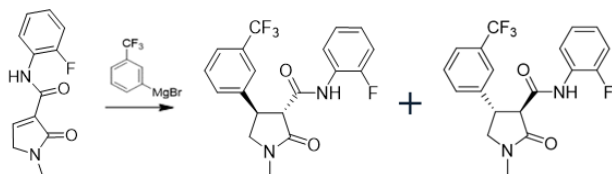
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado tal como 1,4-adición utilizando reactivo de Grignard, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil)fenil magnesio.

Realización B18

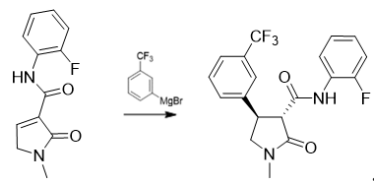
Un proceso ejemplificado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil)fenil magnesio.

Realización B18a

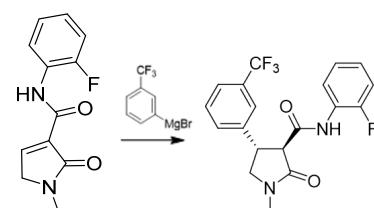
El proceso de la Realización B18 ejemplificado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil)fenil magnesio.

Realización B18b

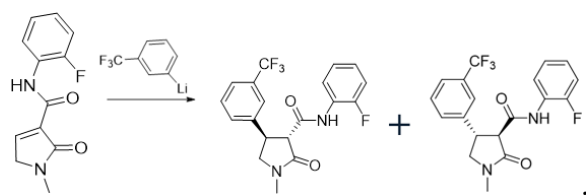
El proceso de la Realización B18 ejemplificado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard, ejemplificado por [bromuro 3-(trifluorometil)fenil]magnesio)

Realización B18c

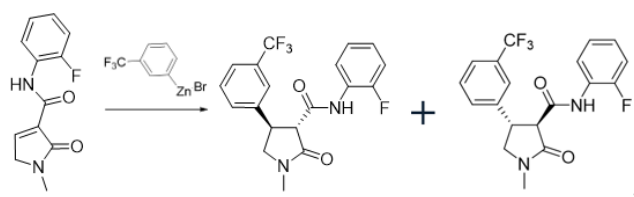
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de organolitio, ejemplificado por 3-(trifluorometil)fenil litio.

Realización B18d

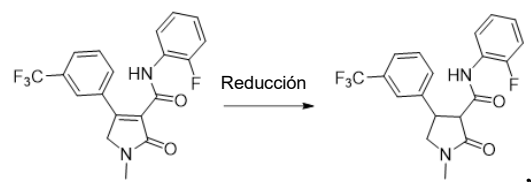
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de organozinc, ejemplificado por bromuro de 3-(trifluorometil fenil zinc(II)).

Realización B19

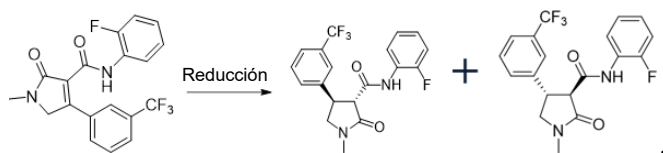
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 por reducción del 1-metil-2H-pirrol-5-ona, doble enlace, ejemplificado por el uso de una fuente de hidruro.

Realización B19a

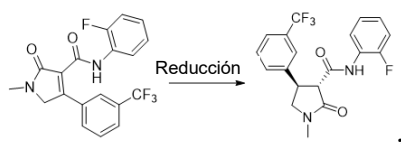
El proceso de la Realización B19 ejemplificado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 por reducción del enlace doble en el grupo 1-metil-2H-pirrol-5-ona, ejemplificado por el uso de una fuente de hidruro.

Realización B19b

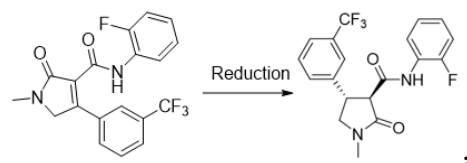
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 por reducción del enlace doble en el grupo 1-metil-2H-pirrol-5-ona, ejemplificado por el uso de una fuente de hidruro.

Realización B19c

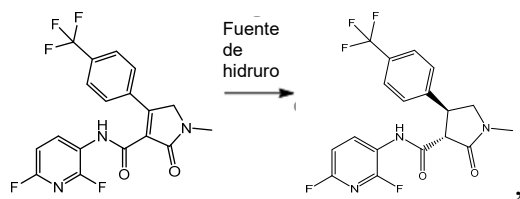
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 por reducción del enlace doble en el grupo 1-metil-2H-pirrol-5-ona, ejemplificado por el uso de una fuente de hidruro.

Realización B20

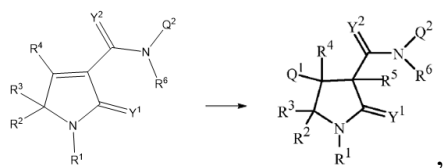
Un proceso representado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 por reducción del enlace doble en el grupo 1-metil-2H-pirrol-5-ona, ejemplificado por el uso de una fuente de hidruro.

Realización B21a

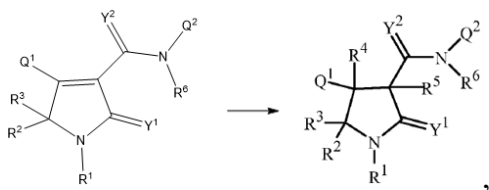
El proceso para obtener un Objetivo Saturado a partir de un Precursor Insaturado representada por el siguiente esquema,



dicho proceso comprende sustitución del sistema 1,4 tal como adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard o fuente de hidruro, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796, En donde Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Y¹ e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289, línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A35a**

Realización **B21b**

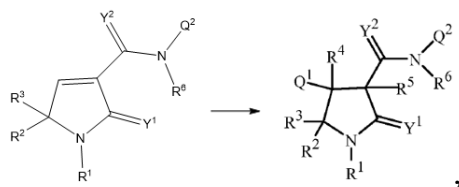
Un proceso para obtener un Objetivo Saturado a partir de un Precursor Insaturado representada por el siguiente esquema,



dicho proceso comprende sustitución del sistema 1,4 tal como adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard o fuente de hidruro, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796, En donde Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Y¹ e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289, línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A35a**.

Realización **B21c**

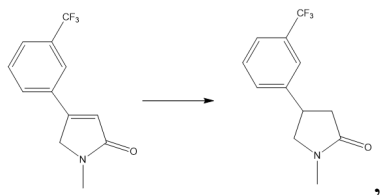
El proceso para obtener un Objetivo Saturado a partir del Precursor Insaturado,



dicho proceso comprende sustitución del sistema 1,4 tal como adición 1,4 utilizando reactivo de Grignard o fuente de hidruro, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796, En donde Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁶, Y¹ e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289, línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A35a**

Realización **B22**

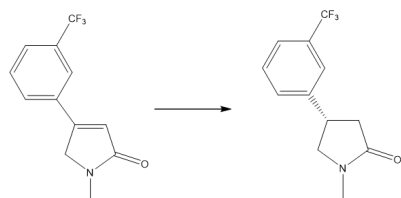
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización **B23**

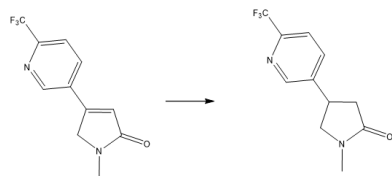
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización B24

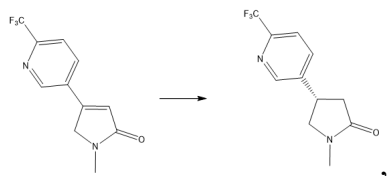
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización B25

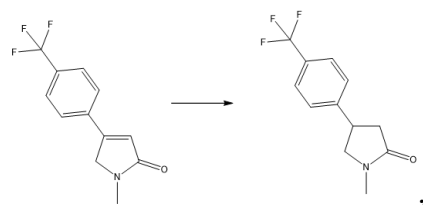
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización B26

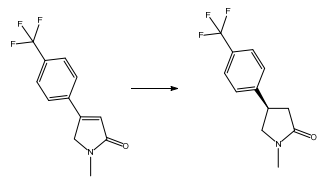
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización B27a

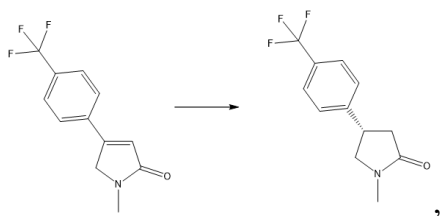
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización **B27b**

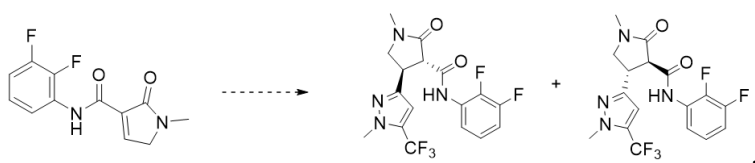
Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 del Precursor Insaturado.

Realización **B28a**

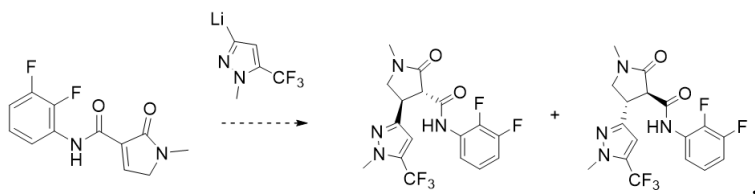
Un proceso ejemplificado por el esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4

Realización **B28b**

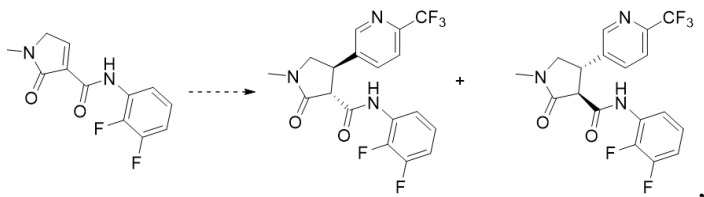
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de organolitio, ejemplificado por 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il litio.

Realización **B29a**

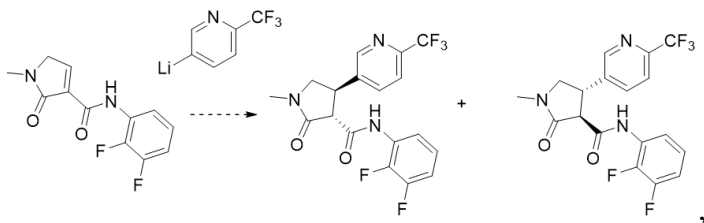
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4.

Realización B29b

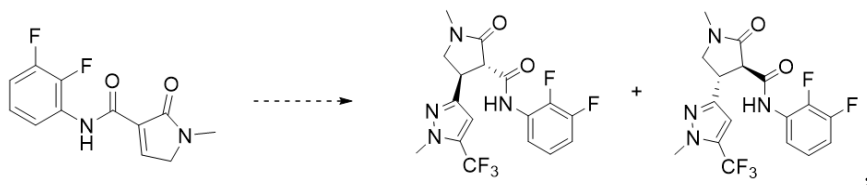
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 reactivo de organo-litio, ejemplificado por (6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)litio.

Realización B30a

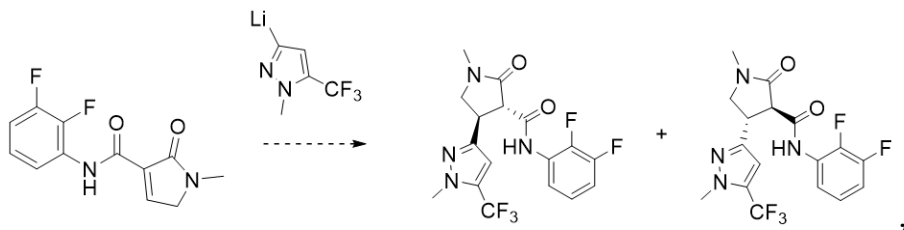
El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como a 1,4-addition.

Realización B30b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



que comprende sustitución del sistema 1,4 tal como una adición 1,4 utilizando reactivo de organo-litio ejemplificado por 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il litio.

Realización B31

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B30b en donde se obtiene un exceso en uno o más de los posibles isómeros.

Realización **B32**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B30b en donde se obtiene un exceso del/de los anti-isómero/s.

Realización **B33**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B30b en donde se obtiene un exceso del isómero(s) *syn*.

Realización **B34**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B33 en donde un exceso de uno o más de los posibles isómeros quirales se obtiene con respecto a los demás.

Realización **B35**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B34 en donde se obtiene un exceso de antiisómeros quirales.

Realización **B36**

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones B1-B34 en donde se obtiene exceso de anti-isómero quiral con configuración S,S.

Realización **B37**

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B1-B36** en donde magnesio, litio, zinc, *i*PrMgCl, *i*PrMgBr, *i*PrMgI, hexillitio, butillitio, terc-butillitio, 4-metil-pentil-litio, isobutil litio o combinaciones de los mismos se utilizan para preparar el reactivo para la sustitución del sistema 1,4, in-situ y/o antes de su uso en la reacción de sustitución.

Realización **B38**

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B1-B36** en donde intercambio de halógeno de magnesio o intercambio de halógeno de litio se utiliza para la preparación del reactivo para la sustitución del sistema 1,4 in-situ y/o antes de su uso.

Realización B39

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B1-B38** llevado a cabo en presencia de metal.

Realización B40

El proceso de acuerdo con la Realización **B39** en donde el metal se selecciona de Cu; Ni; Ti; Co; y Fe.

Realización B41

El proceso de acuerdo con la Realización **B39** en donde el metal se selecciona de Cu; Ni; y Ti.

Realización B42

El proceso de acuerdo con la Realización **B39** en donde el metal es Cu.

Realización B43

El proceso de acuerdo con la Realización **B39** en donde el metal es Ni.

Realización B44

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B39-B43** en donde el metal está presente en cantidad catalítica.

Realización B45

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B1-B44** llevado a cabo en presencia de un compuesto quiral opcionalmente conectado a, o parte de, un material sólido o sustrato.

Realización B46

El proceso de acuerdo con la Realización **B45** en donde el compuesto quiral se selecciona de un grupo que contiene aminoácidos naturales, sintéticos, modificados (p. ej., sustituidos, etc.) ejemplificado por N,N-dimetil-L-prolinio y L-prolina; péptidos ejemplificado por, (S)-N-((S)-1-butilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-2- (E)-2-difenilfosfanil bencilideno amino-3-metilbutanamida; ligando de fósforo ejemplificado por, R-BINAP; proteínas; enzimas; y azúcares,

Realización B47

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B45-B46** en donde el compuesto quiral se selecciona de (S)-N- (S)-1-(butilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-2- (E)-2-difenilfosfanilbencilidenoamino-3-metilbutanamida.

Realización B48

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B45-B47** en donde el compuesto quiral está presente en cantidad catalítica.

Realización B49

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B45-B48** en donde las bases de Lewis están presentes en el estudio ejemplificado por, NH_4^+Cl^- (cloruro de amonio); NH_4^+OH^- (hidróxido de amonio); NH_3 ; CN^- ion (p. ej. a partir de KCN o NaCN); piridina; DMA; DMSO; DMF; TEMADA; OH^- ion; PH_3 ; y H_2PO_3^- ion;, etc.

Realización B50

El proceso de acuerdo con la Realización **B49** en donde las bases de Lewis en el estudio se seleccionan de NH_4^+Cl^- (cloruro de amonio); NH_4^+OH^- (hidróxido de amonio); NH_3 ; y CN^- ion por ejemplo, partir de KCN o NaCN.

En algunos casos, la presencia de bases de Lewis puede mejorar el estudio y/o aumentar el rendimiento.

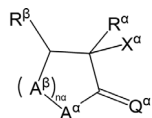
Realización B51

El proceso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **B1-B50** llevado a cabo en presencia de bases fuertes ejemplificado por, MeMgCl ; MeMgBr ; iPrMgCl ; iPrMgBr ; BuLi ; tert-BuLi ; hexillitio; NaH ; y KH , etc.

En algunos casos, la presencia de bases fuertes permite reducir la cantidad de otros ingredientes requeridos.

Realización C1a

Un compuesto de fórmula **3** y p. ej., sales, etc. del mismo



3, en donde,

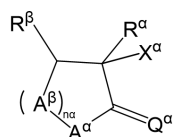
X^{α} es SPh, SePh, SG^{α} , SeG^{α}

G^{α} es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo, y

R^{α} , R^{β} , A^{α} , A^{β} , na y Q^{α} tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C1b

Un compuesto de Fórmula **3** y p. ej., sales, etc. del mismo



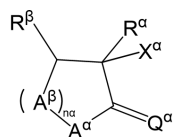
3, en donde,

X^{α} es halógeno, y

R^{α} , R^{β} , A^{α} , A^{β} , na y Q^{α} tienen los mismos significados definidos en la Realización A2

Realización C1c

Un compuesto de fórmula **3** y p. ej., sales, etc. del mismo



3, en donde,

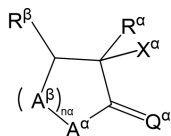
X^{α} es $N(G^{\alpha})_2$, $N^+(O^-)(G^{\alpha})_2$ [a saber, el N-óxido de $N(G^{\alpha})_2$];

G^{α} es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo; y

R^{α} , R^{β} , A^{α} , A^{β} , na y Q^{α} tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C2

Un compuesto de fórmula **3** y p. ej., sales, etc. del mismo



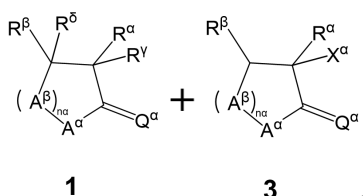
3, en donde, el compuesto de Formula **3** no incluye ningún enlace covalente Nitrógeno-Halógeno, y en donde,

X^a es halógeno, SPh, SePh, SG^a , SeG^a ;

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo; y R^a , R^b , A^a , A^b , na y Q^a tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización C2b

Un Compuesto Objetivo Saturado de fórmula 1, en combinación con el compuesto intermedio de fórmula **3**, por medio del cual fue producido, como una impureza en donde el intermedio es un compuesto definido en una cualquiera de las Realizaciones **C1a**; **C1b**; **C1c**; y **C2**, y R^y tiene el mismo significado definido en una cualquiera de las Realizaciones **B1**; **B1a**, **B1b**; **B2** y **B2a**.



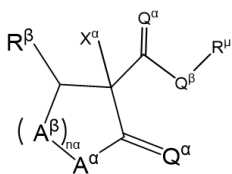
Realización C3a

El compuesto de la Realización **C2** y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde

R^a es $-C(Q^a)Q^bR^u$,

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y haloalquilo,



, en donde,

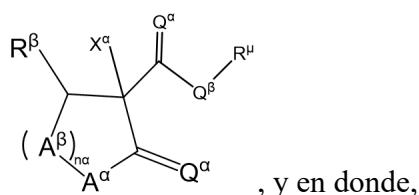
R^β , Q^α , Q^β , A^β , A^α , R^μ y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C3b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

X^α es halógeno, $N(G^\alpha)_2$, $N^+(O^-)(G^\alpha)_2$;



R^β , Q^α , Q^β , A^β , A^α , R^μ y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C4a

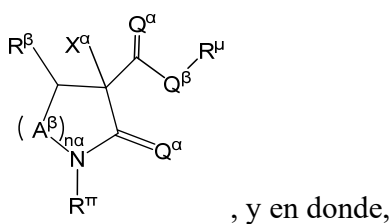
El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$;

A^α es $-N(R^\pi)-$;

X^α es SPh, SePh, SG^α , SeG^α ;

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y haloalquilo,



R^β , Q^α , Q^β , A^β , R^π , R^μ y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

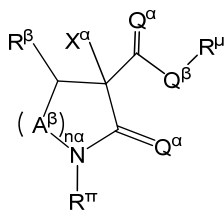
Realización C4b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$, y

A^a es $-N(R^\pi)-$

X^a es halógeno, $N(G^a)_2$, $N^+(O^-)(G^a)_2$



, y en donde,

R^β , Q^a , Q^β , A^β , R^π , R^μ y n_a , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C5a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

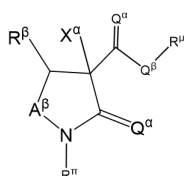
R^a es $-C(Q^a)Q^\beta R^\mu$,

A^a es $-N(R^\pi)-$, y

n_a es 1

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^β , Q^a , Q^β , A^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C5b

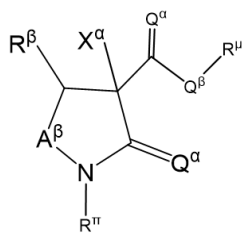
El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^a es $-C(Q^a)Q^\beta R^\mu$;

A^a es $-N(R^\pi)-$;

n_a es 1;

X^a es halógeno



, y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , A^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C5c

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

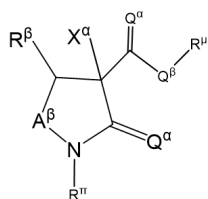
R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

A^α es $-N(R^\pi)-$, y

n^α es 1

X^α es SPh, SePh,

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y haloalquilo, groups,



, y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , A^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C6a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

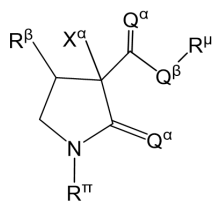
A^α es $-N(R^\pi)-$

n^α es 1

A^β es CH_2

X^α es SPh, SePh, SG^α , SeG^α

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C6b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

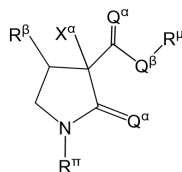
R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

A^α es $-N(R^\pi)-$

n^α es 1

A^β es CH_2

X^α es halógeno



, y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C7a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

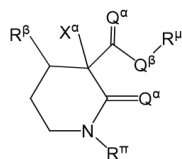
A^α es $-N(R^\pi)-$,

n^α es 2,

A^β es CH_2

X^α es SPh, SePh, SG^α , SeG^α

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



Y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C7b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

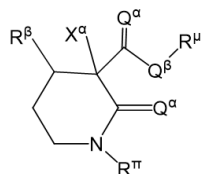
R^α es $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

A^α es $-N(R^\pi)-$,

$n\alpha$ es 2,

A^β es CH_2

X^α es halógeno



, y en donde,

R^β , Q^α , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C8a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^α es $-C(O)Q^\beta R^\mu$

A^α es $-N(R^\pi)-$

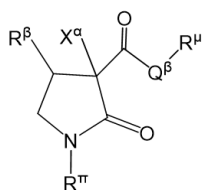
$n\alpha$ es 1

A^β es CH_2

Q^α es O

X^α es SPh, SePh, SG^α , SeG^α

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^β , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C8b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)Q^\beta R^\mu$

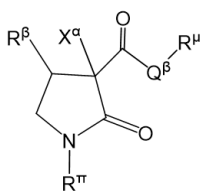
A^a es $-N(R^\pi)-$

n^a es 1

A^β es CH_2

Q^a es O

X^a es $N^+(O^-)(G^a)_2$



, y en donde,

R^β , Q^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C9a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-N(R^\pi)-$

n^a es 1

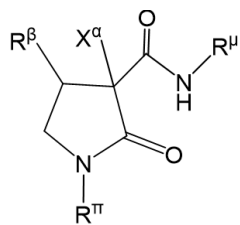
A^β es CH_2

Q^a es O

Q^β es NH

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^beta , R^pi y R^mu , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C9b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^mu$

A^a es $-N(R^pi)-$

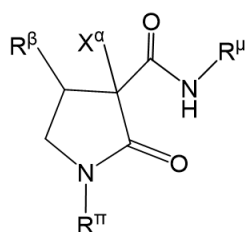
na es 1

A^beta es CH_2

Q^a es O

Q^beta es NH

X^a es SPh, SePh,



, y en donde,

R^beta , R^pi y R^mu , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C9c

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales como un proceso intermedio y/o marcador en donde,

R^a es $-C(O)NHR^mu$

A^a es $-N(R^pi)-$

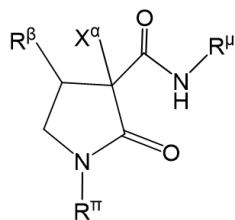
na es 1

A^β es CH_2

Q^a es O

Q^β es NH

X^a es halógeno



, y en donde,

R^β , R^π y R^μ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C10

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-N(R^\pi)-$

na es 1

A^β es CH_2

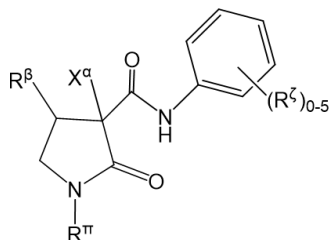
Q^a es O,

Q^β es NH y

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a ,

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^β , R^π y R^ζ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C11

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-N(R^\pi)-$

n^a es 1

A^b es CH_2

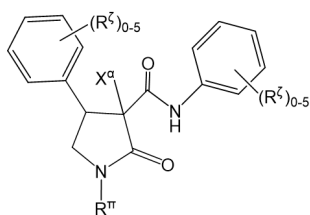
Q^a es O

Q^b es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^ζ

R^b es R^a es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ

X^a es SPh, SePh,



, y en donde,

R^π y R^ζ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización C12

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^\mu$

A^a es $-N(Me)-$

n^a es 1

A^b es CH_2

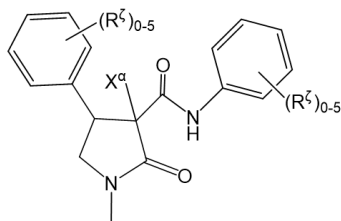
Q^a es O

Q^b es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ

$R^{\beta} = R^{\lambda}$ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

X^{α} es SPh, SePh,



, y en donde,

R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C12a

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^{α} es $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} es $-N(Me)-$,

n^{α} es 1,

A^{β} es CH_2 ,

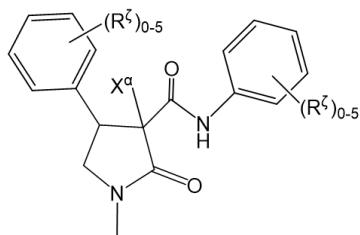
Q^{α} es O,

Q^{β} es NH,

R^{μ} es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

$R^{\beta} = R^{\lambda}$ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

X^{α} es halógeno,



, y en donde,

R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C12b

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-N(Me)-$,

na es 1,

A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

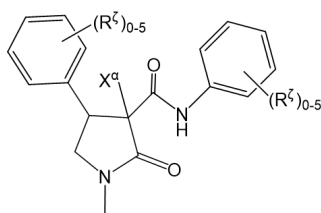
Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ ,

$R^b = R^\lambda$ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ ,

X^a es $N^+(O^-)(G^a)_2$,

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^ζ , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C13

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-NH-$,

na es 1,

A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

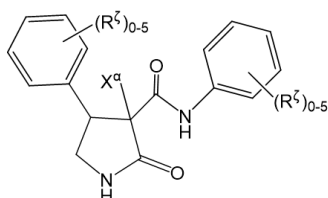
Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^ζ ,

$R^{\beta} = R^{\lambda}$ es un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

X^{α} es SPh, SePh, SG^{α} , SeG^{α} , $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$

G^{α} es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C14

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^{α} es $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} es $-NH-$,

$n\alpha$ es 2,

A^{β} es CH_2 ,

Q^{α} es O,

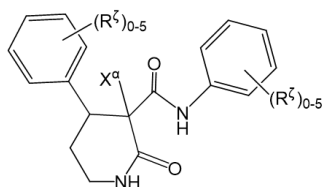
Q^{β} es NH,

R^{μ} es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

$R^{\beta} = R^{\lambda}$ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{ζ}

X^{α} es SPh, SePh, SG^{α} , SeG^{α} , $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$

G^{α} es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C15

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-N(Me)-$,

na es 2,

A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

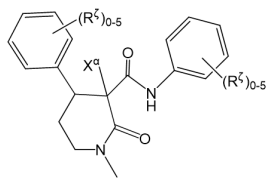
Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

$R^b = R^{\lambda}$ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{ζ} ,

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a , $N^+(O^-)(G^a)_2$,

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



en donde, R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C16

El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones C1-C15 y p. ej., sales, etc. del mismo en donde,

X^a es SPh, y en donde,

R^a , R^b , A^a , A^b , na , y Q^a tienen el mismo significado que en la Realización A2.

Realización C16a

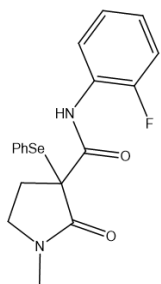
El compuesto de una cualquiera de las Realizaciones C1-C15 y p. ej., sales, etc. del mismo, en donde,

X^a es $N(Me)_2$, y en donde,

R^a , R^b , A^a , A^b , $n\alpha$, y Q^a tienen el mismo significado que en la Realización A2.

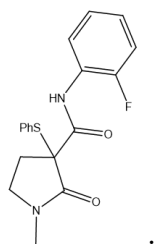
Realización C16b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



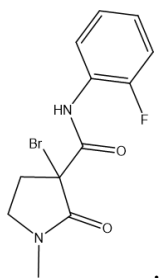
Realización C16c

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



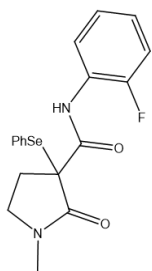
Realización C16d

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



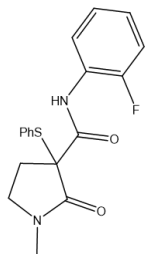
Realización C16e

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



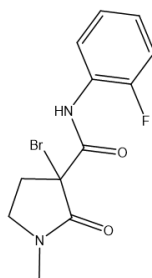
Realización C16f

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



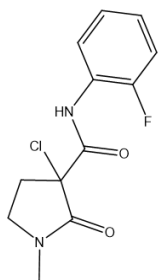
Realización C16g

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la estructura,



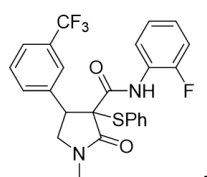
Realización C16h

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



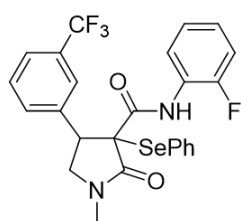
Realización C17a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



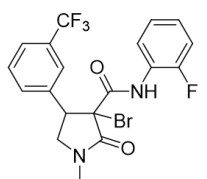
Realización C17b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



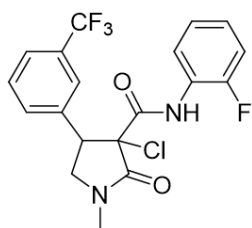
Realización C17c

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



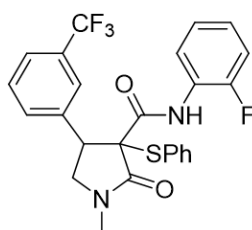
Realización C17d

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



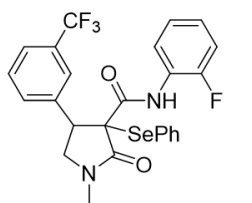
Realización C17f

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



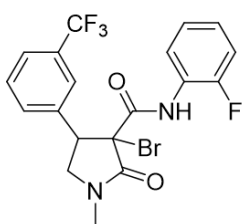
Realización C17g

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



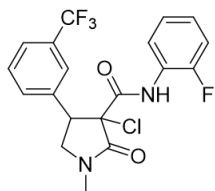
Realización C17h

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



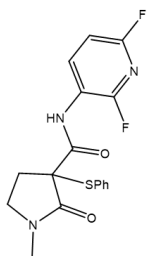
Realización C17i

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o compuesto marcador de la siguiente estructura,



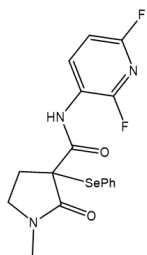
Realización C18a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



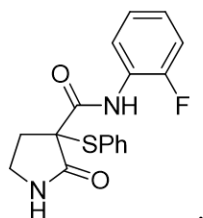
Realización C18b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



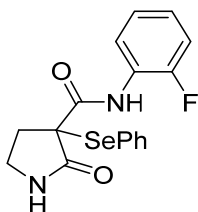
Realización C19a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



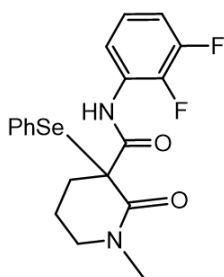
Realización C19b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



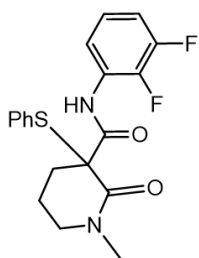
Realización C20a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



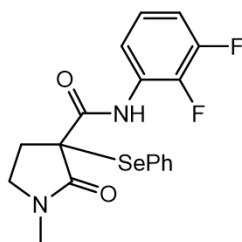
Realización C20b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



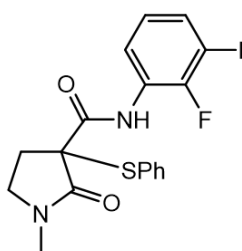
Realización C21a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



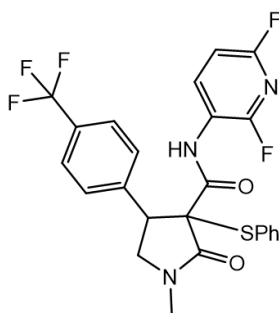
Realización C21b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



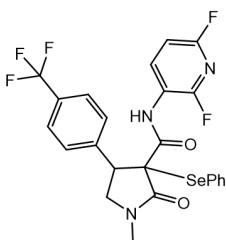
Realización C22a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



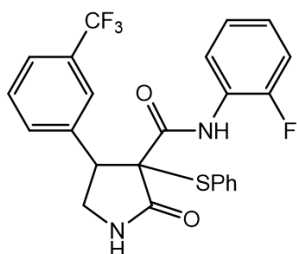
Realización C22b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



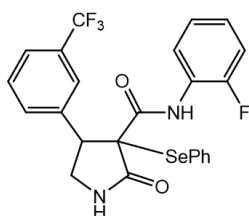
Realización C23a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



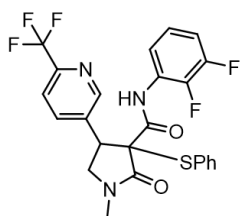
Realización C23b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



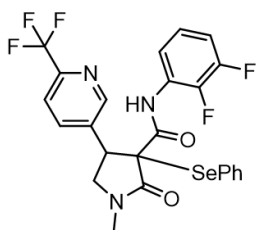
Realización C24a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



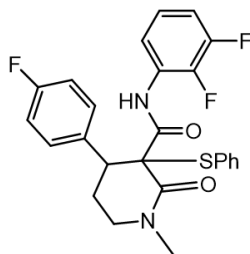
Realización C24b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



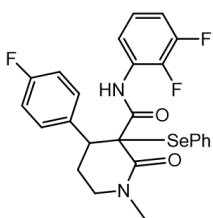
Realización C25a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



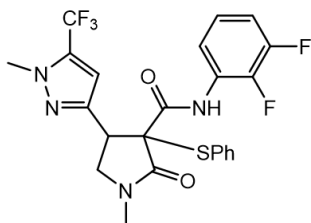
Realización C25b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



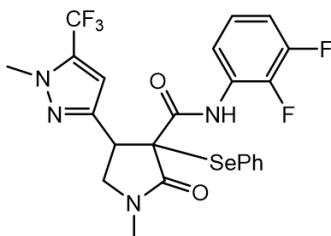
Realización C26a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



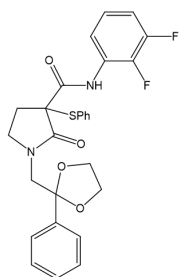
Realización C26b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



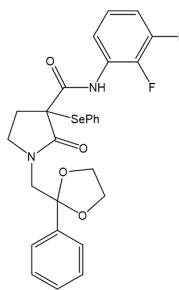
Realización C27a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



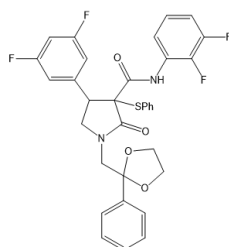
Realización C27b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



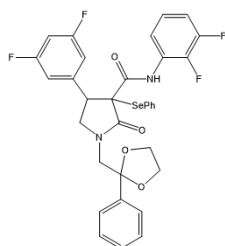
Realización C28a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



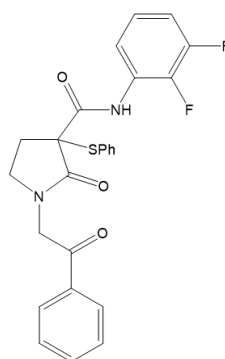
Realización C28b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



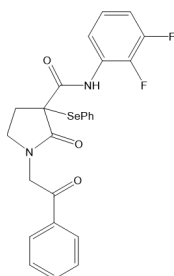
Realización C29a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



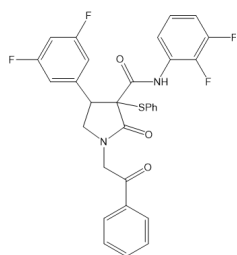
Realización C29b

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



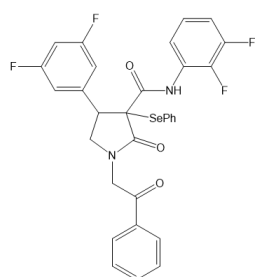
Realización C30a

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



Realización **C30b**

Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



Realización **C31a**

El compuesto de la Realización **C2** y p. ej., sus sales en donde,

R^u es -C(O)NHR^u

A^a es -N(R^π)-

n^a es 1

A^β es CH₂

Q^a es O

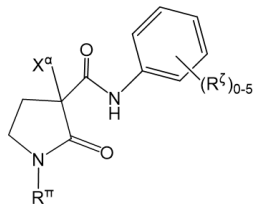
Q^β es NH

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de **R^ζ**

R^β es H

X^a es SPh, SePh, SG^a, SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y en donde,

R^π y **R^ζ**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización C31b

El compuesto de la Realización **C2** y p. ej., sus sales en donde,

R^a es -C(O)NHR^μ

A^a es -N(R^π)-

n^a es 1

A^β es CH₂

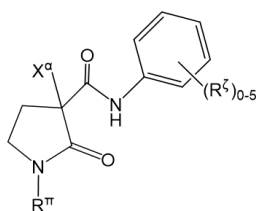
Q^a es O

Q^β es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de **R^ζ**

R^β es H

X^a es halógeno



, y

en donde,

R^π y **R^ζ**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización C32a

El compuesto de la Realización **C2** y p. ej., sus sales en donde,

R^a es -C(O)NHR^μ

A^a es -NH-

na es 1

A^β es CH₂

Q^α es O

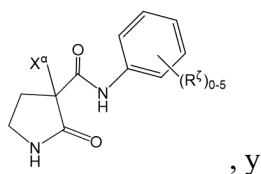
Q^β es NH

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de **R^ζ**

R^β es H

X^α es SPh, SePh, **SG^α**, **SeG^α**

G^α es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y

en donde,

R^ζ, tiene el mismo significado que el definido en la Realización **A2**.

Realización **C32b**

El compuesto de la Realización **C2** y p. ej., sus sales en donde,

R^α es -C(O)NHR^μ,

A^α es -NH-,

na es 1,

A^β es CH₂,

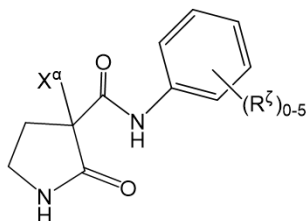
Q^α es O,

Q^β es NH,

R^μ es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de **R^ζ**,

R^β es H,

X^a es halógeno,



, y en donde,

R^z , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C33

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$,

A^a es $-NH-$,

n^a es 2,

A^b es CH_2 ,

Q^a es O,

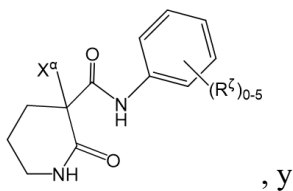
Q^b es NH,

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^z

R^b es H

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,



, y

en donde,

R^z , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C34

El compuesto de la Realización C2 y p. ej., sus sales en donde,

R^a es $-C(O)NHR^u$

A^a es -N(Me)-

na es 2

A^b es CH_2

Q^a es O

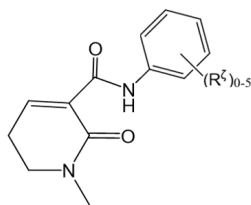
Q^b es NH

R^u es anillo de fenilo, no sustituido o sustituido con hasta 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^z

R^b es H

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo,

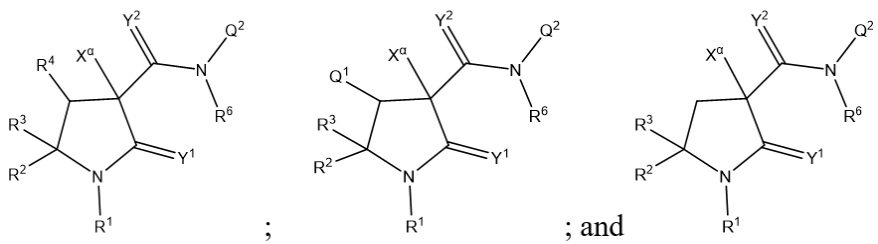


, y en donde,

R^z , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización C35a

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



en donde Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , Y^1 e Y^2 , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto extraído de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289 línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A35a.

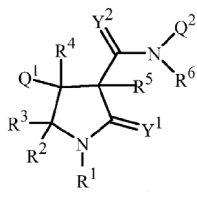
En donde

$X^a = \text{SPh}, \text{SePh}, \text{SG}^a, \text{SeG}^a$

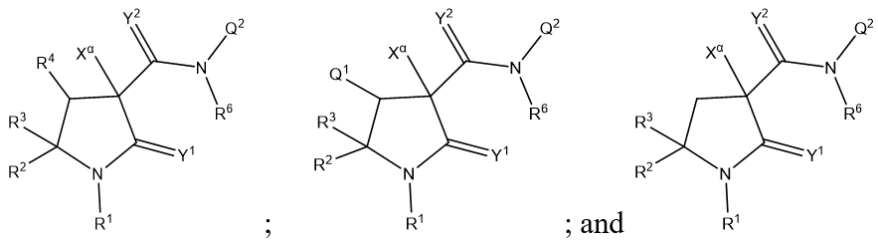
$G^a =$ alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C35b

Un Compuesto Objetivo Saturado que tiene la siguiente estructura,



en combinación con al menos un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas:



en donde $Q^1, Q^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, Y^1$ e Y^2 , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2014/068073 publicada como WO 2015/084796. El texto extraído de la reivindicación 1 en la página 286, línea 6 hasta la página 289 línea 23 de WO 2015/084796 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A35a**

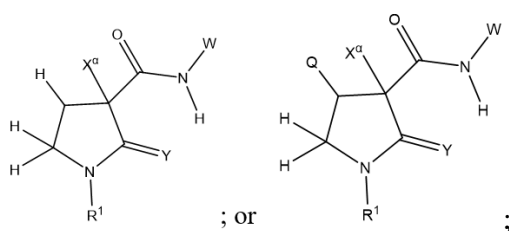
Y en donde

$X^a = \text{SPh}, \text{SePh}, \text{SG}^a, \text{SeG}^a$

$G^a =$ alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C36a

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



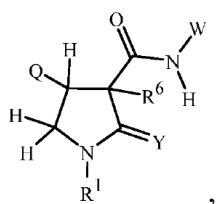
en donde Q, R¹, Y y W tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2020/034232, publicado como WO2020/242946. El texto de la reivindicación 1 en la página 87, línea 3 hasta la página 88 línea 6 de WO2020/242946 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A36a**, y en donde,

X^a = SPh, SePh, SG^a, SeG^a, y

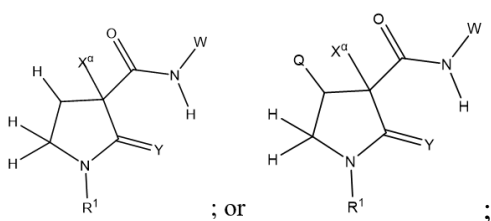
G^a = alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización **C36b**

Un Compuesto Objetivo Saturado que tiene la estructura,



en combinación con al menos un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



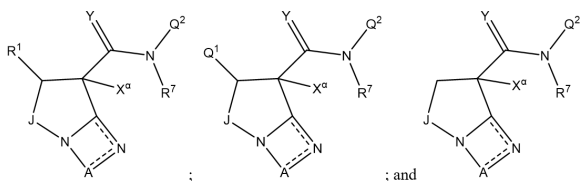
en donde Q, R¹, R⁶, Y y W, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2020/034232, publicada como WO 2020/242946. El texto de la reivindicación 1 en la página 87, línea 3 hasta la página 88 línea 6 de WO2020/242946 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de la presente realización. El texto se reproduce en la Realización **A36a**, y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a, SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C37a

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



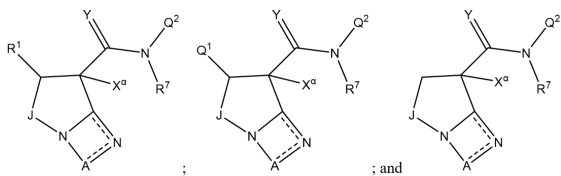
En donde Q¹, Q², R¹, R², R⁷, Y, A y J, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO 2016/182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO 2016/182780 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A37a, y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a, SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C37b

Un compuesto para uso como un pesticida, preferentemente, un intermedio de proceso sintético de herbicida y/o marcador que tiene una cualquiera de las siguientes estructuras,



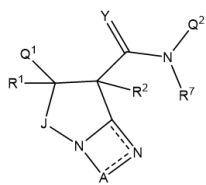
En donde Q¹, Q², R¹, R², R⁷, Y, A y J, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO 2016/182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO 2016/182780 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A37a, y en donde

X^a es SPh, SePh, SG^a, SeG^a

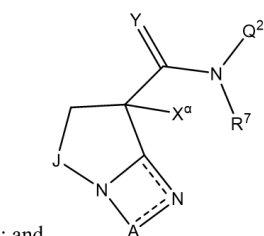
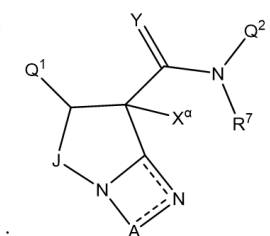
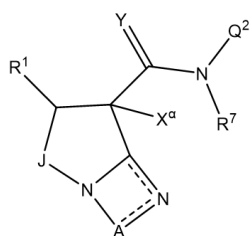
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C37c

Un Compuesto Objetivo Saturado que tiene la siguiente estructura,



en combinación con al menos un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



;

; and

; y en donde

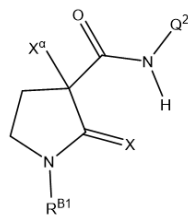
Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , R^7 , Y , A y J tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2016/030450, publicada como WO 2016/182780. El texto de la reivindicación 1 en la página 101, línea 3 hasta la página 106 línea 28 de WO 2016/182780 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A37a, y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a ,

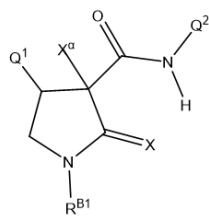
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C38

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



; and



;

en donde Q^1 , Q^2 , R^{B1} , y X tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2020/052780 publicada como WO 2020/161147. El texto de la reivindicación 1 en la página 74, línea 10 hasta la página 75 línea 10 de WO 2020/161147 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A38,

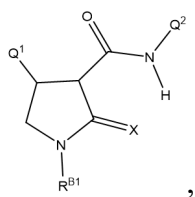
y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

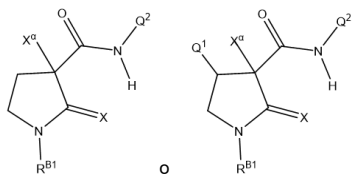
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C38a

Un Compuesto Objetivo Saturado de la siguiente fórmula como se define en la reivindicación 1 (B) de PCT/EP2020/052780 publicada como WO 2020/161147,



en combinación con al menos un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes



estructuras, o ,

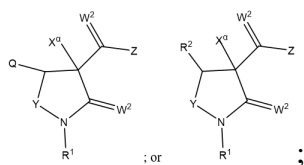
en donde Q^1 , Q^2 , R^{B1} , y X , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2020/052780 publicada como WO 2020/161147. El texto de la reivindicación 1 en la página 74, línea 10 hasta la página 75 línea 10 de WO 2020/161147 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A38, y en donde

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a ,

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C39

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



en donde Q, W², R¹, Y y Z, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/069001 publicado como WO2019/025156. El texto en idioma alemán de la reivindicación 1 en la página 109, línea 3 hasta la página 112 línea 6 de WO2019025156 es específicamente incorporado por referencia solo con el fin de definir las estructuras de esta realización.

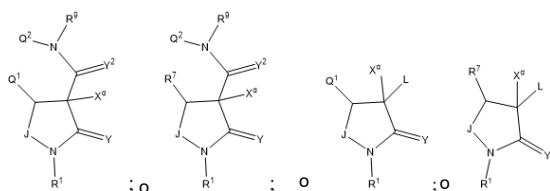
Y en donde

X^a es SPh, SePh, **SG^a**, **SeG^a**

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C40

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



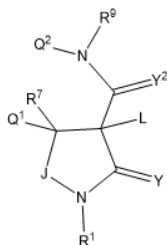
en donde Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁹, J, L, Y e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647. El texto de la reivindicación 1 en la página 84, línea 5 hasta la página 89 línea 27 de WO 2018/222647 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización **A41**, y en donde,

X^a es SPh, SePh, **SG^a**, **SeG^a**;

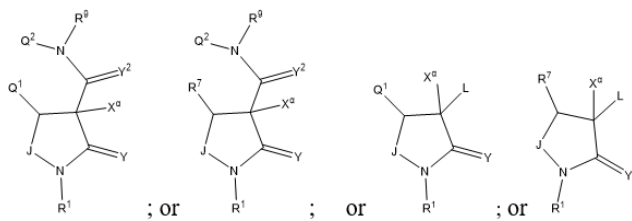
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C41

Un **Objetivo Saturado** de la siguiente fórmula, N-óxidos, y sus sales como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647,



, en combinación con al menos un compuesto cada uno de los cuales está definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



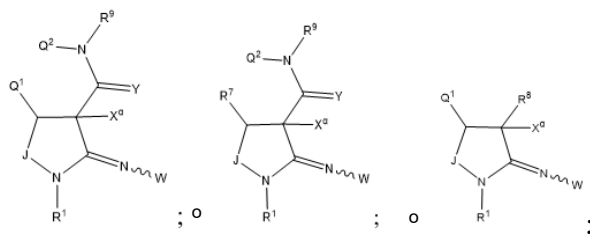
Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁹, J, L, Y e Y², etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035017 publicada como WO 2018/222647, el texto de la reivindicación 1 en la página 84, línea 5 hasta la página 89 línea 27 de WO 2018/222647 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A41, y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a, SeG^a;

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C42

Un compuesto definido por una cualquiera de las siguientes fórmulas,



en donde Q¹, Q², R¹, R⁷, R⁸, R⁹, J, Y y W, etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicado como WO2018/222646. El texto de la reivindicación 1 en la

página 82, línea 6 hasta la página 86 línea 21 de WO2018/222646 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización

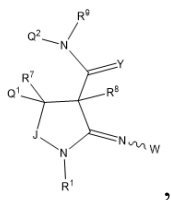
Y en donde

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

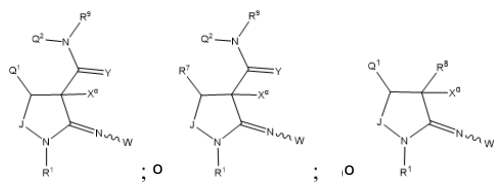
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo

Realización C42a

Un Objetivo Saturado, N-óxidos, sus sales y estereoisómeros, en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicada como WO 2018/222646, que tiene la siguiente fórmula,



en combinación con al menos un compuesto cada uno definido por una cualquiera de las siguientes estructuras,



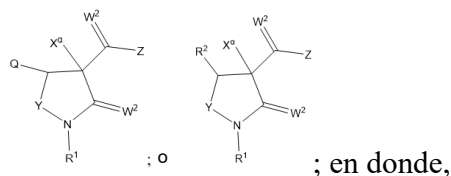
Q^1 , Q^2 , R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , J , Y y W , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/US2018/035015 publicada como WO 2018/222646. El texto de la reivindicación 1 en la página 82, línea 6 hasta la página 86 línea 21 de WO2018/222646 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización. El texto se reproduce en la Realización A42, y en donde,

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo.

Realización C43

Un compuesto definido por cualquiera de las fórmulas,



; en donde,

Q, W^2, R^1, R^2, Y y Z , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicado como WO2018/184890. El texto de la reivindicación 1 en la página 133, línea 9 hasta la página 136 línea 4 de WO2018184890 es específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización.

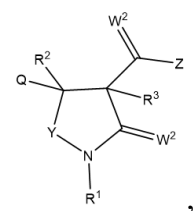
Y en donde

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

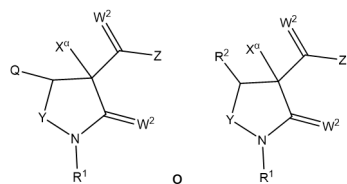
G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo

Realización C43a

Un Objetivo Saturado y sus sales en donde el Objetivo Saturado y sus sales en donde el Objetivo Saturado es un compuesto como se define en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicado como WO2018/184890 formula,



en combinación con al menos un compuesto definido por una cualquiera de la siguiente estructuras,



, en donde,

Q, W^2, R^1, R^2, Y y Z , etc. tienen los significados definidos en la Reivindicación 1 de PCT/EP2018/057628 publicada como WO 2018/184890. El texto en idioma alemán de la reivindicación 1 en la página 133, línea 9 hasta la página 136 línea 4 de WO 2018/184890 es

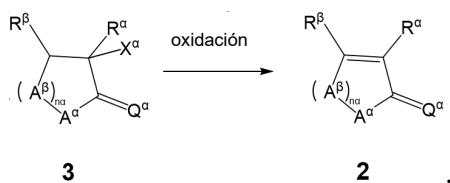
específicamente incorporado por referencia únicamente a los fines de definir las estructuras de esta realización, y en donde

X^a es SPh, SePh, SG^a , SeG^a

G^a es alquilo, haloalquilo, fenilo, fenilo sustituido con 0-5 grupos cada uno seleccionado de halógeno; alquilo; y grupos haloalquilo

Realización D1a

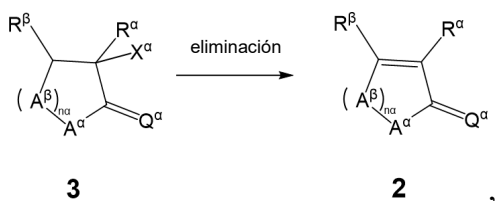
El proceso descrito arriba de manera general para preparar un Precursor Insaturado de fórmula **2** a partir de un compuesto de fórmula **3**



que comprende la oxidación del compuesto correspondiente de fórmula **3** utilizando un Oxidante tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en donde cada uno de X^a , R^a , R^b , A^a , A^b , na , y Q^a , tienen el mismo significado que en la realización **C1a**. este proceso se prefiere cuando X^a es tioéter o selenoéter.

Realización D1b

El proceso descrito arriba de manera general para preparar un Precursor Insaturado de fórmula **2** a partir de un compuesto de fórmula **3**



que comprende una reacción de eliminación utilizando un activador tal como una base o un ácido de Lewis, en donde cada uno de X^a , R^a , R^b , A^a , A^b , na , y Q^a , tienen el mismo significado que en la realización **C1a**.

Realización D2a

El proceso de la Realización **D1a** que comprende disolver un compuesto de fórmula **3** en solvente adecuado p. ej., ácido acético, agitar (p. ej., agitación, etc.) por un periodo de tiempo ejemplificado

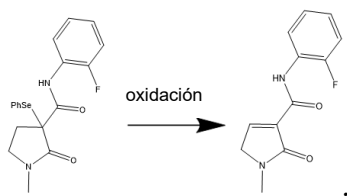
por aproximadamente 20 minutos, agregando de a porciones un Oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2), a temperatura adecuada. Luego, agitar la masa de reacción sustancialmente a la misma temperatura durante algún tiempo p. ej., aproximadamente 2 horas. la masa de reacción puede enfriarse p. ej., en una solución acuosa de NaHCO_3 , y extraerse con solvente adecuado, normalmente dos veces. La capa orgánica combinada puede concentrarse para obtener el correspondiente Precursor Insaturado de fórmula **2**.

Realización D2b

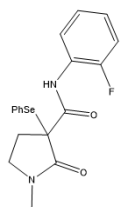
El proceso de la Realización **D1a** que comprende disolver un compuesto de fórmula **3** en solvente adecuado p. ej., clorobenceno, agitar (p. ej., mediante agitación, etc.) por un tiempo ejemplificado por aproximadamente 20 minutos, agregando de a porciones un Activator ejemplificado por Base o ácido de Lewis a temperatura adecuada. Luego, agitar la masa de reacción sustancialmente a la misma temperatura durante algún tiempo p. ej., aproximadamente 2 horas. La masa de reacción puede enfriarse p. ej., en una solución de NH_4Cl , y extraerse con solvente adecuado normalmente dos veces. La capa orgánica combinada puede concentrarse para obtener el correspondiente Precursor Insaturado de fórmula **2**.

Realización D3a

Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



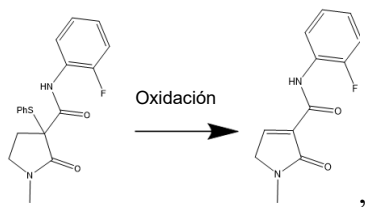
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



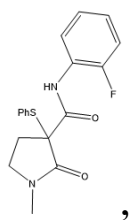
, utilizando oxidante, ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto de Precursor Insaturado.

Realización D3b

Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



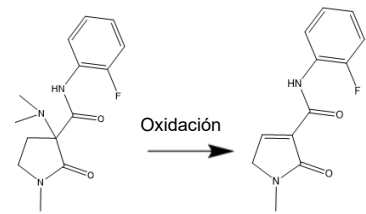
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



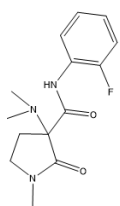
utilizando oxidante, ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente Precursor Insaturado.

Realización D3c

Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



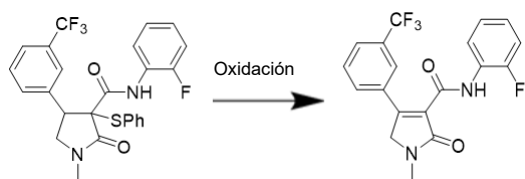
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



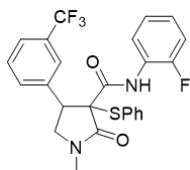
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D4a

Un proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



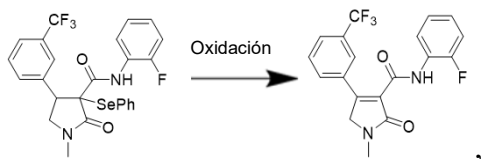
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



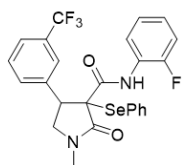
utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D4b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



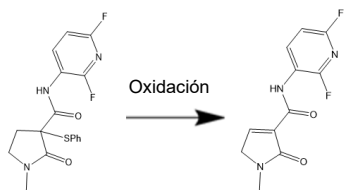
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



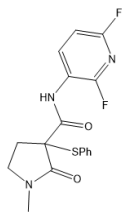
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D5a

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



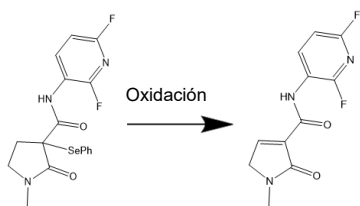
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



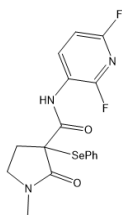
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D5b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



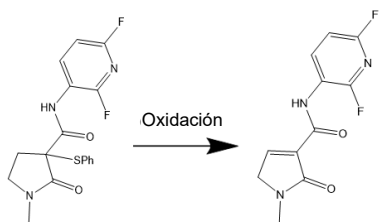
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



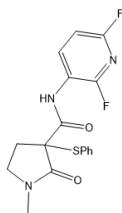
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2). para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D6a

El proceso ejemplificado por el esquema,



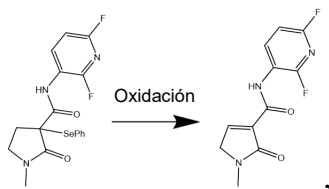
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



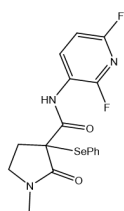
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D6b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



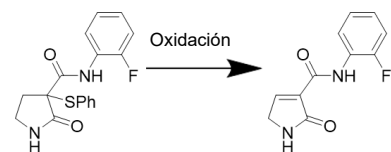
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



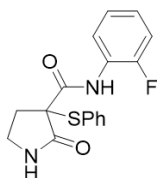
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D7a

El proceso ejemplificado por el esquema,



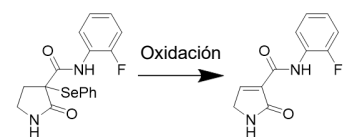
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



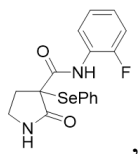
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D7b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



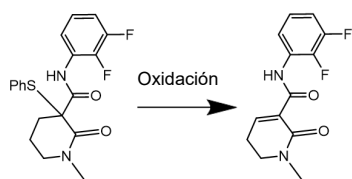
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



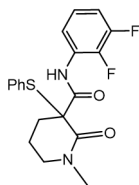
utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D8a

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



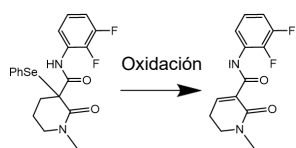
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



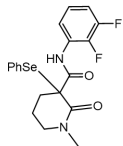
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D8b

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



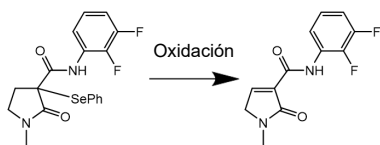
, que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



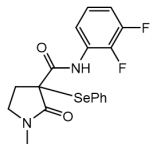
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D9a

El proceso ejemplificado por el siguiente esquema,



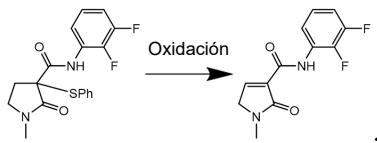
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



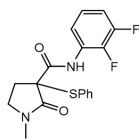
utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización D9b

El proceso ejemplificado por el esquema,



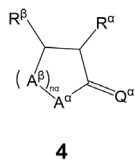
que comprende oxidación del compuesto de la siguiente fórmula,



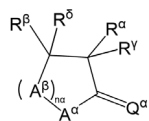
, utilizando oxidante ejemplificado por ácido meta-cloroperoxi benzoico (mCPBA), o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para obtener el correspondiente compuesto Precursor Insaturado.

Realización E1

Un compuesto de fórmula 4 y p. ej., sales, etc. del mismo,



for use como un intermedio en el método de preparación de un correspondiente Objetivo Saturado de fórmula 1,



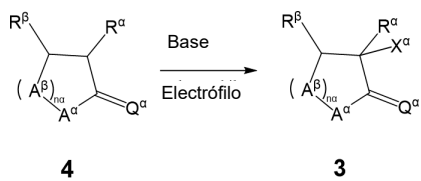
1, en donde, R^a , R^b , A^a , A^b , na y Q^a tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**, y R^b y R^y tienen los mismos significados definidos en la Realización **B1**.

Realización E2

Un Compuesto Objetivo Saturado en combinación con el compuesto intermedio de fórmula **4** como se define en la realización **E1** por medio del cual fue producido, como una impureza.

Realización F1a

El proceso arriba descrito de manera general, para preparar un compuesto de fórmula **3** a partir de un compuesto de fórmula **4**,

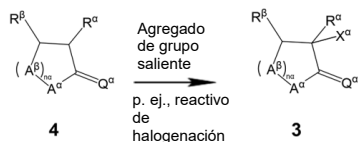


que comprende la adición de un grupo “saliente” X^a mediante la utilización de Base y Electrófilo, en donde cada uno de X^a , R^a , R^b , A^a , A^b , na , y Q^a , tienen el mismo significado que en la realización **C1a**.

Este proceso se prefiere cuando R^b es H.

Realización F1b

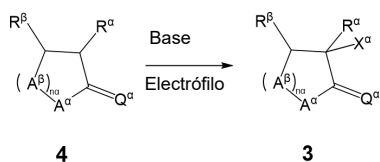
El proceso descrito arriba de manera general, para preparar un compuesto de fórmula **3** a partir de un compuesto de fórmula **4**,



que comprende la adición de un grupo saliente X^a mediante el uso de una fuente de grupo saliente tal como reactivo de halogenación, en donde cada uno de X^a , R^a , R^b , A^a , A^b , na , y Q^a , tienen el mismo significado que en la realización **C1a**.

Realización F1c

El proceso descrito arriba de manera general, para preparar un compuesto de fórmula **3** a partir de un compuesto de fórmula **4**



, que comprende la adición de un grupo X^a , mediante utilización de Base y Electrófilo, en donde cada uno de X^a , R^a , R^β , A^a , A^β , n^a , y Q^a , tienen el mismo significado que en la realización **C1b**. este proceso se prefiere cuando R^β es H.

Realización F2a

El proceso de la Realización **F1a** que comprende disolver un compuesto de fórmula **4** en solvente adecuado con Base tal como Hidruro de sodio a una temperatura especificada, normalmente mediante enfriado, agitar (p. ej., agitación, etc.), por un tiempo ejemplificado por aproximadamente 20 minutos, agregar Electrófilo ejemplificado por cualquiera de disulfuro de difenilo; hipoclorito de fenilo; hipobromoselenito de fenilo, disuelto en solvente adecuado sustancialmente a la misma temperatura, agitar la masa de reacción a sustancialmente la misma temperatura por cierto tiempo. La masa de reacción puede enfriarse p. ej., en solución de NH_4Cl y extraerse con solvente adecuado normalmente dos o más veces, la capa orgánica combinada puede lavarse y secarse sobre Na_2SO_4 y concentrarse para obtener el correspondiente compuesto de fórmula **3**. Este proceso se prefiere cuando R^β es H.

Realización F2b

El proceso de la Realización **F1b** que comprende disolver un compuesto de fórmula **4** en solvente adecuado junto con una fuente de grupo saliente ejemplificado por un reactivo de halogenación (p. ej., Fuente de bromo), a una temperatura específica, opcionalmente agregar una Base y/o catalizador, (componente catalítico que comprende uno o más de catalizador; pre-catalizador; co-catalizador). Agitar la masa de reacción (p. ej., agitación, etc.), a sustancialmente la misma temperatura por cierto tiempo ejemplificado por aproximadamente 2 horas, enfriar la masa de la reacción y extraer con un solvente adecuado. Preferentemente la masa se vuelve a lavar y/o las capas orgánicas combinadas se lavan, opcionalmente se secan, p. ej., sobre Na_2SO_4 y se concentran para obtener el correspondiente compuesto de fórmula **3**.

Realización F3

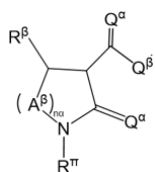
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **F2a** o **F2b**, que comprende además un paso de purificar el compuesto de formula 3 obtenido a partir del proceso.

Realización F4

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **F1-F3** que emplea cualquiera de disulfuro de difenilo, y hipoclorotioito de fenilo como electrófilo.

Realización G1

Un marcador de Almacenamiento que tiene la siguiente estructura, y p. ej., sus sales,

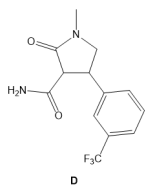


en donde,

R^β, **Q^α**, **Q^β** y **R^π**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**

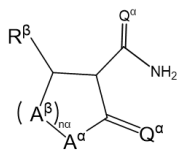
Realización G2

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de fórmula **D**, que puede obtenerse por exposición de tetflupirolimet a la luz solar



Realización DD1

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,

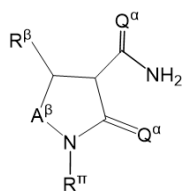


, en donde,

R^β, **Q^α**, **A^β**, **A^α** y **nα**, tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización DD2

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,

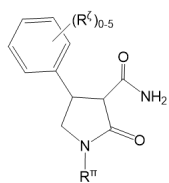


, en donde,

R^β , Q^α , A^β y R^π , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización DD3

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,

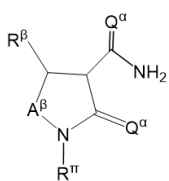


, en donde,

R^π y R^ζ , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización DD4

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,

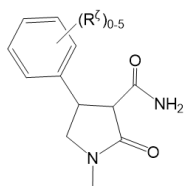


, en donde,

R^β , Q^α , A^β y R^π , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización DD5

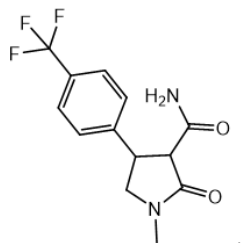
Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



en donde, cada uno de R^ζ , tiene los mismos significados definidos en la realización A2.

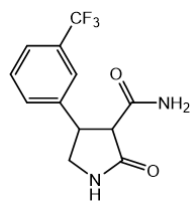
Realización DD6

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



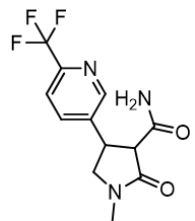
Realización DD7

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



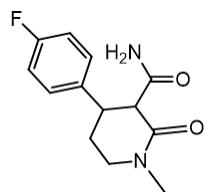
Realización DD8

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



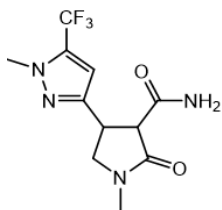
Realización DD9

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



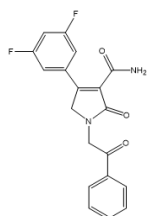
Realización DD10

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



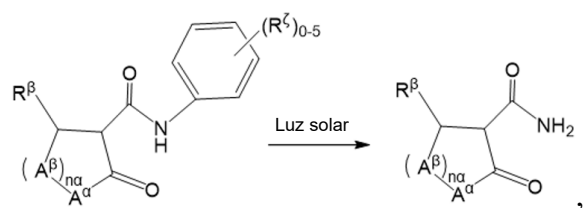
Realización DD11

Un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



Realización H1

Un proceso para preparar un Compuesto Marcador de Almacenamiento a partir de un correspondiente Compuesto Objetivo Saturado, en el siguiente esquema general, en donde el Objetivo Saturado se expone a la luz solar durante el tiempo suficiente para la formación de cantidades detectables de los correspondientes Marcador de Almacenamiento al medirse por un método analítico ejemplificado por HPLC y particularmente por HPLC-MS.

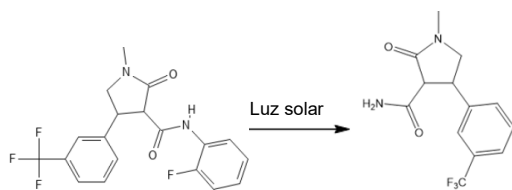


en donde,

R^β , A^β , A^α , R^ζ y na , tienen los mismos significados definidos en la Realización A2.

Realización H2

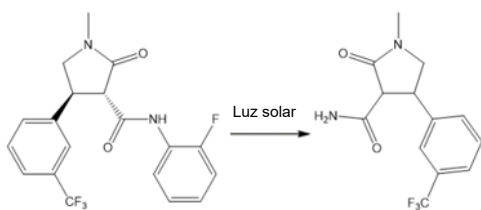
Un proceso para preparar un Compuesto Marcador de Almacenamiento a partir de un correspondiente Compuesto Objetivo Saturado, en el siguiente esquema general,



, que comprende exponer una composición, tal como una solución, del Objetivo Saturado a luz solar durante el tiempo suficiente para la formación de cantidades detectables del correspondiente Marcador de Almacenamiento en la composición, y en particular, cantidades por encima del límite de cuantificación, utilizando técnicas analíticas ejemplificadas por HPLC-MS.

Realización H2a

Un proceso para preparar el correspondiente Compuesto Marcador de Almacenamiento a partir de un Compuesto Objetivo Saturado que es (3S,4S)-2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida, en el siguiente esquema,



, que comprende exponer una composición, tal como una solución, del (3S,4S)-2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida a luz solar durante el tiempo suficiente para la formación de cantidades detectables del correspondiente Marcador de Almacenamiento en la composición, y particularmente, cantidades por encima del límite de cuantificación, utilizando técnicas analíticas ejemplificadas por HPLC-MS.

Realización H3

El proceso una cualquiera de las Realizaciones H2, o **H2a**, en donde la composición comprende una solución, especialmente una solución acuosa, que se mantiene en un nivel predefinido de acidez/basicidad, preferentemente, de pH, mediante un método ejemplificado por inclusión de un tampón adecuado en la solución acuosa preferida.

Realización H4

El proceso de la Realización **H3**, en donde la solución del Objetivo Saturado se mantiene a un nivel de Acidez/Basicidad ejemplificado por una solución acuosa de Objetivo Saturado que tiene un pH

seleccionado de aproximadamente 4 ± 1 ; 7 ± 1 ; y 10 ± 1 , mediante la inclusión de concentraciones efectivas de tampones adecuados en la solución preferentemente acuosa.

Realización H5

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **H2**; **H2a**; **H3**; y **H4**, en donde la tasa en la cual el correspondiente Marcador de Almacenamiento se forma a partir de un compuesto Objetivo Saturado por exposición a la luz solar, está mediado además por la selección de la Acidez/Basicidad de la composición que comprende el Objetivo Saturado.

Realización H6

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones **H3**, **H4** y **H5**, en donde la composición es una solución acuosa, y en donde la tasa en la cual el correspondiente Marcador de Almacenamiento se forma a partir del Objetivo Saturado por exposición a la luz solar, es mediada por la selección del pH de la solución acuosa del Objetivo Saturado.

Realización H7

Un proceso para minimizar la tasa de conversión de 2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida en una composición del mismo, al correspondiente Marcador de Almacenamiento, que comprende minimizar y/o evitar la exposición a luz solar de dicha composición y/o mitigar el efecto convertidor de dicha exposición a la luz solar.

Realización H8

Un proceso para minimizar la tasa de conversión de Tetflupirolimet en una composición del mismo al correspondiente Marcador de Almacenamiento, que comprende minimizar el tiempo y el alcance con el cual dicha composición se expone a luz solar y/o mitigar el efecto convertidor de dicha exposición a la luz solar.

Realización H9

Un proceso para minimizar la tasa de conversión de Tetflupirolimet en una composición del mismo, al correspondiente Marcador de Almacenamiento, que comprende incluir en dicha composición, al

menos uno de, ingrediente; excipiente; adyuvante; portador; o cualquier aditivo que pueda mitigar el efecto convertidor de dicha exposición a la luz solar, o reducir la tasa a la que se produciría dicha conversión en la exposición a luz solar en ausencia de dicho ingrediente, excipiente, adyuvante, portador o aditivo.

Realización H10

Un proceso para minimizar la tasa de conversión de Tetflupirolimet en un producto que comprende una composición de Tetflupirolimet, incluyendo soluciones del mismo, al correspondiente Marcador de Almacenamiento, durante la fabricación, embalaje, etiquetado, transporte y almacenamiento de dicho producto, que comprende mitigar o superar los efectos de la exposición a luz solar de dicho producto, al incluir dicha composición dentro de envases y/o recipientes resistentes a la luz, preferiblemente sustancialmente opacos (p. ej., un sistema de cierre de recipiente), que protege el contenido de los efectos de conversión de la luz solar en virtud de las propiedades específicas del material del que está compuesto, incluido cualquier revestimiento que se le aplique, incluidos los recipientes transparentes, incoloros o translúcidos resistentes a la luz mediante una cubierta resistente a la luz u opaca o mediante el uso de embalajes secundarios, o dentro de recipientes de color ámbar, donde la resistencia a la luz y la opacidad se relacionan con las longitudes de onda de la luz que median la conversión de Tetflupirolimet al correspondiente Marcador de Almacenamiento.

Realización H11

El proceso y/o composition de una cualquiera de las Realizaciones H1 a H10 en donde el Compuesto Objetivo Saturado, preferentemente, Tetflupirolimet, está en una composición líquida, solución, emulsión o suspensión.

Realización H12

Un proceso para minimizar la tasa a la cual una solución acuosa de Tetflupirolimet se convierte al correspondiente Compuesto Marcador de Almacenamiento cuando dicha solución se expone a la luz solar, que comprende mantener el pH de dicha solución acuosa a un rango de entre aproximadamente 6 a aproximadamente 8 y preferentemente aproximadamente 7.

Realización H13

Un proceso para determinar el período de tiempo que una composición almacenada que comprende un Compuesto Objetivo Saturado, especialmente, una composición de tetflupirolimet, se expuso a la luz solar mientras está en almacenamiento, dicho proceso comprende medir y cuantificar el contenido relativo del correspondiente Compuesto Marcador de Almacenamiento en comparación al contenido del Objetivo Saturado en la composición, y evaluar el periodo de exposición a la luz solar por referencia a una tasa de conversión de calibración estándar en una o más composiciones de referencia que comprende el Compuesto Objetivo Saturado.

Realización H14

El proceso de la Realización H13 en donde dicha medida y cuantificación de dicho contenido relativo es mediante un método ejemplificado por calcular la relación de las áreas respectivas bajo los picos de caracterización resueltos de cada compuesto en una muestra de prueba por análisis de HPLC apropiado.

Realización H15

El proceso de una cualquiera de las Realizaciones H13 y H14, en donde dicha tasa de calibración estándar se determina para una composición de referencia con la misma Acidez/Basicidad que la composición de ensayo almacenada.

Realización H16

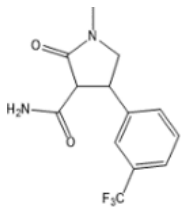
El proceso de una cualquiera de las Realizaciones H13, H14 y H15, en donde dicha tasa de calibración estándar se determina para una composición de referencia empaquetada en el mismo sistema de recipiente que la composición de ensayo almacenada.

Realización I1

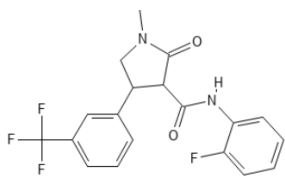
Una composición empaquetada almacenada que comprende una combinación de cantidades detectables de un Compuesto Marcador de Almacenamiento y un correspondiente Compuesto Objetivo Saturado a partir del cual fue convertido, mediante un proceso ejemplificado por el proceso de la Realización H2.

Realización I2

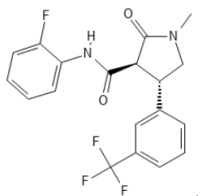
La composición empaquetada almacenada de la Realización **I1** que comprende cantidades detectables, preferiblemente mensurables de un compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



, incluyendo cualquier isómero o enantiómero del mismo, en combinación con un Compuesto Objetivo Saturado de la siguiente fórmula,



, incluyendo cualquier isómero o enantiómero del mismo, especialmente ejemplificado por (3S,4S)-2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida, de la siguiente fórmula,



Realización I3

La composición empaquetada almacenada de una cualquiera de la Realización **I1** y **I2**, en donde la composición comprende una solución, especialmente una solución acuosa, del Objetivo Saturado que se mantiene en un nivel predefinido de acidez/basicidad, preferentemente pH, por un método ejemplificado por inclusión de un sistema tampón adecuado en la solución preferentemente acuosa.

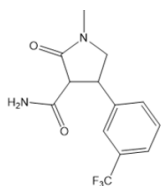
Realización I4

La composición empaquetada almacenada de la Realización **I3**, en donde la solución del Objetivo Saturado se mantiene a un nivel de Acidez/Basicidad ejemplificado por una solución acuosa del Objetivo Saturado que tiene un pH seleccionado de aproximadamente 4 ± 1 ; aproximadamente 7 ± 1 ; y

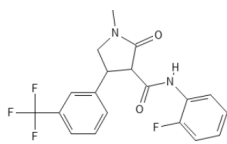
aproximadamente 10 ± 1 mantenido, por inclusión de tampones adecuados en la solución preferentemente acuosa a concentraciones eficaces para mantener dicho nivel de Acidez/Basicidad.

Realización I5

La composición envasada almacenada de una cualquiera de las Realizaciones **I1** - **I4**, en donde la tasa a la cual el Compuesto Marcador de Almacenamiento, especialmente el compuesto de la siguiente fórmula,



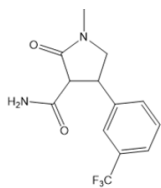
se formó a partir del correspondiente Objetivo Saturado, especialmente a partir del compuesto de la siguiente fórmula,



, por exposición a la luz solar en almacenamiento, estuvo mediada además por la selección de la Acidez/Basicidad de la composición de dicho Objetivo Saturado durante el periodo de almacenamiento.

Realización I6

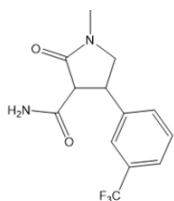
Una composición de base acuosa envasada de Tetflupirolimet caracterizada por que la tasa a la cual el Tetflupirolimet se convierte a un correspondiente Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



, incluyendo cualquier isómero, enantiómero o mezcla de los mismos, cuando la composición se expone a la luz solar durante el almacenamiento se minimiza, en donde dicha composición se adapta para mantener el pH durante el almacenamiento, a un rango de entre aproximadamente 6 a aproximadamente 8 y preferentemente aproximadamente 7, por inclusión de un ingrediente, excipiente u otro componente, ejemplificado por un tampón o sistema tampón en la composición.

Realización I7

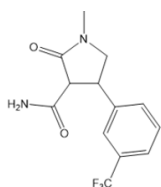
Un producto agrícola que comprende una composición de una 2'-fluoro-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-carboxanilida especialmente, tetflupirolimet, caracterizado por que la tasa en la cual la conversión al correspondiente Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



, incluyendo cualquier isómero, enantiómero o mezcla de los mismos, ocurre durante el almacenamiento, es minimizada, en donde dicho producto se adapta para limitar, reducir o minimizar el tiempo y el alcance o para evitar sustancialmente la exposición a luz solar de dicha composición dentro de dicho producto durante el almacenamiento, en donde se compara dicha minimización con un producto agrícola de Tetflupirolimet sin dicha adaptación.

Realización I8

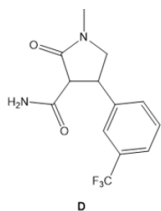
Un producto agrícola que comprende una composición de tetflupirolimet protegido en un grado detectable contra la conversión mediada por la luz solar en el correspondiente Compuesto Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



, durante la fabricación, embalaje, etiquetado, transporte, o almacenamiento, de dicha composición, caracterizado porque el producto comprende dicha composición contenido dentro de y/o protegido por un embalaje sustancialmente opaco, preferiblemente resistente a la luz y/o un sistema de cierre de recipiente que protege el contenido de los efectos de la luz solar en virtud de las propiedades específicas del material del que está compuesto, incluido cualquier recubrimiento que se le aplique, incluidos los recipientes transparentes e incoloros o translúcidos resistentes a la luz mediante una cubierta opaca o mediante el uso de envases secundarios, o dentro de envases de color ámbar.

Realización I9

Una composición de tetflupirolimet caracterizada por una tasa minimizada o el grado de conversión mediada por la luz solar de Tetflupirolimet al correspondiente Marcador de Almacenamiento de la siguiente fórmula,



, que comprende al menos uno de, ingrediente, excipiente, adyuvante, portador o aditivo que puede mitigar el efecto de conversión de la exposición a la luz solar o reducir la velocidad a la que se produciría dicha conversión al exponerse a una luz solar en ausencia de dicho ingrediente, excipiente, adyuvante, portador o aditivo.

Realización I10

Una composición de tetflupirolimet estabilizado al menos en un grado mensurable contra conversión mediada por luz solar al correspondiente Marcador de Almacenamiento, durante la fabricación, embalaje, etiquetado, transporte y almacenamiento, caracterizada porque dicha composición comprende al menos uno de, ingrediente, excipiente, adyuvante, portador o aditivo que puede mitigar el efecto de conversión de la exposición a la luz solar y/o reducir la tasa a la que se produce dicha conversión en ausencia de dicho ingrediente, excipiente, adyuvante, portador o aditivo.

Realización I11

Un producto que comprende una composición de tetflupirolimet protegida contra conversión mediada por luz solar al correspondiente Marcador de Almacenamiento durante cualquiera de, fabricación; embalaje; etiquetado; transporte; o almacenamiento; de dicha composición, caracterizada porque el producto comprende dicha composición de Tetflupirolimet contenido dentro de un embalaje sustancialmente opaco, preferiblemente resistente a la luz sustancialmente como se detalla en la Realización H10.

Realización I12

Una composición de tetflupirolimet estabilizado al menos en un grado mensurable contra conversión al correspondiente Marcador de Almacenamiento o que exhibe una tasa de conversión mediblemente

reducida al correspondiente Marcador de Almacenamiento durante la fabricación, embalaje, etiquetado, transporte y almacenamiento, en comparación con la tasa de conversión de calibración estándar en una o más composiciones de referencia que comprende el Tetflupirolimet, caracterizada porque dicha composición comprende al menos un componente que es cualquiera, algunos o todos, de,

- a) un tampón que mantiene el pH de la composición para 7 ± 1 ;
- b) un absorbente de UV;
- c) un ingrediente, etc. que exhibe espectros de absorción sustancialmente similares a los del Tetflupirolimet ejemplificado por un tinte, colorante o pigmento adecuado;
- d) un ingrediente, etc. capaz de reducir la cantidad de luz solar que incide sobre el material;
- e) un opacificante;
- f) un pigmento reflectante tal como dióxido de titanio;
- g) un revestimiento protector de la luz sobre al menos una parte de dicho Tetflupirolimet en dicha composición;
- h) un complejo de Tetflupirolimet con un agente complejante ejemplificado por un complejo de inclusión con p. ej., una ciclodextrina;

en donde dichas composiciones de referencia comprenden Tetflupirolimet en ausencia de dicho componente.

Realización I14

Una composición de Tetflupirolimet tamponada que comprende menos de una cantidad mensurable, preferiblemente menos de una cantidad detectable, del correspondiente Compuesto Marcador de Almacenamiento después del almacenamiento por un período igual o superior a 2 meses en un ambiente soleado.

Realización I15

El producto y/o la composición de una cualquiera de las Realizaciones **I1** a **I12** en donde el Objetivo Saturado preferentemente, Tetflupirolimet está en una composición líquida, solución, emulsión o suspensión.

Realización J1

Un polimorfo cristalino **Forma I** de

N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3-pirrolidincarboxamida que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

un espectro infrarrojo sustancialmente como se muestra en la **Figura 9**.

un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la **Figura 5**.

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en $2\theta (\pm 0,20)$ a 9,6,

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en $2\theta (\pm 0,20)$ a 9,6, 15,0, 17,3, 17,9, 21,6 y 24,6.

Realización J2

Un polimorfo cristalino **Forma I** de Tetflupirrolimet que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

un espectro infrarrojo sustancialmente como se muestra en la **Figura 9**.

un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la **Figura 5**.

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en $2\theta (\pm 0,20)$ a 9,6,

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en $2\theta (\pm 0,20)$ a 9,6, 15,0, 17,3, 17,9, 21,6 y 24,6.

Realización J3

Una composición que comprende el polimorfo cristalino **Forma I** Tetflupirrolimet definido en una cualquiera de las Realizaciones **J1** o **J2**.

Realización J4

Una composición pesticida, preferiblemente herbicida que comprende el polimorfo cristalino **Forma I** de una cualquiera de las Realizaciones **J1** y **J2**; y un diluyente o portador aceptable como herbicida.

Realización J5

Una composición pesticida, preferiblemente herbicida preparada a partir de un polimorfo cristalino **Forma I** de una cualquiera de las Realizaciones **J1** y **J2**.

Realización K1

Un polimorfo cristalino Forma II de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3-pirrolidincarboxamida que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la **Figura 10**.

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 1678, 1546, 1395, 946, 924, 885, 825 y 662.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la **Figura 6**.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en 2θ ($\pm 0,20$) a 6,9,

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en 2θ ($\pm 0,20$) seleccionados de los siguientes valores a 6,9, 11,2, 17,7, 23,5 y 26,3.

Realización K2

Un polimorfo cristalino **Forma II** de Tetflupirrolimet que exhibe al menos una de las siguientes propiedades:

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la **Figura 10**.

Un espectro de absorción infrarrojo (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 1678, 1546, 1395, 946, 924, 885, 825 y 662.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la **Figura 6**.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico diferenciador expresado en 2θ ($\pm 0,20$) a 6,9,

Un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos 4 de los picos característicos expresados en 2θ ($\pm 0,20$) seleccionados de los siguientes valores a 6,9, 11,2, 17,7, 23,5 y 26,3.

Realización K3

Una composición que comprende el polimorfo cristalino Forma **II** de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **K1** o **K2**.

Realización K4

Una composición pesticida, preferiblemente herbicida que comprende el polimorfo cristalino Forma **II** de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **K1** y **K2**; y un diluyente o portador aceptable como pesticida, preferentemente como herbicida.

Realización K5

Una composición pesticida, preferiblemente herbicida preparada a partir del polimorfo cristalino Forma **II** de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **K1** y **K2**.

Realización K6

Un método de cristalización para preparar el polimorfo cristalino **Forma I** de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **J1** y **J2** que comprende recristalización a partir de *tert*-butil metil éter.

Realización K6a

Un método para preparar el polimorfo cristalino **Forma I** de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **J1** y **J2** que comprende:

1. disolver ácido (3R,4S)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico en acetonitrilo (200 mL),
2. agregar 2-fluoroanilina y N-metilimidazol,
3. mezclar los contenidos resultantes por un periodo ejemplificado por 10 min a temperatura ambiente,
4. agregar Hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio,
5. agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente por un periodo ejemplificado por 10h,
6. remover el solvente p. ej., por evaporación,
7. disolver el residuo en p. ej., diclorometano,
8. washing with p. ej., solución acuosa de hidrosulfato de sodio y salmuera,

9. secado y concentración a presión reducida para obtener producto bruto,
10. recrystalizar producto bruto a partir de terc-butyl metil éter.

Realización K7

Un método de preparación de un polimorfo cristalino **Forma II** de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **K1** y **K2** que comprende: trituración con heptano.

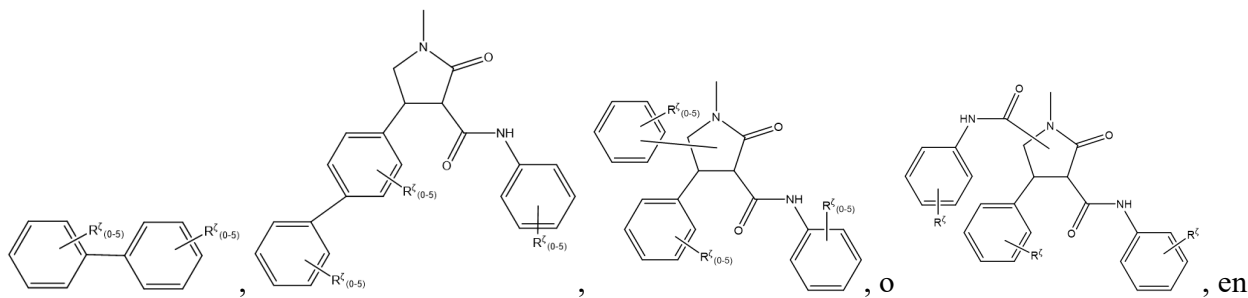
Realización K7a

Un método de preparación de un polimorfo cristalino **Forma II** de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **K1** y **K2** que comprende,

1. disolver N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida en Éter dietílico,
2. agregar, p. ej., CuBr.SMe₂,
3. agregar, p. ej., 2,2'-bis(difenilfosfaneil)-1,1'-binaftaleno,
4. agitar la masa de reacción por un periodo ejemplificado por 20 minutos.
5. enfriar la masa de la reacción,
6. agregar, p. ej., Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo,
7. agitar por un periodo ejemplificado por 20 minutos,
8. agregar bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio,
9. agitar por un periodo ejemplificado por 2 horas,
10. quench la masa de reacción en p. ej., solución acuosa de NH₄Cl,
11. extraer con acetato de etilo
12. lavar las capas orgánicas combinadas con solución de salmuera,
13. secar sobre Na₂SO₄ y concentrado para obtener producto crudo,
14. purificar mediante p. ej., cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano (20:80) como eluyente, y
15. triturar el sólido obtenido con heptano (5 mL).

Realización M1

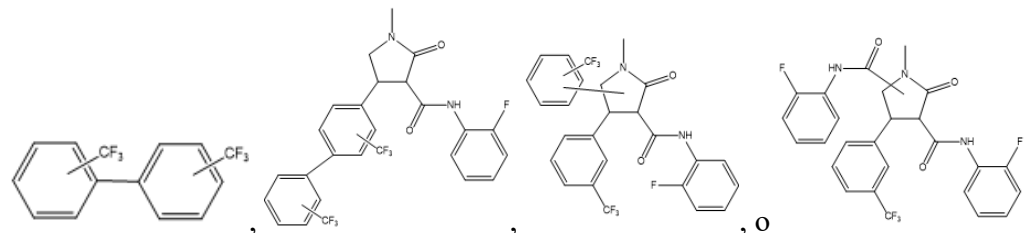
Un Objetivo Saturado de fórmula **1** como se define en la realización **B1** en combinación con una cantidad de cualquiera de los marcadores, impurezas, compuestos degradantes que tiene la siguiente fórmula:



donde, cada R^{ζ} es definido en una cualquiera de las realizaciones **A1** a **A52** y **B1**

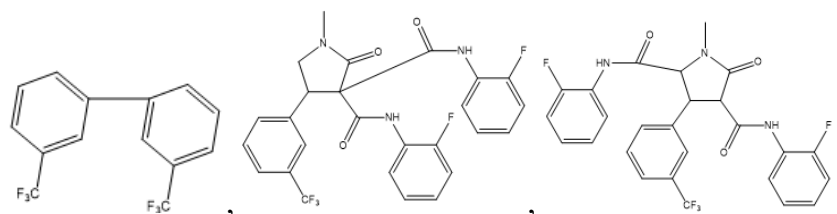
Realización M2

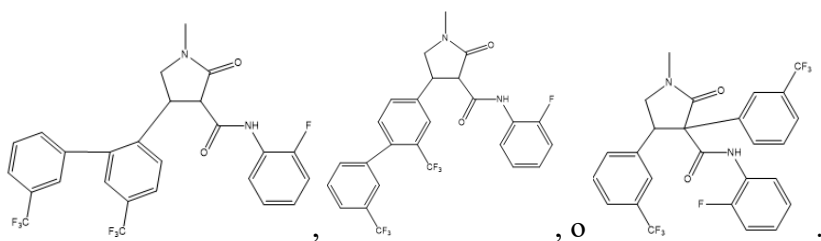
Un Objetivo Saturado de fórmula **1** como se define en la realización **B1** en combinación con una cantidad de cualquiera de los marcadores, impurezas, compuestos degradantes que tiene la siguiente fórmula:



Realización M3

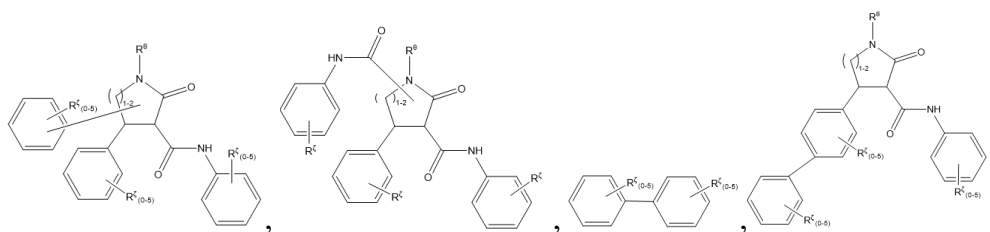
Un Objetivo Saturado de fórmula **1** como se define en la realización **B1** en combinación con una cantidad de cualquiera de los marcadores, impurezas, compuestos degradantes que tiene la siguiente fórmula:





Realización M4

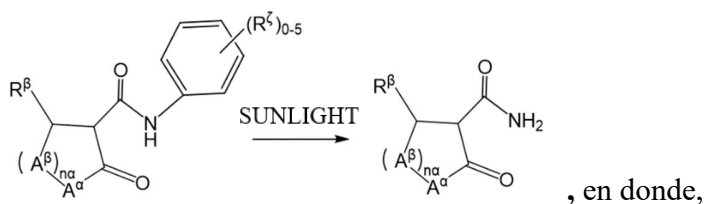
Un Objetivo Saturado de fórmula **1** como se define en la realización **B1** en combinación con una cantidad de cualquiera de los marcadores, impurezas, compuestos degradantes que tiene la siguiente fórmula:



en donde cada R^{θ} y cada R^{ζ} es como se define en la realización **A2**.

Realización N1

Procedimiento general para la preparación de un Marcador de Almacenamiento a partir de un Objetivo Saturado:



R^{β} , A^{β} , A^{α} y R^{ζ} , tienen los mismos significados definidos en la Realización **A2**.

Realización N2

Procedimiento general para la Preparación de un Marcador de Almacenamiento útil para la calibración de la dependencia del pH, en base a tres composiciones acuosas de un Objetivo Saturado cada una tamponada a un pH diferente.

Tres lotes de aproximadamente 50 mg de Objetivo Saturado se suspenden cada uno en aproximadamente 2ml de una solución al 2% de acetonitrilo en agua, y sonificado por aproximadamente 20 minutos.

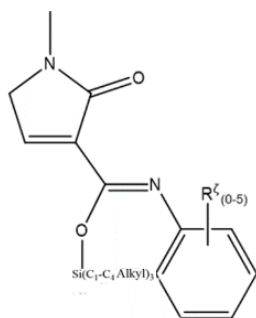
Aproximadamente 0,1 ml de uno de tres diferentes tampones se agrega a cada uno, de pH=4, pH=7 y pH=10, respectivamente.

Las tres soluciones tamponadas se filtran cada una y se introducen en tubos de cuarzo y se exponen a la luz solar natural durante aproximadamente 2 meses.

El análisis por HPLC-MS muestra la formación del correspondiente Marcador de Almacenamiento en cada solución en concentraciones relacionadas con el pH.

Realización P1

Un compuesto de la siguiente fórmula,

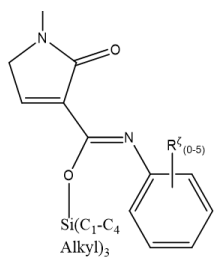


o sales o N-óxidos del mismo en donde,

Cada R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

Realización P1a

Un compuesto intermedio sintético para la preparación de un Objetivo Saturado de la siguiente fórmula,

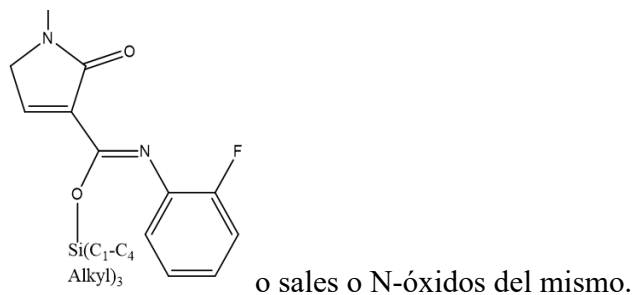


, o sales o N-óxidos del mismo en donde,

R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

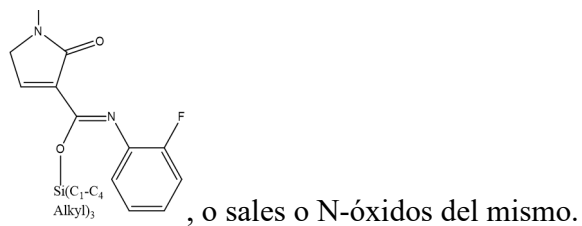
Realización P2

Un compuesto de la siguiente fórmula,



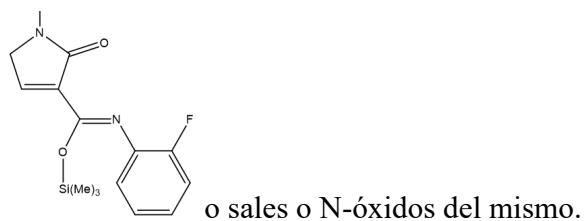
Realización P2a

Un compuesto intermedio sintético para la preparación de un Objetivo Saturado de la siguiente fórmula,



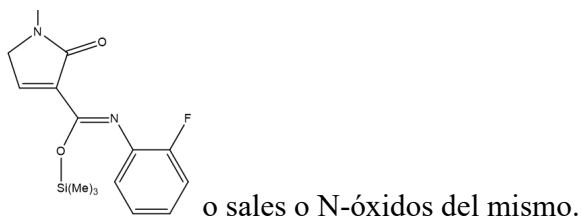
Realización P3

Un compuesto de la siguiente fórmula,



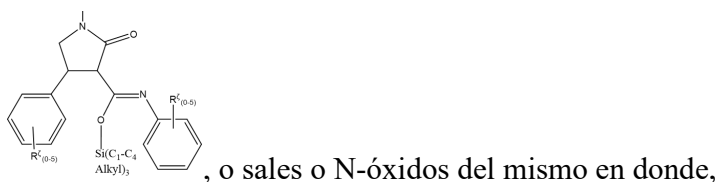
Realización P3a

Un compuesto intermedio sintético para la preparación de un Objetivo Saturado de la siguiente fórmula,



Realización Q1

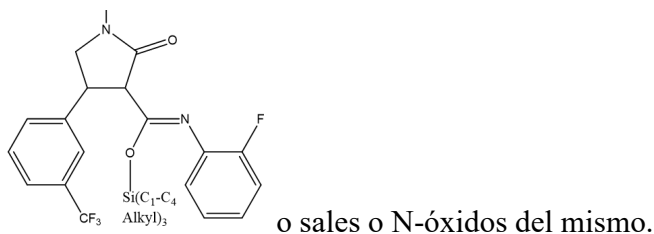
Un compuesto de la siguiente fórmula,



each R^{ζ} , tiene el mismo significado que el definido en la Realización A2.

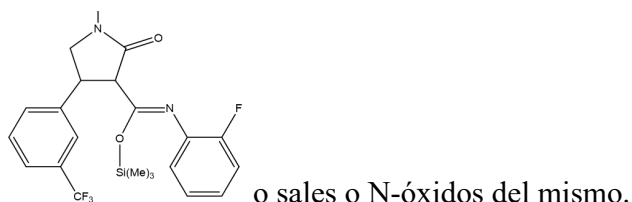
Realización Q2

Un compuesto de la siguiente fórmula,



Realización Q3

Un compuesto de la siguiente fórmula,



Preparación A

Preparación de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un ejemplo ejemplificado de un compuesto intermedio sintético de la Realización E1, a partir de N-metilpirrolidona (1-metilpirrolidin-2-ona).

Se enfría 1-metilpirrolidin-2-ona en p. ej., THF y se mantiene entre -75°C - -78°C .

p. ej., se agrega diisopropilamida de litio en THF.

La masa de reacción se agita durante p. ej., ~30 minutos.

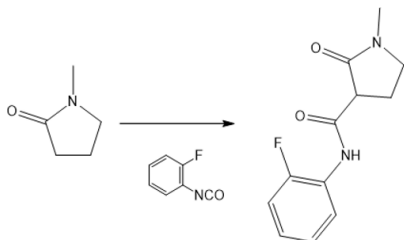
p. ej., 1-fluoro-2-isocianatobenceno disuelto en THF se agrega gota a gota durante un periodo p. ej., ~ 5 min.

La masa de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante p. ej., ~ 2 hr.

La mezcla de reacción se temple p. ej., en NH_4Cl saturado y se extrae con p. ej., acetato de etilo.

La capa orgánica combinada se lava con solución saturada de NaCl , se seca sobre p. ej., Na_2SO_4 y se concentran para obtener el compuesto crudo.

El compuesto crudo se purifica mediante p. ej., cromatografía de columna utilizando p. ej., acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.



Un ejemplo específico:

Se enfrió 10,08 mmol de 1-metilpirrolidin-2-ona (1 gm,) en 10 ml THF (10 vol) a entre -75°C - -78°C . 20,16 mmol de 2M Diisopropilamida de litio en 10,1 ml THF (2,16 gm,) se agregó a la misma temperatura de entre aproximadamente -75°C - -78°C - -75 a -78°C .

La masa de reacción se agitó a entre aproximadamente -75°C a -78°C por aproximadamente 30 minutos.

10,08 mmol de 1-fluoro-2-isocianatobenceno (1,4 gm) disuelto en THF (5 ml) se agregó gota a gota durante un periodo de aproximadamente 5 minutos.

La masa de reacción se dejó calentar a entre aproximadamente 20°C - 25°C y se agitó durante aproximadamente 2 hr.

La mezcla de reacción se templó en NH₄Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaCl saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener el compuesto crudo.

El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 400 mg de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido marrón claro que se aproxima al 17% de redimiento, con una pureza de aproximadamente 88% como se analizó mediante HPLC.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.08(s,1H)8.04-7.98 (m, 1H), 7.29-7.24 (m,1H), 7.17-7.12(m, 2H), 3.73-3.68 (t, 8.8 Hz, 1H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.25-2.20(m, 2H).

LCMS (EI): *m/z* 237.3 [M+1].

Preparación B

Preparación del intermedio de síntesis N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)pirrolidin-3-carboxamida como un ejemplo de un compuesto de fórmula 3 como se definió previamente, a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se disuelve N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida en p. ej., THF. Luego, p. ej., se agrega hidruro de sodio a una temperatura p. ej., de entre aproximadamente 0°C - 5°C.

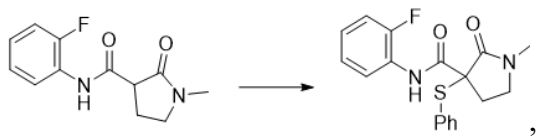
La masa de reacción se agita a una temperatura de p. ej., entre ~0°C - 5°C durante p. ej., aproximadamente 20 minutos. Luego, p. ej., disulfuro de difenilo disuelto en p. ej., THF se agrega a una temperatura de p. ej., entre aproximadamente 0-5°C.

La masa de reacción se agita a p. ej., aproximadamente 20°C-25°C durante p. ej., ~12 hours.

La masa de reacción se temple en p. ej., solución acuosa de NH₄Cl y se extrae con dos lotes de p. ej., acetato de etilo (dos veces).

Las capas orgánicas combinadas se lavan con p. ej., solución de NaCl saturada, se seca sobre p. ej., Na₂SO₄ y se concentra para obtener un compuesto crudo.

El compuesto crudo se purifica mediante p. ej., cromatografía de columna sobre p. ej., gel de sílice using p. ej., acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio) pirrolidin-3-carboxamida, como un sólido.



Un ejemplo específico:

Se disolvió 21,18 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (5 gm) en 50 ml de THF (10 Vol). 42,37 mmol de Hidruro de sodio (1g) se agregó a una temperatura de entre aproximadamente 0°C - 5°C.

La masa de reacción se agitó a una temperatura de entre aproximadamente 0°C - 5°C por aproximadamente 20 minutos. 25,42mmol de Disulfuro de difenilo (5.5 g) disuelto en THF (5 ml) se agregó a una temperatura de entre aproximadamente 0-5°C.

La masa de reacción se agitó a aproximadamente 20°C-25°C por aproximadamente 12 horas.

La masa de reacción se templó en solución de NH₄Cl acuosa y se extrajo con dos lotes de aproximadamente 50 ml acetato de etilo (dos veces).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl saturada, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener a compuesto crudo.

El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 3,8 gm de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio) pirrolidin-3-carboxamida, como un sólido blanquecino que se aproxima a aproximadamente 52% rendimiento, con una pureza de aproximadamente 98% según análisis LC-MS.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.16(s,1H) 8.15-8.13 (t, 8 Hz,1H), 7.50-7.43 (m,3H), 7.38-7.34 (m,2H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.19-7.11(m, 2H), 3.30-3.27 (dd, 8 Hz, 1H), 3.22-3.25(m, 1H), 2.81(s, 3H) 2.70-2.62(m, 1H), 2.22-2.16(m, 1H).

LCMS (ES): m/z 345.4 [M+1].

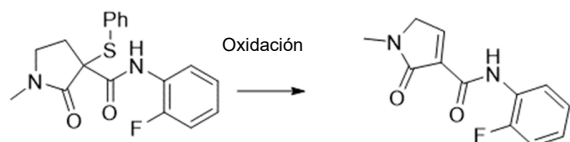
Preparación C

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como un Precursor Insaturado ejemplificado, a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio) pirrolidin-3-carboxamida.

N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)pirrolidin-3-carboxamida se disuelve en p. ej., ácido acético y se agita por p. ej., aproximadamente 20 min. Luego, se agrega p. ej., ácido *meta*-

cloroperoxi-benzoico se agrega de a porciones a p. ej., temperaturas ambiente. La masa de reacción se agita durante p. ej., aproximadamente 2 horas.

La masa de reacción se templea en p. ej., solución de NaHCO₃ acuosa y se extrae dos veces con p. ej., acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentran para obtener el compuesto crudo.



Un ejemplo específico:

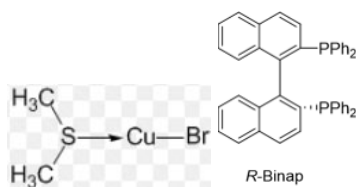
Se disolvió 0,29 mol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)pirrolidin-3-carboxamida (100 mg) en 2 ml de ácido acético (20 vol), y se agitó por aproximadamente 20 min. para obtener una solución sustancialmente clara. 0,29 mmol de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (50 mg mCPBA) se agregó de a porciones a aproximadamente 20°C-25°C. La masa de reacción se agitó a aproximadamente 20°C-25°C por aproximadamente 2 horas. La masa de reacción luego se templó en solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto crudo. Los análisis del material crudo por LC-MS revelaron un rendimiento de aproximadamente 48% de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2, 5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.16(s,1H), 8.41-8.36 (dt,8 Hz, 1H), 8.09(s, 1H) 7.35-7.30 (m,1H), 7.23-7.12(m, 2H),4.26 (s,2H), 3.03(s,3H). LCMS (EI): m/z 393.4 [M+1].

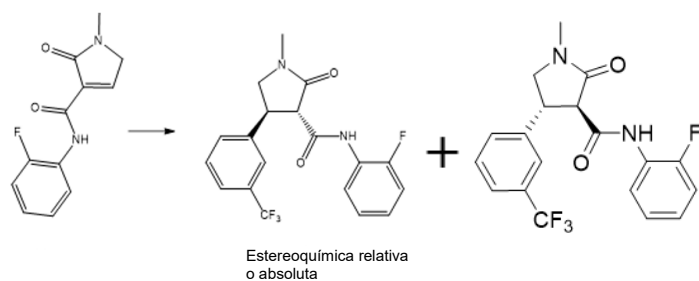
Preparación D1

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil) pirrolidina-3-carboxamida como Objetivo Saturado ejemplificado a partir del correspondiente Precursor Insaturado, N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida, utilizando Cloruro de trimetilsililo y BINAP.

Se disuelve N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida en p. ej., Éter dietílico. Luego, se agrega complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I), seguido por R-BINAP.



La masa de reacción se agita durante p. ej., aproximadamente 20 minutos. La masa de reacción se mantiene a una temperatura fría ejemplificada por una temperatura de entre aproximadamente -20°C y -25°C . Se agrega cloruro de trimetilsililo y se agita por p. ej., aproximadamente 10 minutos. Luego, p. ej., se agrega solución de bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio y se agita por p. ej., aproximadamente 2 horas. La masa de reacción se templea en p. ej., solución de NH_4Cl acuosa, y se extrae con p. ej., acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con p. ej., solución de salmuera saturada, se seca sobre p. ej., Na_2SO_4 y se concentra para obtener producto crudo.



Un ejemplo específico:

Se disolvió 2,13 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (500 mg) en 25 ml de éter dietílico. Se agregó 0,1 mmol de Complejo de sulfuro de cobre(I)bromuro dimetilo (22 mg $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$), seguido por 0,12 mmol de R-BINAP (~75 mg) a una temperatura de aproximadamente -20°C a -25°C .

La masa de reacción se agitó a aproximadamente -20°C a -25°C durante aproximadamente 20 minutos.

La masa de reacción was kept a entre aproximadamente -20°C a -25°C . Aproximadamente 4,7 mmol de cloruro de trimetilsililo (~506 mg) se agregó y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. 6,39 mmol de 1,62M, solución de bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (1,6 gm, 3,9 ml) se agregó a una temperatura entre aproximadamente -20 a -25°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas.

La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener apenas 1g de producto crudo con una pureza de aproximadamente

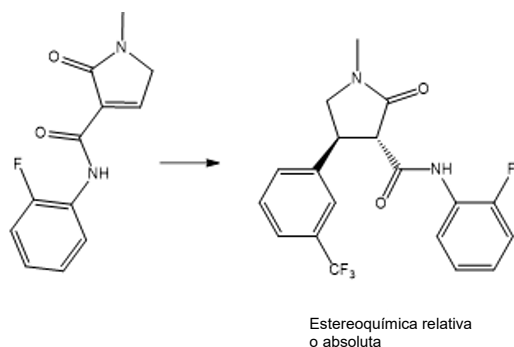
54% como se midió mediante análisis cuantitativo de HPLC representando un rendimiento corregido de ensayo crudo de aproximadamente 77%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.11(s,1H), 7.99-7.95(m, 1H) 7.74 (s,1H), 7.69-7.68 (m,1H), 7.63-7.58 (m,2H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.15-7.12(m, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.82-3.77(t, 8 Hz, 1H), 3.48-3.47(m, 1H), 2.84(s, 3H).

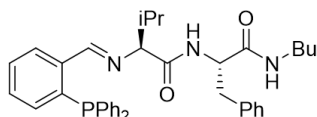
LCMS (ES): m/z 381.5 $[M+1]$.

Preparación D2

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un Objetivo Saturado ejemplificado, a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como el correspondiente Precursor Insaturado, utilizando Sulfonato de trimetilsililtrifluorometano y (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3- metilbutanamida como ligando.



2,13 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (500 mg) se disolvió en 25 ml de éter dietílico. Se agregó 0,1 mmol de complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (22 mg $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$), seguido por 0,12 mmol de (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3- metilbutanamida (76 mg) a 20-25°C.

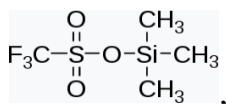


(S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3- metilbutanamida

La masa de reacción se agitó a aproximadamente 20°C-25°C o C por aproximadamente 20 minutos.

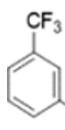
La masa de reacción se enfrió y mantuvo a entre -20°C a -25°C, y se agregó

trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1g)



y se agitó por aproximadamente 10 minutos.

Se agregó 6,39 mmol de 1,62M, bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (1,6 gm, 3,9 ml)



, a una temperatura entre aproximadamente -20 a -25°C y se agitó durante

aproximadamente 2 horas. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó

sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un producto que se purificó mediante cromatografía de

columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/Hexano como eluyente y se

obtuvo 210 mg de (anti)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-

carboxamida como un sólido blanquecino representando aproximadamente un 26% de rendimiento,

con una pureza de aproximadamente 67% como se analizó mediante HPLC. El producto comprendía

una tasa 1:1,32 ratio de enantiómeros tal como R,R/S,S por análisis de HPLC quiral.

Preparación D3

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-

carboxamida como un Objetivo Saturado ejemplificado, a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-

2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como correspondiente Precursor Insaturado, evitando el uso de

ácidos de Lewis de tipo trimetilsililo p. ej., TMSI, TMSCl, TMSOTf, etc.

Se disolvió 2,13 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

(500 mg) en 25 ml de éter dietílico. Se agregó 0,12 mmol de R-BINAP (~75 mg) a una temperatura

de aproximadamente 20°C -25°C y la masa de reacción se agitó por aproximadamente 20 minutos.

6,39 mmol de 1,62M, bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (1,6 gm, 3,9 ml) se agregó a una

temperatura entre aproximadamente -20 a -25°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas.

La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , y dos veces se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 260 mg de un producto crudo, que fue (anti)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida, como sólido blanquecino representando un rendimiento del 32%, con una pureza de aproximadamente 94% según se midió mediante HPLC.

Preparación D4

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un Objetivo Saturado ejemplificado, a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como correspondiente Precursor Insaturado, utilizando Complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Se disolvió 0,42 mmol N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (100 mg) en 5 ml de éter dietílico.

Se agregó 0,02 mmol de complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (4 mg $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$), seguido por 0,02 mmol BINAP (15 mg) a 20-25°C.

La masa de reacción se agitó a aproximadamente 20°C -25°C durante aproximadamente 20 minutos.

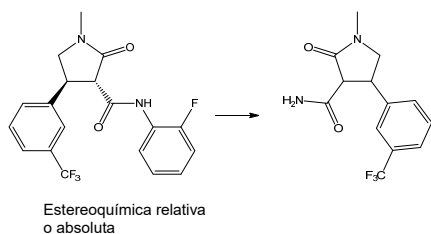
La masa de reacción se enfrió y mantuvo a entre aproximadamente -20°C y aproximadamente -25°C y se agregó 0,92 mmol de Eterato dietílico de trifluoruro de boro (0,12 mL) y se agitó durante aproximadamente 20 minutos.

Se agregó 1,26mmol de bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (0,78 mL de 1,62M) a aproximadamente -20°C a -25°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas.

La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , dos veces se extrajo con acetato de etilo (2x5mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 300 mg de (anti)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida crudo representando más del 6% rendimiento, con una pureza de aproximadamente 12% según se midió mediante HPLC.

Preparación E

Preparación de un Marcador de Almacenamiento a partir de tres composiciones de Tetflupirolimet como un Objetivo Saturado ejemplificado cada una tamponada a un pH diferente.



Tres lotes de aproximadamente 50 mg de Tetflupirolimet se suspendieron cada uno en aproximadamente 2ml de una solución al 2% de acetonitrilo en agua, y sonificado por aproximadamente 20 minutos.

En cada uno, se agregó aproximadamente 0,1 ml de un tampon diferente, pH=4, pH=7 y pH=10 respectivamente.

Las tres soluciones se filtraron cada una y se introdujeron en tubos de cuarzo y se expusieron a la luz solar natural por aproximadamente 2 meses.

El análisis por HPLC-MS mostró la formación de Marcador de Almacenamiento en cada solución. Las soluciones tamponadas a pH 4 y pH 10 contenían aproximadamente un orden de magnitud mayor concentración del Marcador de Almacenamiento en comparación con la solución tamponada a pH=7.

Método LC/MS para Objetivo Saturado [380] y Marcador de Almacenamiento– Impureza [286]

Columna: Agilent Zorbax Eclipse XDB C18, 150x4,6mm ID, 5,0µm

Volumen de inyección: 5 µL

Temperatura del horno: 40°C

Detector: UV, λ = 230, 250, 280 nm

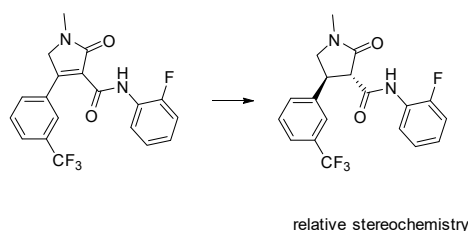
Condiciones del sistema de suministro de disolvente a un caudal de 1,0 ml/min:

Tiempo (minutos)	Acetonitrilo, %	0,1% Ácido fórmico en agua, %
0	10	90
1	10	90
16	99	1
19	99	1

Tiempo 4 min

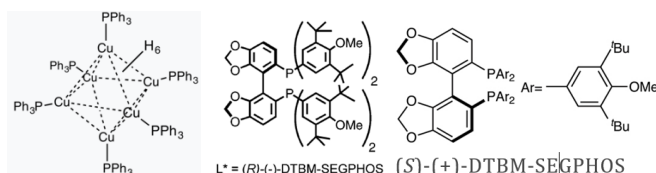
Preparación F

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida.



Un matraz de fondo redondo de 5 ml se secó a la llama y se purgó con argón.

Se agregó 0,009 mmol (2 mg) de reactivo Stryker's $[(PPh_3)CuH]_6$ como Pre-Catalizador/Catalizador y 0,0017mmol (2 mg) de cualquiera de (R)-DTBM-SEGPHOS o (S)-(+)-DTBM-SEGPHOS como Pre-Catalizador/Catalizador.



Se agrega 1 ml THF y la solución se enfría a aproximadamente 0°C. Se agregó 3,36 mmol (224 μ l) de Polimetilhidrosiloxano (PMHS) como una fuente de hidruro, que se introduce p. ej., por medio de una jeringa seguido por 1,81 mmol *t*-BuOH (173 μ l) y 0,83 mmol N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (313 mg) . La mezcla se agita a aproximadamente 0°C hasta completar la reacción como se demuestra por la TLC cuantitativa, normalmente entre 3 y 12 horas.

La reacción se temple vertiendo en $NaHCO_3$ satuada y se diluye con Éter dietílico en agua (Et_2O/H_2O) y luego, se agita por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente.

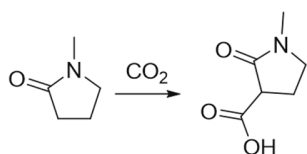
La capa acuosa se extrae dos veces con Éter dietílico y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, filtrado, y se concentras por evaporación rotatoria.

El material crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando Acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener (anti)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanquecino.

Aproximadamente 70% rendimiento, con una pureza de aproximadamente 90 % según se midió mediante HPLC. Una relación de enantiómeros de alrededor de 1:9 por análisis de HPLC quiral es obtenible en principio. Dependiendo de la elección del componente quiral enantiomérico catalítico, el exceso puede ser dirigido al producto deseado. Esta y las otras preparaciones específicas también se pueden realizar con reactivos y condiciones alternativos, como entenderían los profesionales en la técnica de la presente invención para tener una función y/o un efecto equivalentes.

Preparación G

Síntesis de Ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico:

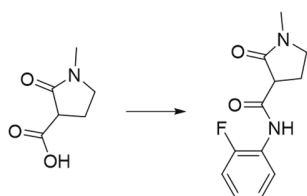


Se disolvió 50,5 mmol de 1-metilpirrolidin-2-ona (5 g) en 50 ml THF (10 vol) y se enfrió y mantuvo a entre aproximadamente -75°C a -78°C.

Se agregó 101 mmol de 2M Diisopropilamida de litio (10.2 gm, 50 ml) a entre aproximadamente -75°C a -78°C. La masa de reacción se agitó a -75 a -78°C por aproximadamente 30 minutos. La masa de reacción se agregó gota a gota sobre CO₂ sólido y se agitó por aproximadamente 1 hr. La masa de reacción se dejó calentar a aproximadamente 20°C-25°C gradualmente y se agitó por aproximadamente 1 hr. La mezcla de reacción se templó en diluyente HCl y se extrajo con 10% isopropyl alcohol en diclorometano (4 x 25ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2.2 gm de ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico crudo como aceite marrón. 30,5% rendimiento, pureza ~58% según HPLC.

Preparación H

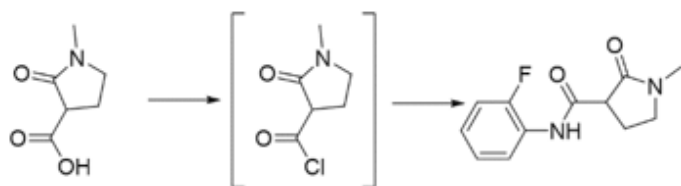
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida utilizando Anhídrido propilfosfónico (T3P)



Se disolvió 6,99 mmol de Ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (1g) en 20 ml Dimetilformamida (20 vol), y se enfrió a aproximadamente 0-5°C. Se agregó 20,97mmol de Trietilamina (2,1g), y 7,68 mmol de 2-fluoroanilina (850 mg) seguido por 13,98 mmol de T3P (9ml de 50% de solución en EtOAc) a entre 0°C-5°C. La masa de reacción se agitó por aproximadamente 2 hrs a entre aproximadamente 0°C - 5°C. La masa de reacción se agregó en agua y se extrajo con 2 x 150 ml acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en 5 ml de diclorometano y se precipitó con 20ml de n-Heptano. El sólido obtenido se agitó y filtró para obtener 700 mg de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino. 42,4 % rendimiento con una pureza de ~99% según análisis de HPLC.

Preparación I

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida por medio de cloruro de acilo



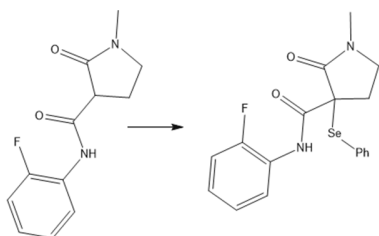
Se disolvió 13,98 mmol de Ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (2g) en 20 ml Diclorometano (10 vol). Se agregó 2,73 mmol Dimetilformamida (0,2 ml), y se enfrió a aproximadamente 0°C-5°C. Se agregó 20,97 mol Cloruro de oxalilo (2,6 g) a aproximadamente 0°C-5°C. La masa de reacción se agitó por aproximadamente 2 hr. a aproximadamente 0-5°C. La formación de cloruro de acilo se controló por TLC templando en alcohol etílico.

La masa de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con diclorometano fresco y se añadió a una solución agitada de 13,98 mmol de 2-fluoroanilina (1,5 g) y 27,96 mmol de trietilamina (2,8 g) en 10 ml de diclorometano (5 vol) a aproximadamente 0 °C -5 °C.

La masa de reacción se calentó a aproximadamente 20°C-25°C y se agitó durante aproximadamente 2 hrs. La masa de reacción se templó en agua y se extrajo con Diclorometano (2x150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener producto crudo. Se obtuvo 500 mg de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida. 15,1% rendimiento, 88,8% pureza según LCMS.

Preparación J

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) pirrolidin-3-carboxamida



Se disolvió 63,5 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (15g) en 60 ml THF. Se agregó 127,1 mmol de NaH (3,0 g,) a aproximadamente 0°C-5°C. La masa de reacción se agitó a aproximadamente 0-5°C por aproximadamente 20 minutos. Se agregó 69.9 mmol de bromuro de fenilselenilo (16,5g) disuelto en THF a aproximadamente 0-5°C y se agitó durante aproximadamente 2 h a 0-5°C. La masa de reacción se templó en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener 24g de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) pirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento = 96%, pureza = 97.1% según LCMS.

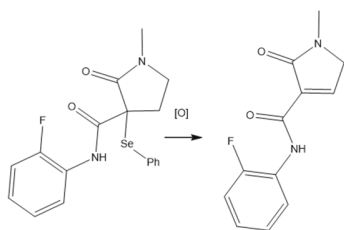
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.26(s,1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.59-7.56 (m,2H), 7.47-7.43 (m,1H), 7.35-7.31 (m,2H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 3.30-3.25(m,1H), 3.18-3.12(m,1H), 2.77(s, 3H), 2.55-2.64(m, 1H), 2.18-2.13(m, 1sH).

LCMS (EI): m/z 393.4(M+1).

Preparación K

Un esquema de proceso que comienza con un compuesto de la Realización E1 a través de un compuesto de la Realización C1a y luego, a través de un compuesto Precursor Insaturado de la Realización A1 o la Realización A2, y a partir de allí un Objetivo Saturado ejemplificado por, aunque sin limitación, Tetflupirolimet.

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida



Se disolvió 38,2 mmol de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselanil)pirrolidin-3-carboxamida (15g) en 150 ml diclorometano (MDC 10 vol). Se agregó 76,5 mmol H₂O₂ (2,6 ml) a aproximadamente 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5°C por aproximadamente 2 hrs. La masa de reacción se templó en una solución de NaHCO₃ saturada helada. El sólido obtenido se agitó, filtró y secó al vacío. El sólido obtenido se suspendió en 150ml de n-heptano, se agitó, filtró y secó para obtener 7,1 gm de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Precursor Insaturado) como sólido blanquecino.

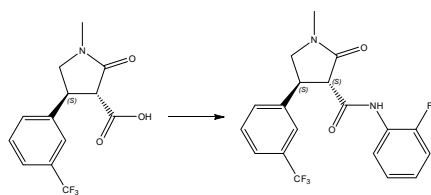
Rendimiento = 79.3%,

Pureza = 98,1% según LCMS.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.16(s,1H), 8.41-8.36 (dt,8 Hz, 1H), 8.09(s, 1H) 7.35-7.30 (m,1H), 7.23-7.12(m, 2H),4.26 (s,2H), 3.03(s,3H). LCMS (EI): m/z 393.4 [M+1].

Preparación L Polimorfo Tetflupirolimet Forma I

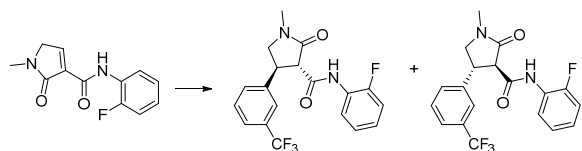
Preparación de polimorfos:



Se disolvió ácido (3R,4S)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (21,2 g, 73,8 mmol) (WO 2018/175226) en acetonitrilo (200 mL), 2-fluoroanilina (9,02 g, 81,2 mmol) y se agregó N-metilimidazol (30,3 g, 369 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó for 10 min a temperatura ambiente y se agregó Hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametil formamidinio (22,8 g, 81,2 mmol) a la mezcla en una única porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 h, luego, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano (500 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrosulfato de sodio (2 × 100 mL) y salmuera (1 × 100 mL), se secó y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, que fue

recristalizado a partir de *tert*-butil metil éter (20 mL) para dar (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida (10,1 g, 36%) con relación de enantiómeros quirales de >99:1 de acuerdo con HPLC quiral.

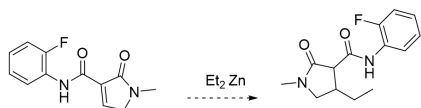
Preparación M (Polimorfo Tetflupirolimet Forma II)



En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml, se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2, 5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (500 mg, 2,13 mmol) en Éter dietílico seco (25 ml), se agregó CuBr.SMe₂ (22 mg, 0,1 mmol), seguido por 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (79 mg, 0.12 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La masa de reacción se enfrió a -20 a -25°C utilizando hielo seco/acetonitrilo, se agregó Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1 gm, 4,68 mmol) y se agitó por 20 minutos. Se agregó 1,62 M bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio por medio de una jeringa de 5mL (1,6 gm, 6,39 mmol 3,9 ml) a -20 a -25°C y se agitó por 2 horas, momento en el que el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado (30:70 acetato de etilo: hexanos, R_f de material de partida 0,3, R_f producto 0,5). La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un matraz de fondo redondo de 250 mL con 600mm Hg de vacío girando a 60 rpm a 40°C durante 30 min. para obtener crudo (1g) que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano (20:80) como eluyente y el sólido obtenido se trituró con heptano (5 mL) para obtener 360 mg de anti-(3,4)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino (44.3% rendimiento, pureza 94.6 % según HPLC) con relación de enantiómeros quirales de 50,5:49,4 de acuerdo con HPLC quiral.

Preparación N

Síntesis de 4-etil-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida utilizando organo-zinc.

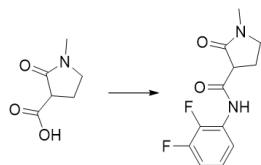


Se disolvió (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil) bencilideno)-amino)-3-metilbutanamida (75mg, 0,12mmol) y Complejo de benceno de trifluorometanosulfonato de cobre (I) ($\text{CuOTf}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$) (25mg, 0,05 mmol) en Tolueno (6 ml, 20 vol), se agregó N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (300mg, 1,28 mmol), y se agitó por 10 min a 20-25°C. La masa de reacción se enfrió a -35 a -30°C, se agregó Dietil zinc (3,84 mL, 1 M, 3 eq a la mezcla de reacción. La masa de reacción se dejó agitar a -35-30°C durante 4h. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando Acetato de etilo/Hexano como eluyente y se obtuvo 120 mg de 4-etil-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino (35,5% rendimiento, pureza 88,9 % HPLC y 58.3% LCMS pureza) con relación de enantiómeros quirales de 49,4:49,4 de acuerdo con HPLC quiral.

LCMS (ES): m/z 265.2(M+1).

Preparación O

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida utilizando Anhídrido propilfosfónico (T3P).



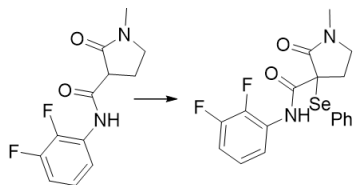
Se disolvió ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (5g, 34,9 mmol) en Dimetilformamida (20 ml, 4 vol), se enfrió a 0°-5°C, se agregó Trietilamina (10,5 g, 103,9 mmol), 2,3-difluoroanilina (4,9 g, 37,9mmol) seguido por T3P Anhídrido propilfosfónico (44 g,138,3 mmol; 50% solución en

EtOAc) a 0°-5°C. La masa de reacción se agitó durante 2 hrs a 0-5°C. La masa de reacción se agregó en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener sólido. A este sólido, se agregó heptano (10 vol) y se agitó por 1hr, se filtró y secó al vacío para obtener 8g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino 90,9 % rendimiento, pureza 98.9% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.27(s,1H), 7.95-7.77 (m, 1H), 7.21-7.16 (m,2H), 3.74-3.69 (t, 18 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.32-2.20(m, 2H). LCMS (EI): m/z 255.2(M+1).

Preparación P

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselanil)pirrolidin-3-carboxamida:

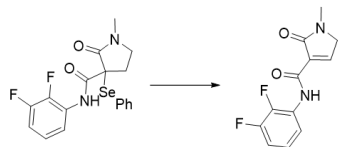


Se disolvió N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (2g, 7,8 mmol) en THF (20 ml), se agregó NaH (0,629 g, 26.2mmol) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 20 minutos. Se agregó Fenil selenil bromuro (2 g, 8,5 mmol) disuelto en THF (5 mL) a 0-5°C y se agitó por 2 hrs. La masa de reacción se templó en agua fría, se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 2,2 g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido amarillo claro. 68,7% rendimiento, pureza 98,2% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.4(s,1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.58-7.56 (m,2H), 7.47-7.43 (m,1H), 7.35-7.31 (m,2H), 7.20-7.12(m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.18-2.13(m, 1H). LCMS (EI): m/z 411.2(M+1).

Preparación Q

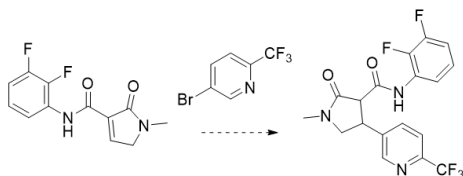
Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida



Se disolvió N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) pirrolidin-3-carboxamida (2g, 4,8 mmol) en Diclorometano (20 ml, 10 vol), se agregó H₂O₂ (1,1 g, 32,3 mmol; 30% solución) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 2 hrs. La masa de reacción se templó en solución de NaHCO₃ saturada helada y se extrajo con Diclorometano (2x50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (3x20 mL), se secaron bajo Na₂SO₄ y se concentraron para obtener crudo. El compuesto crudo se suspendió en IPA (5mL), se agitó por 2 hrs., se filtró el sólido y se secó para obtener 1 g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como sólido amarillo claro 83,3% rendimiento, pureza 96,1% según LCMS. ¹H NMR (CDCl₃): δ 11.1(s,1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.0-7.99(bt, 1.6 Hz, 1H) 7.10-7.03 (m,1H), 6.99-6.90(m, 1H), 4.12-4.11 (bd,2H), 3.16(s,3H). LCMS (EI): m/z 253.2(M+1).

Preparación R

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida.



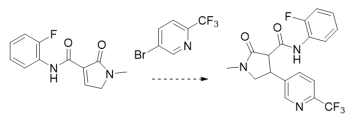
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, se disolvió 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,80 g, 3,57 mmol) en éter dietílico seco (8 mL, 10 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C, se agregó *n*- Butil litio (4,26 mL, 2,5 M, 3 eq) a la mezcla de reacción. La masa de reacción se dejó agitar a -78-70°C por 1h. En otro matraz se tomaron (agregaron) N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (0,3 g, 1,19 mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (12,2 mg, 0,059 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfaneil)-1,1'-binaftaleno (44,4 mg, 0,071 mmol) en Et₂O (9 mL, 30 vol), y la mezcla de reacción se enfrió a -78-70°C. A esta masa de reacción, 5-bromo-2-(trifluorometil) piridina litiada

se agregó gota a gota a -78 - 70°C y se agitó por 1 hr. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente y se obtuvo 60 mg de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido amarillo claro. 12,7% rendimiento, pureza 67,1% por LCMS.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10.06 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.93- 6.89 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.87-3.82(m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.05 (s, 3H). LCMS (ES): m/z 400.3 ($\text{M}+1$).

Preparación S

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida.

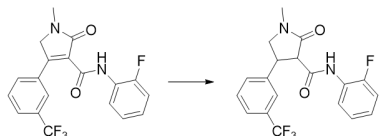


En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 mL, se disolvió 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,84 g, 3,73 mmol) en éter dietílico seco (8 mL, 10 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C , se agregó *n*- Butil litio (4,4 mL, 2,5 M, 3 eq) ala mezcla de reacción. La masa de reacción se dejó agitar a -78 - 70°C por 1h. En otro matraz se tomó N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (0,3 g, 1,28 mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (13 mg, 0,063 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfaneil)-1,1'-binaftaleno (47 mg, 0,075 mmol) en Et_2O (9 mL, 3 vol) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 - 70°C . A ello se agregó la masa de reacción (RM), 5-bromo-2-(trifluorometil) piridina litiada gota a gota a -78 - 70°C y se agitó por 1hr. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente y se obtuvo 50 mg de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida como líquido oleoso 10,2% rendimiento, pureza 49,1% por LCMS.

LCMS (ES): m/z 382.3 (M+1).

Preparación T

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Procedimiento-1)

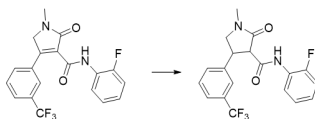


En un matraz de fondo redondo de 25 mL (RBF), se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en Ácido acético (5 ml, 50 vol). La masa de reacción se enfrió a 0 a 5°C, se agregó polvo de Zn (0,17 g, 2,64 mmol). El RM se agitó a 20-25°C por 12 h. Se filtró RM y se concentró para obtener crudo. LCMS Crudo indica 30,6% de anti-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida.

LCMS (ES): m/z 381.3 (M+1).

Preparación U

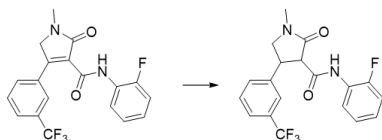
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Preparación Procedimiento #2)



En un RBF de 25 mL, se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (5 ml, 50 vol). La masa de reacción se enfrió a 0 a 5°C, se agregó Hexahidrato de cloruro de níquel (II) (15 mg, 0,06 mmol) y seguido por Borohidruro de sodio (5 mg, 0,13 mmol). El RM se agitó a 20-25°C por 12h. La reacción fue monitoreada por LCMS. El LCMS indicó la formación de masa deseada hasta ~15%. LCMS (ES): m/z 381,3 (M+1).

Preparación V

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

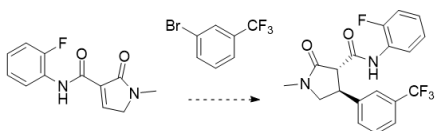


En un RBF de 25 mL, se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (50 mg, 0.13 mmol) en metanol (5 mL, 50 vol), se agregó Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (12 mg, 0.013 mmol). El RM se agitó bajo presión de H₂. La presión se aplicó utilizando cámara de hidrógeno a 20-25°C por 12 h. La reacción se monitoreó durante LCMS. Se templó RM con solución 2N de NaOH (0.2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL) y se concentró para obtener crudo. El LCMS crudo indicó la formación de masa deseada hasta ~10%.

LCMS (ES): m/z 381.2(M+1).

Preparación W

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida a partir de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Procedimiento-#3).



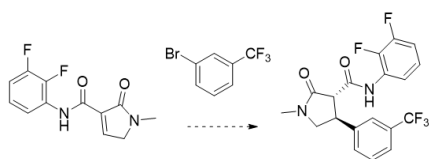
En un RBF de dos cuellos de 25 mL, se disolvió 1-bromo-3-(trifluorometil) benceno (0.28 g, 1.28 mmol) en éter dietílico (3 mL, 10 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C, se agregó *n*-Butil litio (1.02 mL, 2.5 M, 2 eq) a la mezcla de reacción. El RM se dejó agitar a -78-70°C por 1 h. Esta solución litiada se utilizó para la reacción con N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Int [234]). En otro matraz, se tomó N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (0.1 g, 0.427 mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (4 mg, 0.021 mmol) y (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3-metilbutanamida (15 mg, 0.025 mmol) en Et₂O (5 mL) y se

enfrió a -78-70°C. A ello, la masa de reacción agregó 1-bromo-3-(trifluorometil) benceno litiado a -78-70°C y se agitó por 4 hr. La reacción fue monitoreada por LCMS y TLC. El TLC indicó la formación de nueva mancha y el LCMS indicó la presencia de masa deseada. La masa de reacción se templó utilizando solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida por debajo de 45°C para obtener crudo. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexanos como eluyente. Se obtuvo 30 mg de anti-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido amarillo claro (18,5% rendimiento, pureza 30,9 % por LCMS).

LCMS (ES): m/z 381.2(M+1).

Preparación X

Síntesis de (3S,4S)-N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida.



En un RBF de dos cuellos de 25 ml, 1-bromo-3-(trifluorometil) benceno (0,8 g, 3,57mmol) se disolvió en éter dietílico seco (10 mL, 12,5 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C seguido por adición de n-Butil litio (2,8 mL, 2,5 M, 2 eq) a la mezcla de reacción. El RM se dejó agitar a -78 a -70°C por 1h. Esta solución litiada se utilizó para la reacción con N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (Int [252]).

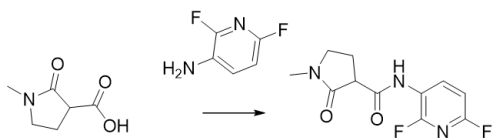
En otro matraz se tomó N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (0,3 g, 1,19 mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (12 mg, 0.059 mmol) y (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3, 3-dimetilbutanamida (43 mg, 0,071 mmol) en Et₂O (6 mL, 20 vol). La masa de reacción resultante se enfrió a -78-70°C seguido por adición de 1-bromo-3-(trifluorometil) benceno litiado a -78-70°C. Luego, se agitó la masa de reacción a -78-70 por 4 h. Luego de after 4 h, la masa de reacción se dejó templar a 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C por 12 h. La masa de reacción se monitoreó por TLC y LCMS. El TLC muestra la formación de nueva mancha, el LCMS indicó la

formación de masa deseada. Luego, la masa de reacción se templó con solución acuosa de NH_4Cl saturada seguido por la extracción con acetato de etilo (3x25 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 . Luego, acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida por debajo de 45°C para brindar un compuesto crudo. El crudo obtenido fue luego purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando Acetato de etilo/Hexanos como eluyente. Se obtuvo 55 mg de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido amarillo claro (11,2% rendimiento, pureza 72,3 % por LCMS).

LCMS (ES): m/z 399 (M+1).

Preparación Y

Síntesis de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida usando Anhídrido propilfosfónico (T3P)



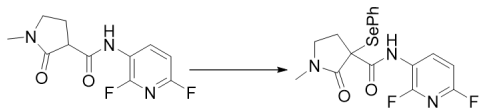
Se disolvió ácido 1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (5 g, 34,9 mmol) en Dimetilformamida (20 mL, 4 vol), se enfrió a $0^\circ\text{--}5^\circ\text{C}$, se agregó Trietilamina (10,5 g, 103,9 mmol), 2,6-difluoropiridin-3-amina (5g, 38,4mmol) seguido por Anhídrido propilfosfónico (T3P) (44 g, 138,3 mmol; 50% solución en EtOAc) a $0\text{--}5^\circ\text{C}$. La masa de reacción se agitó por 2 hrs a $0\text{--}5^\circ\text{C}$. La masa de reacción se agregó en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener sólido.

A este sólido se agregó 10V de n-Heptano (10 vol) y se agitó por 1 hr. Luego, se filtró el sólido y se secó al vacío para obtener 5,5 g de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino (61,7% rendimiento, pureza 91,6% según LCMS).

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10.30 (s,1H), 8.60-8.54 (m, 1H), 7.19-7.16 (m,1H), 3.71-3.67 (t, 18 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.31-2.20(m, 2H). LCMS (EI): m/z 256.2(M+1).

Preparación Z

Síntesis de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselanil)pirrolidin-3-carboxamida

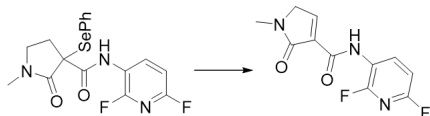


A la solución agitada de NaH (1,25 g, 52,08 mmol) en THF (10 mL) a 0-5°C, se agregó N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (4 g, 15,68 mmol) se disolvió en THF (20 mL). La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 20 minutos. Se agregó Fenil selenil bromuro (4,07 g, 17,25 mmol) disuelto en THF (10 mL) a 0-5°C y se agitó por 2 hrs. La masa de reacción se templó en agua fría, se extrajo con acetato de etilo (3x 50mL). La capa orgánica combinada se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando Acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener 4,2 g de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselanil) pirrolidin-3-carboxamida como sólido amarillo claro. 65,6% rendimiento, pureza 99,2 % según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.23 (brs, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H). LCMS (EI): m/z 412.2 (M+1).

Preparación AA

Síntesis de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida:

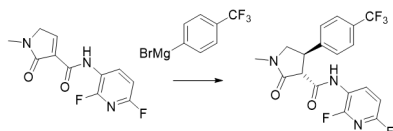


Se disolvió N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselanil) pirrolidin-3-carboxamida (4 g, 9,73 mmol) en diclorometano (40 mL, 10 vol), se agregó H₂O₂ (2,2g, 64,8 mmol; 30% aq solution) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5 °C for 2 hrs. La masa de reacción se templó en saturated solution de NaHCO₃ a 0-5°C seguido por extracción de Diclorometano (2x100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (4x50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para obtener crudo. El compuesto crudo se suspendió en IPA (5 mL), se agitó por 2 h, se filtró el sólido y se secó para obtener 1,5 g de N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como sólido amarillo claro 62,5% rendimiento, pureza 91.6% según LCMS.

¹H NMR (CDCl₃): δ 11.1 (s, 1H), 8.98-8.92 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (s, 3H). LCMS (EI): m/z 254.2 (M+1).

Preparación AB

Síntesis de (3R,4R)-N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-pirrolidin-3-carboxamida:



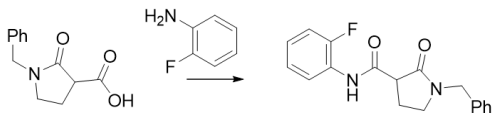
En un RBF de dos cuellos de 25 ml, se disolvió N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (300 mg, 1,18 mmol) en Éter dietílico seco (10 ml), se agregó CuBr·SMe₂ (12 mg, 0,05 mmol), seguido por (R)-2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (44 mg, 0,071 mmol) a 20-25°C. La masa de reacción se agitó a 20-25°C por 20 minutos. La masa de reacción se enfrió a -20 a -25°C utilizando hielo seco/acetonitrilo, se agregó

Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,57 g, 2,6 mmol) y se agitó por 20 minutos. Se agregó bromuro de 4-(trifluorometil) fenil magnesio (2,2 mL, 1,6 M) a -20 a -25°C y se agitó por 2 horas, momento en el que el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado (50:50 acetato de etilo: hexanos, material de partida R_f = 0,3, producto R_f = 0,5). La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano (20:80) como eluyente y se obtuvo para obtener 120 mg de (3R,4R)-N-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido amarillo claro (24,6% rendimiento, pureza 89,8% según LCMS) con relación de enantiómeros quirales de 47,5:47,8 de acuerdo con HPLC quiral.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.76-8.69 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.65-3.62 (d, 9.6 Hz, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.07 (s, 3H). LCMS (ES): m/z 400.3 (M+1).

Preparación AC

Síntesis de 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida utilizando Anhídrido propilfosfónico (T3P).

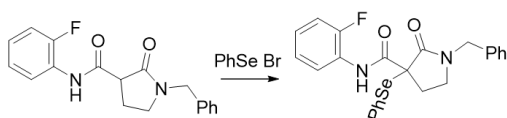


Se disolvió ácido 1-bencil-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (3g, 13,69 mmol), (véase WO2010/142801) en Dimetilformamida (15 mL, 5 vol), se enfrió a 0°-5°C, se agregó Trietilamina (4,15g, 41,0 mmol), 2-fluoroanilina (1,67g, 15,06 mmol) seguido por Anhídrido propilfosfónico (T3P) (8,7g, 27,36 mmol; 50% solución en EtOAc) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó por 2 h a 0-5°C. La masa de reacción se agregó en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x 100ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener sólido. A ello se agregó heptano sólido (10 vol) y se agitó por 1 h, se filtró y secó al vacío para obtener 4,0 g de 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino. 95,2% rendimiento, pureza 94,6% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.85-3.81 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H).
LCMS (EI): m/z 313.3 (M+1).

Preparación AD

Síntesis de 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-3-(fenilselanil) pirrolidin-3-carboxamida:



A la solución agitada de NaH (974 mg, 40,59 mmol) en THF (10 mL) a 0-5°C, se agregó 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida (3,8 g, 12,17 mmol) disuelto en THF (20 mL, 5,2 vol). La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 20 minutos. Se agregó Fenil selenil bromuro (3,16 g, 13,39 mmol) disuelto en THF (10 mL) a 0-5°C y se agitó por 2 hrs. La masa de reacción se templó en agua fría, se extrajo con acetato de etilo (3x 50mL). La capa orgánica combinada se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando Acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener 5,1 g de 1-bencil-N-(2-

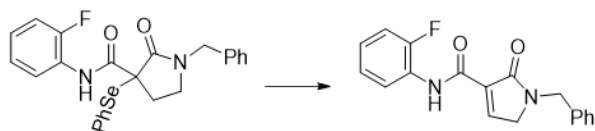
fluorofenil)-2-oxo-3-(fenilselenil) pirrolidin-3-carboxamida como sólido amarillo claro (89,4% rendimiento, pureza 98,6% según LCMS).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.12 (brs, 1H), 8.33-8.29 (t, J = 8Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 8H), 7.12-7.10 (m, 3H), 4.56- 4.41 (dd, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H).

LCMS (EI): m/z 469.3(M+1).

Preparación AE

Síntesis de 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida:

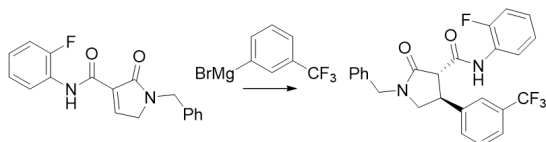


Se disolvió 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-3-(fenilselanil) pirrolidin-3-carboxamida (5 g, 10,68 mmol) en diclorometano (50 mL, 10 vol), se agregó H₂O₂ (2,4g, 71,22 mmol; 30% solución) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5 °C por 2 hrs. La masa de reacción se templó en solución de NaHCO₃ saturada helada, y se extrajo con Diclorometano (3x100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (2x100 mL), se secó bajo Na₂SO₄ y se concentró para obtener crudo. El compuesto crudo se suspendió en IPA (10 mL, 2 vol), se agitó por 2 h, se filtró el sólido y se secó para obtener 2,2 g de 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como sólido blanquecino. 66,6 % rendimiento, pureza 94,4% según LCMS.

LCMS (EI): m/z 311.2 (M+1).

Preparación AF

Síntesis de (3S,4S)-1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil) pirrolidina-3-carboxamida



En un RBF de dos cuellos de 25 ml, se disolvió 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (300 mg, 0,96 mmol) en Éter dietílico seco (9 ml), se agregó CuBr.SMe₂ (mg, mmol), seguido por (R)-2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (10mg, 0,04mmol), a 20-25°C. La

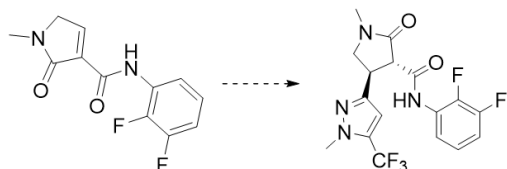
masa de reacción se agitó a 20-25°C por 20 minutos. La masa de reacción se enfrió a -20 a -25°C utilizando hielo seco/acetonitrilo, se agregó Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,46g, 2,1 mmol) y se agitó por 20 minutos. Se agregó (bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (1,8 mL, 1,6M) a -20 a -25°C y se agitó por 2 horas. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente y se obtuvo 50 mg a 1-bencil-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un líquido oleoso. 16,6% rendimiento, pureza 42,5% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.0-7.97 (m, 1H) 7.69 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.10-4.08 (q, J = 8Hz, 1H), 3.80--3.75 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H).

LCMS (ES): m/z 457.3 (M+1).

Preparación AG

Síntesis de (3S,4R)-N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida



En un RBF de dos cuellos de 25 mL, se disolvió 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (810 mg, 3,57 mmol) en éter dietílico seco (10 mL, 12,5 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C, se agregó *n*- Butil litio (4,28 mL, 2,5M, 3,0 eq) a la mezcla de reacción. El RM se dejó agitar a -78-70°C por 1 hr. En otro matraz, se tomó N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (300 mg, 1,19 mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (12 mg, 0,059 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (44 mg, 0,071 mmol) en éter dietílico seco (9 mL, 30 vol) y la mezcla de reacción se enfrió a -78-70°C. A este RM, se agregó N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida litiado gota a gota a -78-70°C y se agitó por 1 hr. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl, se extrajo

con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente y se obtuvo 30 mg de (3S,4R)-N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida con su enantiómero como un líquido incoloro. 6% rendimiento, pureza 43,2% por LCMS.

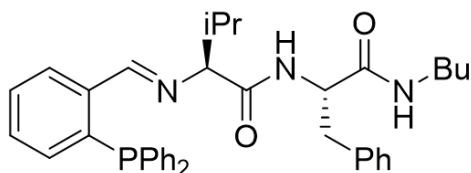
LCMS (ES): m/z 403.3 (M+1).

Preparación AH

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida utilizando (CuOTf)₂.C₆H₆

Se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (500 mg, 2,13 mmol) en éter dietílico seco (20 mL, 4 vol), se agregó Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (22 mg, 0,1 mmol) y (S)-N-((S)-1-(butilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(((E)-2-(difenilfosfanil)bencilideno)amino)-3-metilbutanamida (76 mg, 0,12 mmol) a 20-25°C y se agitó a 20-25°C por 20 minutos. La masa de reacción se enfrió a -17 a -23°C, se agregó

Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1 g, 4,68 mmol) y se agitó por 10 min. Se agregó bromuro de 3-(trifluorometil) fenil) magnesio (7,9 mL, 0,8M, 3,0 eq) a -17 a -23°C y se agitó por 2 horas. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 960 mg de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida cruda como un líquido incoloro con relación de enantiómeros quirales de 1:1,43 (exceso de enantiómero S,S) de acuerdo con HPLC quiral.



Preparación AI

Síntesis de 1-metilpiperidina-2-ona



Tomando hidruro de sodio (9,0 g, 378,7 mmol) en THF (50 mL, 5,5 vol) a 0-5°C, se agregó piperidin-2-ona (25 g, 252,5 mmol) se disolvió en THF (50 mL, 10 vol). Luego, se agitó por 30 min, se agregó yoduro de metilo (89,5 g, 631,3 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota. RM se calentó lentamente a 20-25°C y se agitó por 6 h. La masa de reacción se templó en diluyente HCL, se extrajo con 10% MeOH: DCM (2x250 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio y se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 27,0 g de 1-metilpiperidina-2-ona como líquido incoloro (94,7% rendimiento, pureza 94,5% según LCMS). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.23-3.20 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.18-2.15 (t, *J*is 12Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H).

LCMS (EI): m/z 114.0 (M+1).

Preparación AJ

Síntesis de ácido 1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxílico:



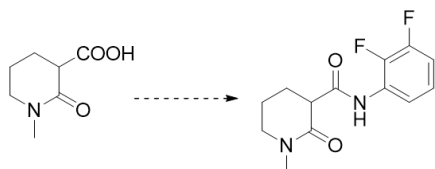
Se tomó hidruro de sodio (5,3 g, 221,23 mmol) en THF (50 mL, 9,4 vol) a 0-5°C, se agregó 1-metilpiperidina -2-ona (5g, 44,24 mmol) se disolvió en THF (25 mL, 5 vol). El RM se calentó a 60-65°C y se agitó a esta temperatura por 1 hr. Luego, se agitó por 1 h, se agregó Carbonato de dietilo (31,3 g, 265,26 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó a 60-65°C por 12h. La masa de reacción se templó en agua fría y se extrajo con 2-MeTHF. La capa acuosa se acidificó con HCL, se extrajo con 10% IPA: DCM (5x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron bajo Na₂SO₄ y se concentraron para obtener crudo. El compuesto crudo se suspendió en IPA (5 vol), se agitó por 2 h, se filtró el sólido y se secó para obtener 4,7 g de ácido 1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxílico como sólido blanquecino. 68,1 % rendimiento, pureza 94,7% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.56 (s, 1H), 3.33-3.20 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 3H).

LCMS (EI): m/z 158.1 (M+1).

Preparación AK

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxamida



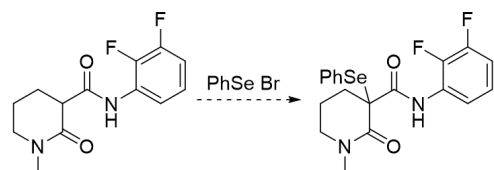
Se disolvió ácido 1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxílico (4 g, 25,4 mmol) en Dimetilformamida (20ml, 5 vol), se enfrió a 0°-5°C, se agregó Trietilamina (7,7 g, 76,4 mmol), 2,3-difluoroanilina (3,6 g, 28,0 mmol) seguido por T3P (32,4 g, 101,9 mmol; 50% solución en EtOAc) a 0°-5°C. La masa de reacción se agitó por 2 h a 0-5°C. La masa de reacción se agregó en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido por solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener sólido. A este sólido se agregó heptano (10 vol) y se agitó por 1 hr, se filtró y secó al vacío para obtener 2,1 g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxamida como sólido blanquecino. 29,4 % rendimiento, pureza 92,2 % según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.29 (s, 1H), 7.83-7.778 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 3.62-3.58 (t, 16 Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.05-2.0 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H).

LCMS (EI): m/z 269.2(M+1).

Preparación AL

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) piperidin-3-carboxamida



Se disolvió N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxamida (2 g, 7,46 mmol) en THF (20 ml, 10 vol), se agregó NaH (0,89 g, 37,3 mmol) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 30 minutos. Se agregó Fenil selenil bromuro (1,76 g, 7,46 mmol) disuelto en THF (5 mL) a 0-5°C y se agitó por 2 hrs. La masa de reacción se templó en agua fría, se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró para obtener compuesto crudo que se purificó

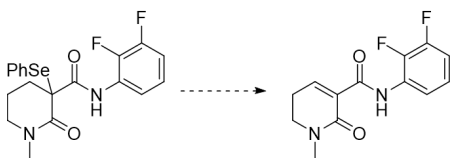
mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando Acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener 2,6 g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) piperidin-3-carboxamida como sólido amarillo claro. 83,8% rendimiento, pureza 93,1% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.19-1.88 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H).

LCMS (EI): m/z 425.2(M+1).

Preparación AM

Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida



Se disolvió N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(fenilselenil) piperidin-3-carboxamida (2,5 g, 5,89 mmol) en MDC (25 ml, 10 vol), se agregó H₂O₂ (1,3 g, 39,30 mmol; 30% solución) a 0-5°C.

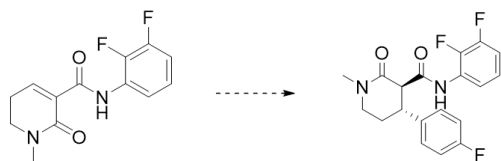
La masa de reacción se agitó a 0-5 °C por 2 hrs. La masa de reacción se templó en solución de NaHCO₃ saturada helada, y se extrajo con Diclorometano (2x50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (3x20 mL), se secaron bajo Na₂SO₄ y se concentraron para obtener crudo. El compuesto crudo se suspendió en IPA (5 mL), se agitó por 2 h, se filtró el sólido y se secó para obtener 1,2 g de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida como sólido amarillo claro 80% rendimiento, pureza 98,3% según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.86-7.84 (t, Jis8 Hz, 1H) 7.23-7.11 (m, 2H), 3.53-3.49 (t, Jis16 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H).

LCMS (EI): m/z 267.2 (M+1).

Preparación AN

Síntesis de anti-N-(2,3-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxamida



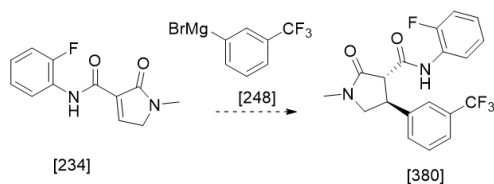
En un RBF de dos cuellos de 25 mL, se disolvió 1-bromo-4-fluorobenceno (530 mg, 3,0 mmol) en THF seco (6 mL, 11 vol). La masa de reacción se enfrió a -78 a -70°C, se agregó *n*- Butil litio (1,8 mL, 2,5M, 1,5 eq) a la mezcla de reacción. El RM se dejó agitar a -78-70°C por 1h. En otro matraz, se tomó N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida (250 mg, 0,93mmol), Complejo de sulfuro de dimetilbromuro de cobre (I) (9 mg, 0,046 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (35 mg, 0,056 mmol) in THF (5 mL, 20 vol) y la mezcla de reacción se enfrió a -78-70°C. A este RM, se agregó 1-bromo-4-fluorobenceno litiado gota a gota a -78-70°C y se agitó por 1 h. La masa de reacción se templó en solución acuosa de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentra para obtener crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente y se obtuvo 40 mg de anti-N-(2,3-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-2-oxopiperidina-3-carboxamide como sólido blanquecino. 11,7% rendimiento, pureza ~90% por LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 3.84- 3.81 (d, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H).

LCMS (ES): m/z 363.3 (M+1).

Preparación ANa

Síntesis de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida utilizndo (R)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) en metil terc-butil éter como un solvente.



En un matraz A de 25 mL, se tomó (R)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) (91 mg 0,320 mmol) en 2 mL de Metil terc-butil éter seco a 20-25°C y se agitó por 50 min. En un matraz B, se agregó lentamente bromuro de (3-(trifluorometil)fenil) magnesio (5,3 mL, 4,26 mmol, 0,8 M en Et₂O) en Bis-[2-(N,N-éter dimetilaminoetilico) (683 mg 4,27 mmol) en 3 mL de Metil terc-butil éter seco a 0-5°C bajo nitrógeno y luego, se agitó por 30 min. La mezcla A luego se introdujo en la mezcla B a 0-5°C. Luego, el RM se calentó a 20-25°C, y se agitó por 1 hr. Luego, RM se enfrió a 0-5°C, se agregó N-

(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (500 mg 2,13 mmol) en Metil terc-butil éter (5 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a 20-25°C y se agitó por 12 h. La reacción se templó con 10% de solución acuosa de HCl y se extrajo con acetato de etilo (25 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío para obtener 800 mg de crudp. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando Acetato de etilo/Hexane (20:80) como eluyente y se obtuvo 50 mg de (3S,4S)-N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida con relación de enantiómeros quirales de (enantiómero R,R: enantiómero S,S) 1:2 de acuerdo con HPLC quiral.

LCMS (ES): m/z 381.2 (M+1).

Preparación AO

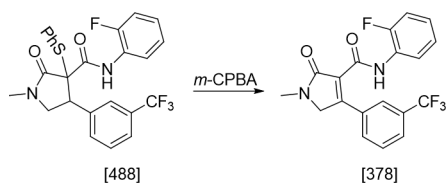
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida

A la solución agitada de NaH (0,94 g, 39,47 mmol) en THF (10 mL) a 0-5°C, se agregó N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida (1,5g, 3,94 mmol) en THF (10 mL). La masa de reacción se agitó a 0-5°C por 20 minutos. Se agregó Difenildisulfuro (1,29 g, 5,92 mmol) en THF (10 mL) a 0-5°C. El RM se agitó a 20-25°C por 48 hrs. La masa de reacción se templó en agua fría, se extrajo con acetato de etilo (3x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando Acetato de etilo/Hexano como eluyente para obtener 1,5 g de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como sólido blanquecino. 78,9% rendimiento, pureza 96,6 % según LCMS.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.28 (s,1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.91 (s, 3H). LCMS (EI): m/z 489.3 (M+1).

Preparación AP

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida



Se disolvió N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-3-(feniltio)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida (1,5g, 3,07mmol) en diclorometano (15mL, 10 vol), se agregó *m*-CPBA (1,05g, 6,14 mmol) a 20-25°C. La masa de reacción se agitó a 20-25°C por 4 h. La masa de reacción se templó en solución de NaHCO₃ saturada helada, y se extrajo con Diclorometano (2x50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (2x50 mL), se secaron bajo Na₂SO₄ y se concentraron para obtener sólido. El sólido se suspendió en heptano (10 mL), se agitó por 2 h, el sólido se filtró y se secó para obtener 600 mg de N-(2-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida como sólido blanquecino (54,5 % rendimiento, pureza 82,8% según LCMS).

¹H NMR (CDCl₃): δ 11.52 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.21 (s, 3H). LCMS (EI): m/z 379.2 (M+1).

Un experto en la técnica reconoce que varios grupos funcionales se pueden convertir en otros para proporcionar diferentes compuestos de Objetivo Saturado abarcados por la Fórmula 1 general definida arriba. Para un recurso valioso que ilustra la interconversión de grupos funcionales de una manera simple y directa, consulte Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Ed., Wiley-VCH, New York, 1999.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para preparar compuestos de Objetivo Saturado y los correspondientes nuevos e intermedios inventivos, pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermedios inventivos a partir de los cuales se preparan. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y elección de los grupos protectores será evidente para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como se muestra en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar pasos sintéticos de rutina adicionales no descritos en detalle para completar la síntesis de compuestos de Objetivo Saturado, entre otros, que abarca la Fórmula 1 general definida arriba y los intermedios novedosos e inventivos aquí detallados. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de los pasos ilustrados en los esquemas anteriores en un orden diferente al implícito en el esquema particular representado para preparar los compuestos que incluyen los compuestos de Objetivo Saturado.

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de Objetivo Saturado y los compuestos intermedios, impurezas, marcadores y degradantes de la invención, incluidos, entre otros, los compuestos incluidos en las fórmulas generales **II**, **III**, **IV** y **D**, descritos y definidos aquí pueden someterse a diversas reacciones electrofílicas, nucleófilas, radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar sustituyentes existentes.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica que utilice esta descripción divulgada puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los ejemplos anteriores, las realizaciones descritas y las descripciones de los procesos deben, por lo tanto, interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitativos de la divulgación de ninguna manera.

Los inventores reivindican protección para todas las realizaciones prácticas de su invención; si involuntariamente se ha incluido accidentalmente una realización inviable en el alcance de una descripción o definición amplia, los inventores aclaran que todas las realizaciones inviables quedan definitivamente y sin reservas excluidas de las reivindicaciones de protección. En otras palabras, una realización que no pueda llevarse a la práctica, por definición, fuera de la amplitud del ámbito de protección solicitado.

Los inventores reivindican protección para todas las realizaciones no obvias y novedosas de su invención; si involuntariamente una realización que no es novedosa se ha incluido accidentalmente dentro del alcance de una descripción o definición amplia, los inventores aclaran que todas las

realizaciones anticipadas son y han sido excluidas de las reivindicaciones para protección. En otras palabras, si en una realización de múltiples componentes que incluye varios compuestos al examinar se determina que incluye un miembro anticipado del grupo de componentes abarcados, luego, por definición, los inventores no tenían intención de incluirlo y ese compuesto está y siempre estuvo fuera de la amplitud de ámbito de protección solicitado. El error de incluir involuntariamente un compuesto anticipado dentro de una lista amplia de compuestos debido a la inexactitud de la textura debe subsanarse mediante la eliminación de ese miembro del grupo erróneo, sin afectar los compuestos restantes de esa lista o grupo.