

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 970**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10715853 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2424862**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos y sus precursores**

30 Prioridad:

30.04.2009 EP 09159246

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.12.2014

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**RACK, MICHAEL;
KÖRBER, KARSTEN y
KAISER, FLORIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 970 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos y sus precursores

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para preparar compuestos de estireno halogenados que son precursores en la síntesis de compuestos de isoxazolina sustituidos.

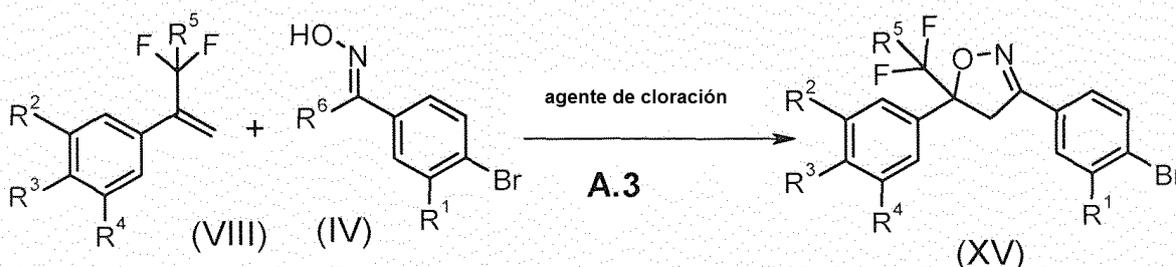
5 Dada su actividad plaguicida, los compuestos de isoxazolina sustituidos son compuestos interesantes para un uso amplio en, por ejemplo, agricultura o para fines de sanidad animal.

10 Por tanto, existe una necesidad constante en la industria de proporcionar procedimientos de preparación de dichos compuestos de isoxazolina sustituidos que tienen mejores características en comparación con lo establecido en la técnica. Dichas características incluyen etapas de procedimientos que facilitan la preparación segura, ecológica y económicamente atractiva de compuestos de isoxazolina sustituidos.

De acuerdo con lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar dicho nuevo procedimiento de preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos que evite las desventajas de la técnica.

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) que se define a continuación, que comprende las etapas siguientes:

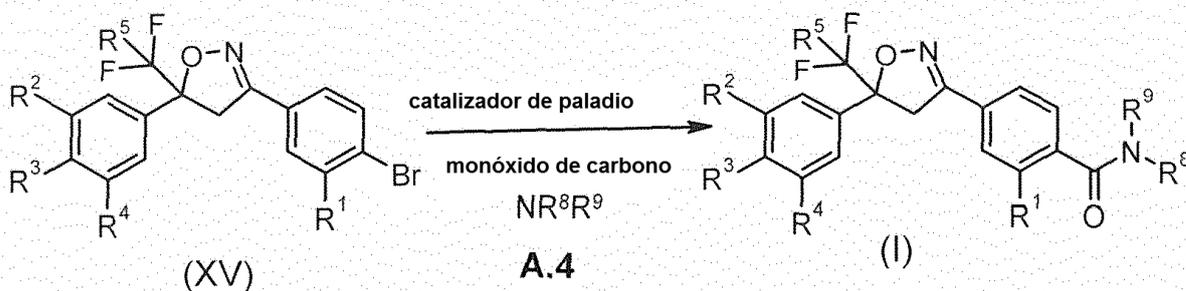
15 - en la etapa A.3 del procedimiento, el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un agente de cloración y una base para dar un compuesto de fórmula (XV).



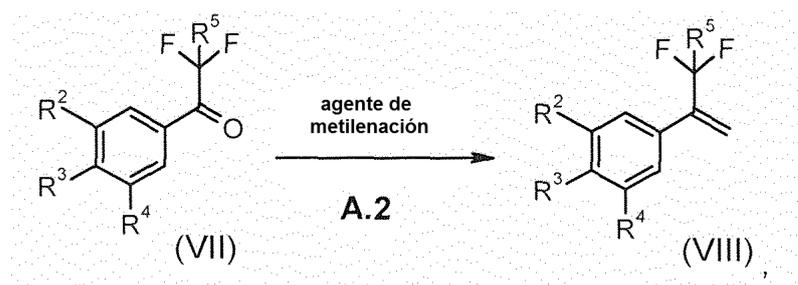
en las que:

20 de R¹ a R⁵ son como se define más adelante, y R⁶ es H;

- en una etapa A.4 del procedimiento, el compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar con monóxido de carbono y una amina en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (I).

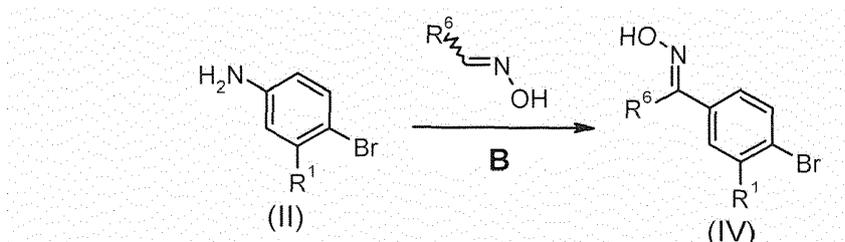


25 en las que de R¹ a R⁵, R⁸ y R⁹ son como se define más adelante; en la que el compuesto de estireno de fórmula (VIII) se obtiene en una etapa A.2 del procedimiento haciendo reaccionar un compuesto de acetofenona de fórmula (VII)



en las que R² a R⁵ son como se define a continuación,
con un agente de metilación,

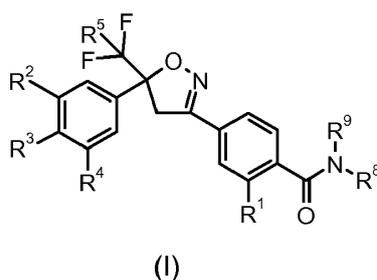
5 en el que el agente de metilación es seleccionado de un grupo que consiste en dimetiltitanoceno, óxido de difenilmetilfosfina, sulfuro de dimetoximetilfosfina, pentametilfosfónico diamida, dimetilsulfóxido, (trialquilestanil)(trimetilsilil)metano, trimetilsilil(fenil)metano, tetracloruro de titanio y diyodometano o dibromometano, diclorotitanoceno y trimetilaluminio, metilnitrifenilfosfina, yoduro de trimetilsulfonio, dicloro(ciclopentadienil)zirconio y diyodometano o dibromometano dimetil metanofosfonato, cloruro de metanosulfonilo, (clorometil)trimetilsililano, diazometiltrimetil silano, reactivo de Nysted o un precursor de los mismos,
10 y el compuesto de fórmula (IV) se prepara en una etapa B del procedimiento mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) con formoxima:



en las que R¹ y R⁶ son como se define a continuación;

15 Adicionalmente, el procedimiento facilitado de la preparación reduce las múltiples etapas a menos etapas y, por tanto, requiere menos energía, y, por tanto, es respetuoso con el medio ambiente. Y, además, el procedimiento es más convergente y debido al menor número de etapas en comparación con los procedimientos publicados, es más fácil de realizar y acceder.

Los compuestos de isoxazolina sustituidos preparados de acuerdo con el nuevo procedimiento de la presente invención son de fórmula (I)



20

en la que

R¹ es seleccionado de H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, Cl, Br, I, CN, NO₂, SF₅, OCH₃, OCF₃ o OCHF₂

R² es seleccionado de H, F, Cl, Br, I o CF₃;

R³ es seleccionado de H, F, Cl, Br o CN;

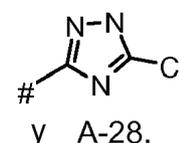
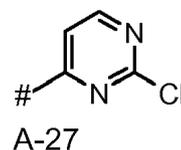
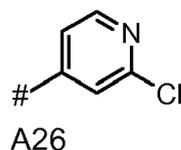
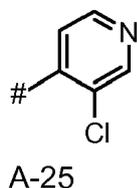
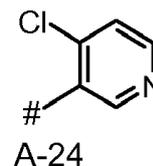
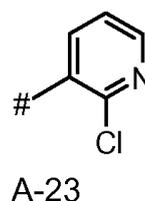
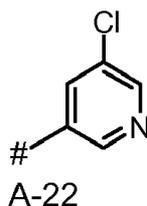
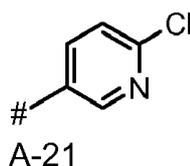
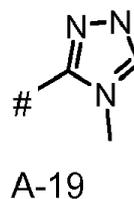
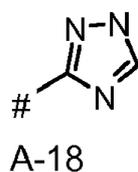
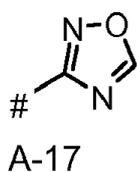
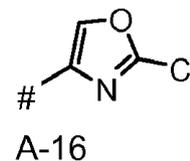
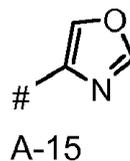
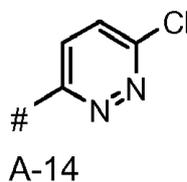
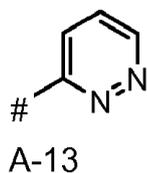
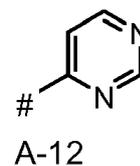
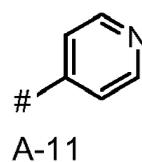
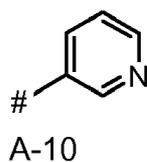
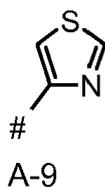
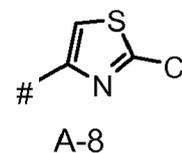
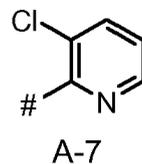
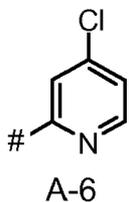
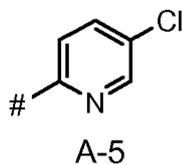
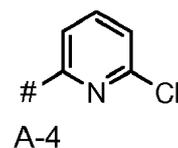
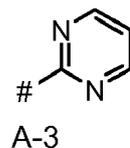
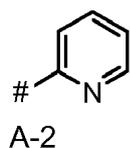
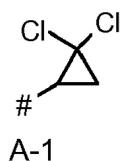
25 R⁴ es seleccionado de H, F, Cl, Br, I o CF₃;

R⁵ es seleccionado de H, F, Cl o CF₃;

R⁸ s es seleccionado de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con n sustituyentes R¹⁰, o Z-A,
y en la que

Z es un enlace químico, CH₂, CH₂CH₂ o C=O y

30 A es seleccionado del grupo que consiste en



5

y en las que el " #" en las fórmulas de las variables A indica el enlace a Z, o en las que

10 n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4 y cada R¹⁰ es seleccionado independientemente del valor de n del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, azido, nitro, -SCN, SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, -Si(R¹⁷)₂R¹⁸, -OR¹¹, -OSO₂R¹¹, -SR¹¹, -S(O)_mR¹¹, -S(O)_nN(R¹²)R¹³, -N(R¹²)R¹³, -C(=O)N(R¹²)R¹³,
 15 -C(=S)N(R¹²)R¹³, -C(=O)OR¹¹, fenilo que puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R¹⁴, y un anillo heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo, en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más radicales R¹⁴; o dos radicales R¹⁰ unidos adyacentemente juntos forman un grupo seleccionado de =CR¹⁵R¹⁶, =S(O)_mR¹¹,

$=S(O)_mN(R^{12})R^{13}$, $=NR^{12}$, $=NOR^{11}$ y $=NNR^{12}$,

o dos radicales R^{10} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados entre N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo;

y en la que

R^{11} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o oxigenados; y / o puede llevar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6) carbonilo;

R^{12} , R^{13} son seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o oxigenados; y / o puede llevar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_4 ; alquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, (siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) carbonilo;

o, cuando R^{12} y R^{13} están adyacentes en el mismo nitrógeno, las dos R adyacentes pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva formando de una cadena de alqueno C_2-C_6 ;

en este caso, la cadena de alqueno puede contener 1-2 átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, y puede estar opcionalmente sustituido arbitrariamente con átomos de halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 ;

cada R^{14} es seleccionado, independientemente de cada vez que aparezca e independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcialmente o completamente halogenados y/u oxigenados y/o pueden portar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcialmente o completamente halogenados y/o portan 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6); (alcoxi C_1-C_6) carbonilo; o dos R^{14} juntos pueden formar $=C(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $=N(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $=NO(\text{alquilo } C_1-C_6)$; $=O$; o, cuando dos R^{14} están adyacentes en un átomo de nitrógeno, los dos R^{14} adyacentes pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado junto con el átomo de nitrógeno que los porta formando una cadena alqueno C_2-C_6 ; en este caso, la cadena de alqueno puede contener 1-2 átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, y puede estar opcionalmente sustituido arbitrariamente con átomos de halógeno,

haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 ; R^{15} , R^{16} son seleccionados de forma independiente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, azido, nitro, $-SCN$, SF_5 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / u oxigenados; y / o pueden portar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_4 ; alquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6) carbonilo, (alquilo C_1-C_6) amino, di-(alquilo C_1-C_6) amino;

o

R^{15} y R^{16} en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos $=C(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $=N(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $=NO(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $=O$;

R^{17} , R^{18} son seleccionados, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , fenilo y bencilo; R^9 es seleccionado de H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $C(=O)CH_3$ o $C(=O)OCH_3$;

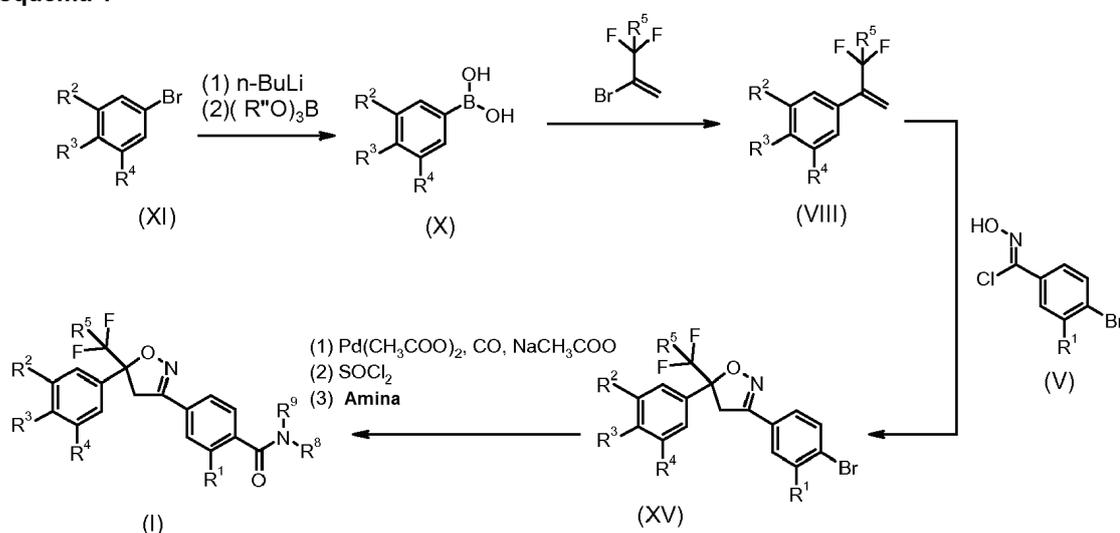
Tales compuestos de isoxazolina sustituidos se han descrito para su uso como plaguicidas, es decir, en el documento WO 2005/085216 (que corresponde al documento US 20070066617). Isoxazolininas de arilo insecticidas relacionadas se han descrito adicionalmente en los documentos JP 2007-016017, WO 2007/026965, JP 2007-106756, WO 2007/070606, WO 2007/075459, WO 2007/079162, WO 2007/105814, WO 2007/125984, WO 2007/074789, JP 2008-156347, WO 2008/012027, WO 2008/019760, WO 2008/108448, JP 2008-239611, WO 2008/122375, WO 2008/130651, WO 2008/150393, WO2008/154528, WO 2009/002809, WO 2009/003075, WO 2009/24541, WO 2009/001942, WO 2009/063910 y WO 2010/005048.

Los procedimientos de preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos se han descrito en diferentes publicaciones, por ejemplo, como en el documento WO 2010/005048.

La síntesis de compuestos de fórmula (I) se ha descrito en, por ejemplo, el documento WO 2007/026965 y en el documento JP 2008-133242, como se muestra en el esquema 1 a continuación, en la que un bromuro de arilo de fórmula (XI) se metaló con un reactivo de organolitio y después se inactivó con un éster de ácido bórico para dar ácidos borónicos de fórmula (X). Este último se acopló después en una reacción de Suzuki para dar estirenos de fórmula (VIII). Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII) también se pueden proporcionar mediante reacción de Grignard de un compuesto (XI) como se describe en el documento WO 2009/126668. La cicloadición mediada por bases de estirenos de fórmula (VIII) con cloruros de ácido hidroxámico de fórmula (V) proporciona isoxazolininas de fórmula (XV).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar después en una reacción de aminación catalizada por paladio carbonilativa de las isoxazolininas de fórmula (XV) como se describe en el Esquema 1 a continuación. Esta reacción se ha descrito en el documento WO 2007/079162 y en el documento WO2008 / 145740.

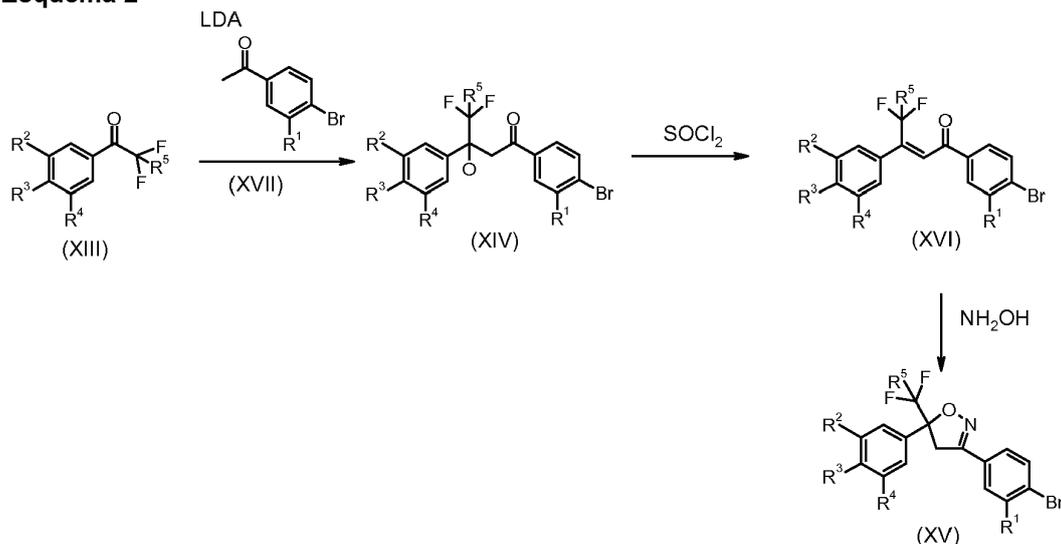
Esquema 1



15 en el que R'' es un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo o fenilo.

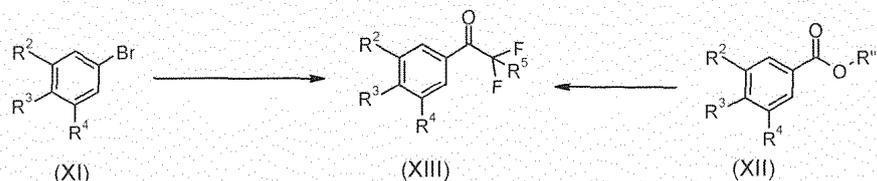
Como alternativa, los compuestos de fórmula (XV) se pueden sintetizar a partir de enonas de fórmula (XVI) mediante reacción con hidroxilamina, como se muestra en el esquema 2 a continuación. Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden sintetizar a partir de beta-hidroxicetonas de fórmula (XIV) mediante deshidratación. Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de acetofenonas de fórmula (XIII) mediante una reacción aldólica con compuestos de fórmula (XVII), como, por ejemplo, se describe en el documento JP 2008-133242. Las acetofenonas correspondientes de fórmula (XVII) pueden prepararse como se describe en, por ejemplo, el documento JP 2008-156347.

Esquema 2



5 La síntesis de las acetofenonas de fórmula (XIII) se ha descrito, por ejemplo, en el documento JP 2008-133242, como se muestra en el Esquema 3 a continuación, en el que el compuesto litiado (XI) mencionado anteriormente se ha inactivado con un análogo de ácido acético totalmente halogenado, ilustrado como ejemplo con trifluoroacetato de etilo y clorodifluoroacetato de etilo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIII) pueden sintetizarse mediante reacción del reactivo de Ruppert con un éster de fórmula (XII) en presencia de una fuente de flúor, como, por ejemplo, se describe en el documento WO 2007/074789.

Esquema 3



en el que R'' es un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo o fenilo

10 El significado de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ y R⁹ para las fórmulas utilizadas en los esquemas 1 a 3 se define como para fórmula (I).

Sin embargo, los procedimientos para la preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos como se ha descrito anteriormente tienen varias desventajas.

La aplicación de compuestos de organolitio, tales como butil-litio, representa una etapa del procedimiento peligrosa en términos de seguridad de la reacción. Especialmente, cuando se usa a un nivel de producción a gran escala.

15 Asimismo, la disponibilidad de reactivo de Ruppert a gran escala es limitada. Por lo tanto el procedimiento de preparación como se ha descrito anteriormente no es económicamente atractivo.

Adicionalmente, el procedimiento facilitado de la preparación, que reduce las múltiples etapas a menos etapas, requeriría menos energía, y, por tanto, sería respetuoso con el medio ambiente.

20 De acuerdo con lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar dicho procedimiento para preparar compuestos de isoxazolina sustituidos que evita dichas desventajas de la técnica.

Además, este nuevo proceso permite una manipulación más segura de la reacción ya que se puede evitar el uso de compuestos de organolitio.

Procedimiento de la invención

25 La presente invención a continuación se refiere al procedimiento para la preparación de compuestos (I) a través de compuestos de estireno halogenados (VIII), que son compuestos intermedios importantes en la síntesis de

5 compuestos isoxazolina sustituidos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 4 a continuación. La síntesis de
compuestos de fórmula (I) comienza a partir de acetofenonas de fórmula (VII), que se han preparado mediante la
reacción de Grignard de halogenuros de fórmula (VI) con magnesio o un reactivo de Grignard y la posterior
inactivación con un derivado de ácido halogenado en una etapa del procedimiento aguas arriba. Los estirenos
deseados de fórmula (VIII) de acuerdo con la presente invención se preparan después a partir de la acetofenona
sustituida apropiada de fórmula (VII) a través de una reacción de Wittig. Además, las bromo anilinas de fórmula (II)
reaccionan en una reacción de Sandmeyer con formoxima y dependiendo de las condiciones de reacción, se puede
obtener un aldehído de fórmula (III) o una oxima de fórmula (IV). En caso de que se obtengan aldehídos de fórmula
(III), un procedimiento de una etapa conduce a oximas de fórmula (IV). Estas últimas oximas sufren una cicloadición
10 con estirenos de fórmula (VIII) ya sea en un procedimiento de dos etapas a través de cloruro de ácido hidroxámico
(V) como se mostrará más adelante o una reacción en un solo recipiente para dar directamente isoxazolininas de
fórmula (XV). Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar después en una reacción de aminación catalizada
por paladio las isoxazolininas de fórmula (XV).

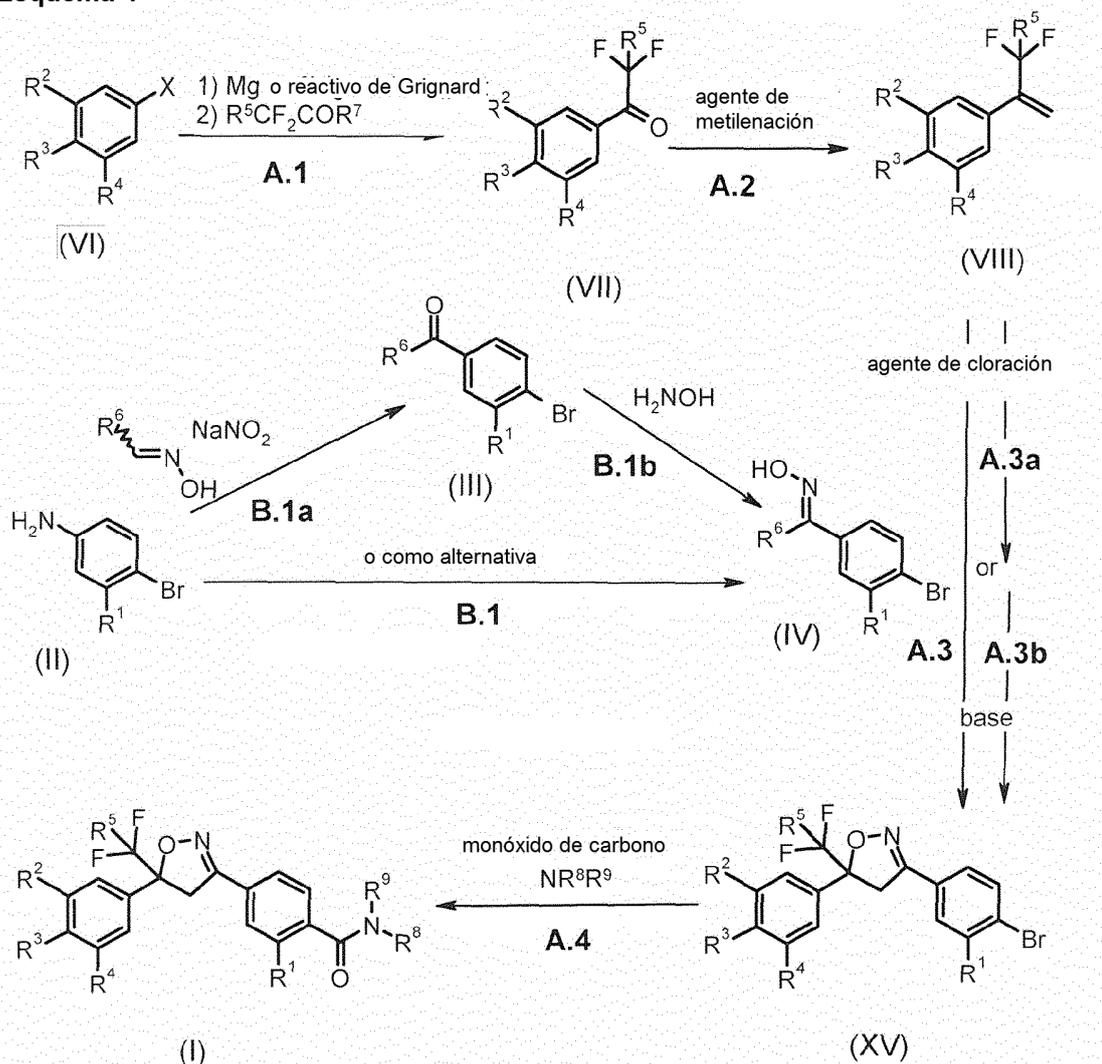
15 Las anilinas de bromo de fórmula (II) mencionadas anteriormente también pudieron reaccionar en una reacción de
Sandmeyer con acetaldoxima en lugar de formoxina y darían como resultado un compuesto de fórmula (XVII) como
se describe en el Esquema 2 anterior, en el que R^6 es CH_3 , que es otro compuesto intermedio útil para la
preparación de compuestos de fórmula (I). Como se ha mencionado anteriormente, este compuesto de fórmula
(XVII) podría después reaccionar con una acetofenona de fórmula (XIII) en una reacción de aldol y procesarse
adicionalmente para dar los compuestos de fórmula (I).

20 Las partes y etapas individuales del procedimiento se han descrito en la técnica por separado. El procedimiento de
dos etapas de la cicloadición se ha descrito en los documentos WO 2005/085216, JP 2007-016017, WO
2007/026965, WO 2007/079162, JP 2007-106756, WO 2007/105814, WO 2007/125984, WO 2008/012027, WO
2008/019760, WO 2008/108448, JP 2008-239611, WO 2008/122375, WO 2008/130651, WO 2009/002809, el
procedimiento en un solo recipiente de la cicloadición se ha descrito en los documentos WO 2007/070606, WO
25 2007/075459, WO 2008/150393. La reacción de Grignard se ha descrito en Heterocycles 1993, 35, 2, 997-1004 o en
el documento WO 2009/126668. La cicloadición se ha descrito en los documentos WO 2007/070606 y WO
2007/075459. La etapa final de la reacción que da lugar a los compuestos de fórmula (I) se ha descrito en los
documentos WO 2007/079162 y WO2008 / 145740. La reacción de olefinación se conoce, por ejemplo, por Nader et
al, J. Org. Chem. 1994, 59, 2898, pero nunca se ha descrito para derivados halogenados tales como acetofenonas
30 halogenadas.

Se ha encontrado sorprendentemente que la reacción de Wittig en acetofenonas es aplicable para la obtención de
compuestos de estireno halogenados de fórmula (VIII) y para el uso del procedimiento en la síntesis de compuestos
de isoxazolina sustituidos.

35 Por tanto, el procedimiento de proporcionar compuestos de estireno halogenados (VIII) se incorpora en la
combinación y la secuencia de otras etapas individuales del procedimiento de preparación de los compuestos de
isoxazolina sustituidos (I). El procedimiento de la presente invención es nuevo e inventivo sobre la técnica anterior.

Esquema 4



en el que en el esquema 4:

- 5 R¹ a R⁵ se definen como anteriormente.
 R⁶ es H,

y en el que el agente de la segunda etapa de A.1 es un derivado de ácido di- y trifluoroacético,

R⁷ es, por ejemplo, sin limitarse a, OH, F₃CCOO, halógeno, alcoxi C₁-C₆, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, N(OCH₃)CH₃, piperidina, morfolina o piperazina, y en el que los últimos tres radicales están unidos a través de su átomo de nitrógeno;

- 10 Los términos para los grupos orgánicos usados en la definición de las variables, tales como, por ejemplo, el término "halógeno", son términos colectivos que representan a los miembros individuales de estos grupos de restos orgánicos. En cada caso, el prefijo C_x-C_y denota el número de átomos de carbono posibles.

El término "halógeno" se refiere en cada caso a flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor o cloro.

Ejemplos de otros significados son:

- 15 El término "alquilo", como se utiliza en alquilo C₁-C₈ y en los términos alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₂ y alquiltio C₁-C₄, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que comprende especialmente de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo,

- 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ comprende, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimeteletilo.
- 10 El término "alqueno C₂-C₆" hace referencia a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monoinsaturados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y un doble enlace C-C en cualquier posición, por ejemplo, alqueno C₂-C₆, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.
- 15
- 20
- 25 El término "alquino C₂-C₆" hace referencia a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monoinsaturados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y un triple enlace C-C en cualquier posición, por ejemplo alquino C₂-C₆, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3,3-dimetil-2-butinilo, etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo o 1-etil-1-metil-2-propinilo.
- 30
- 35 El término "alcoxi C₁-C₆" hace referencia a grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en el que los grupos están unidos a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen alcoxi C₁-C₆, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, OCH₂-C₂H₅, OCH(CH₃)₂, n-butoxi, OCH(CH₃)-C₂H₅, OCH₂-CH(CH₃)₂ y OC(CH₃)₃.
- 40 El término "alquiltio C₁-C₆" hace referencia a grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en el que los grupos están unidos a través de un átomo de azufre. Ejemplos incluyen alquiltio C₁-C₆, tal como, por ejemplo, metiltio, etiltio, SCH₂-C₂H₅, SCH(CH₃)₂, n-butiltio, SCH(CH₃)-C₂H₅, SCH₂-CH(CH₃)₂ y SC(CH₃)₃.
- 45 El término "haloalquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento y en los restos haloalquilo de haloalcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi y alquiltio C₁-C₆, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos están reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo haloalquilo C₁-C₆, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoroisopropilo, etc.
- 50 El término "haloalqueno C₂-C₆" como se usa en el presente documento, que también se expresa como "alqueno C₂-C₆-que está parcial o totalmente halogenado" y los restos haloalqueno en haloalquenilo, haloalquenilcarbonilo y similares se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen de 2 a 4 ("haloalqueno C₂-C₄") o de 2 a 6 ("haloalqueno C₂-C₆") átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición (como se ha mencionado anteriormente), en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos están reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo, por ejemplo clorovinilo, cloroalilo y similares.
- 55 El término "haloalquino C₂-C₆" como se usa en el presente documento, que también se expresa como "alquino C₂-C₆-que está parcial o totalmente halogenado" y los restos haloalquino en haloalquinilo, haloalquinilcarbonilo y similares se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen de 2 a 4 ("haloalquino C₂-C₄") o de 2 a 6 ("haloalquino C₂-C₆-"), de 3 a 4 ("haloalquino C₃-C₄"), de 2 a 6 ("haloalquino C₂-C₆") o de 3 a 6 ("haloalquino C₃-C₆") átomos de carbono y uno o dos triples enlaces en cualquier posición (como se
- 60

ha mencionado anteriormente), en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos están reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo.

El término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos haloalquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, que están unidas a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen mono-, di- y trifluorometoxi, mono-, di- y triclorometoxi, 1-fluoroetoxi, 1-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 1,1,1,2,3,3-hexafluoroisopropoxi, 1,1,2,3,3,3-hexafluoroisopropoxi, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxi o heptafluoroisopropoxi.

El término "haloalquiltio C₁-C₆" se refiere a grupos haloalquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, que están unidas a través de un átomo de azufre. Ejemplos incluyen mono-, di- y trifluorometiltio, mono- di y triclorometiltio, 1-fluoroetiltio, 1-cloroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2-cloroetiltio, 1,1-difluoroetiltio, 1,1-dicloroetiltio, 1,2-difluoroetiltio, 1, 2-dicloroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, 1,1,1,2, 3,3-hexafluoroisopropiltio, 1,1,2,3,3,3-hexafluoroisopropiltio, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio o heptafluoroisopropiltio.

El término "alquilsulfínico C₁-C₂" es un grupo alquilo C₁-C₂ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)] El término "alquilsulfínico C₁-C₄" es un grupo alquilo C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)] El término "alquilsulfínico C₁-C₆" es un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)] El término "alquilsulfínico C₁-C₁₀" es un grupo alquilo C₁-C₁₀ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)] Alquilsulfínico C₁-C₂ es metilsulfínico o etilsulfínico. Alquilsulfínico C₁-C₄ es, además, por ejemplo, n-propilsulfínico, 1-metiletilsulfínico (isopropilsulfínico), butilsulfínico, 1-metilpropilsulfínico (sec-butilsulfínico), 2-metilpropilsulfínico (isobutilsulfínico) o 1,1-dimetiletilsulfínico (terc-butilsulfínico). Alquilsulfínico C₁-C₆ es, adicionalmente, por ejemplo, pentilsulfínico, 1-metilbutilsulfínico, 2-metilbutilsulfínico, 3-metilbutilsulfínico, 1,1-dimetilpropilsulfínico, 1,1-dimetilpropilsulfínico, 1,2-dimetilpropilsulfínico, 2,2-dimetilpropilsulfínico, 1-etilpropilsulfínico, hexilsulfínico, 1-metilpentilsulfínico, 2-metilpentilsulfínico, 3-metilpentilsulfínico, 4-metilpentilsulfínico, 1,1-dimetilbutilsulfínico, 1,2-dimetilbutilsulfínico, 1,3-dimetilbutilsulfínico, 2,2-dimetilbutilsulfínico, 2,3-dimetilbutilsulfínico, 3,3-dimetilbutilsulfínico, 1-etilbutilsulfínico, 2-etilbutilsulfínico, 1,1,2-trimetilpropilsulfínico, 1,2,2-trimetilpropilsulfínico, 1-etil-1-metilpropilsulfínico o 1-etil-2-metilpropilsulfínico. Alquilsulfínico C₁-C₈ es, adicionalmente, por ejemplo, heptilsulfínico, octilsulfínico, 2-etilhexilsulfínico e isómeros posicionales de los mismos. Alquilsulfínico C₁-C₁₀ es, adicionalmente, por ejemplo, nonilosulfínico, decilsulfínico, e isómeros posicionales de los mismos.

El término "haloalquilsulfínico C₁-C₂" es un grupo haloalquilo C₁-C₂ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)]. El término "haloalquilsulfínico C₁-C₄" es un grupo haloalquilo C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)]. El término "haloalquilsulfínico C₁-C₆" es un grupo haloalquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)]. El término "haloalquilsulfínico C₁-C₁₀" es un grupo haloalquilo C₁-C₁₀ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfínico [S (O)]. Haloalquilsulfínico C₁-C₂ es, por ejemplo, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometilsulfínico, diclorofluorometilsulfínico, clorodifluorometilsulfínico, 2-fluoroetilsulfínico, 2-cloroetilsulfínico, 2-bromoetilsulfínico, 2-yodoetilsulfínico, 2,2-difluoroetilsulfínico, 2,2,2-trifluoroetilsulfínico, 2-cloro-2-fluoroetilsulfínico, 2-cloro-2,2-difluoroetilsulfínico, 2,2-dicloro-2-fluoroetilsulfínico, 2,2,2-tricloroetilsulfínico o OC₂F₅. Haloalquilsulfínico C₁-C₄ es, adicionalmente, por ejemplo, 2-fluoropropilsulfínico, 3-fluoropropilsulfínico, 2,2-difluoropropilsulfínico, 2,3-difluoropropilsulfínico, 2-cloropropilsulfínico, 3-cloropropilsulfínico, 2,3-dicloropropilsulfínico, 2-bromopropilsulfínico, 3-bromopropilsulfínico, 3,3,3-trifluoropropilsulfínico, 3,3,3-tricloropropilsulfínico, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-(CH₂F)-2-fluoroetilsulfínico, 1-(CH₂Cl)-2-cloroetilsulfínico, 1-(CH₂Br)-2-bromoetilsulfínico, 4-fluorobutilsulfínico, 4-clorobutilsulfínico, 4-bromobutilsulfínico o nonafluorobutilsulfínico. Haloalquilsulfínico C₁-C₆ es, adicionalmente, por ejemplo, 5-fluoropentilsulfínico, 5-cloropentilsulfínico, 5-bromopentilsulfínico, 5-yodopentilsulfínico, undecafluoropentilsulfínico, 6-fluorohexilsulfínico, 6-clorohexilsulfínico, 6-bromohexilsulfínico, 6-yodohexilsulfínico o dodecafluorohexilsulfínico.

El término "alquilsulfonilo C₁-C₂" es un grupo alquilo C₁-C₂ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. El término "alquilsulfonilo C₁-C₄" es un grupo alquilo C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. El término "alquilsulfonilo C₁-C₆" es un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S (O)] El término "alquilsulfonilo C₁-C₁₀" es un grupo alquilo C₁-C₁₀ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S (O)] Alquilsulfonilo C₁-C₂ es metilsulfonilo o etilsulfonilo. Alquilsulfonilo es, adicionalmente, por ejemplo, n-propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo (isopropilsulfonilo), butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo (sec-butilsulfonilo), 2-metilpropilsulfonilo (isobutilsulfonilo) o 1,1-dimetiletilsulfonilo (terc-butilsulfonilo). Alquilsulfonilo C₁-C₆ es, adicionalmente, por ejemplo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo o 1-etil-2-metilpropilsulfonilo. Alquilsulfonilo C₁-C₈ es, adicionalmente, por ejemplo, heptilsulfonilo, octilsulfonilo, 2-etilhexilosulfonilo e isómeros posicionales de los mismos. Alquilsulfonilo C₁-C₁₀ es, adicionalmente, por ejemplo, nonilosulfonilo, decilsulfonilo, e isómeros posicionales de los mismos.

El término "haloalquilsulfonilo C₁-C₂" es un grupo haloalquilo C₁-C₂ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. El término "haloalquilsulfonilo C₁-C₄" es un grupo haloalquilo C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. El término "haloalquilsulfonilo C₁-C₆" es un grupo haloalquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. El término "haloalquilsulfonilo C₁-C₁₀" es un grupo haloalquilo C₁-C₁₀ tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. Haloalquilsulfonilo C₁-C₂ es, por ejemplo, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometilsulfonilo, diclorofluorometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2-cloroetilsulfonilo, 2-bromoetilsulfonilo, 2-yodoetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2-cloro-2-fluoroetilsulfonilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilsulfonilo, 2,2,2-tricloroetilsulfonilo o OC₂F₅. Haloalquilsulfonilo C₁-C₄ es, adicionalmente, por ejemplo, 2-fluoropropilsulfonilo, 3-fluoropropilsulfonilo, 2,2-difluoropropilsulfonilo, 2,3-difluoropropilsulfonilo, 2-cloropropilsulfonilo, 3-cloropropilsulfonilo, 2,3-dicloropropilsulfonilo, 2-bromopropilsulfonilo, 3-bromopropilsulfonilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, 3,3,3-tricloropropilsulfonilo, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-(CH₂F)-2-fluoroetilsulfonilo, 1-(CH₂Cl)-2-cloroetilsulfonilo, 1-(CH₂Br)-2-bromoetilsulfonilo, 4-fluorobutilsulfonilo, 4-clorobutilsulfonilo, 4-bromobutilsulfonilo o nonafluorobutilsulfonilo. Haloalquilsulfonilo C₁-C₆ es, adicionalmente, por ejemplo, 5-fluoropentilsulfonilo, 5-cloropentilsulfonilo, 5-bromopentilsulfonilo, 5-yodopentilsulfonilo, undecafluoropentilsulfonilo, 6-fluorohexilsulfonilo, 6-clorohexilsulfonilo, 6-bromohexilsulfonilo, 6-yodohexilsulfonilo o dodecafluorohexilsulfonilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₇", como se usa en el presente documento, describe radicales hidrocarbonados cíclicos que comprenden de 3 a 7 átomos de carbono. Entre los ejemplos de radicales cíclicos se incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

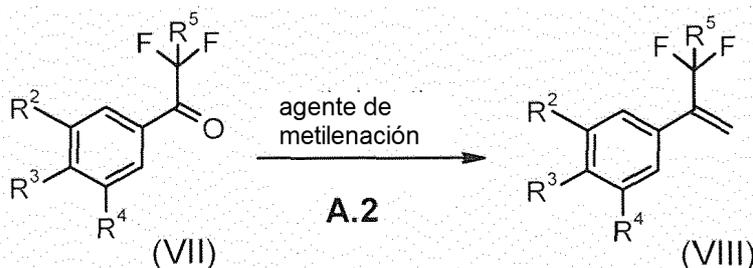
El término "halocicloalquilo C₃-C₈", como se usa en el presente documento, que también se expresa como "cicloalquilo C₃-C₈ que está parcial o totalmente halogenado", y los restos halocicloalquilo en halocicloalcoxi, halocicloalquilcarbonilo y similares se refiere a grupos hidrocarburo saturados mono o bi o policíclicos que tienen de 3 a 8 ("halocicloalquilo C₃-C₈") o preferentemente de 3 a 6 ("halocicloalquilo C₃-C₆") miembros de anillo de carbono (como se ha mencionado anteriormente) en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazado por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, en particular, flúor, cloro y bromo.

Descripción detallada de la invención

Las etapas individuales de todo el procedimiento para proporcionar compuestos de isoxazolina sustituidos de fórmula (I) se muestran a continuación con mayor detalle.

Las definiciones de los sustituyentes y las variables corresponden de acuerdo con las dadas para el Esquema 4 y los compuestos de fórmula (I) indicados anteriormente.

A.2 La reacción de Wittig de un compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (VIII)



El término agente de metilación en esta reacción hace referencia a un reactivo seleccionado independientemente de dimetiltitanoceno, óxido de difenilmetilfosfina, sulfuro de dimetoximetilfosfina, pentametilfosfónico diamida, dimetilsulfóxido, (trialquilestanil)(trimetilsilil)metano, trimetilsilil(feniltio)metano, tetracloruro de titanio y diyodometano o dibromometano, diclorotitanoceno y trimetilaluminio, metilentrifenilfosfina, yoduro de trimetilsulfonio, dicloro(ciclopentadienil)zirconio y diyodometano o dibromometano dimetil metanofosfonato, cloruro de metanosulfonilo, (clorometil)trimetilsililano, diazometiltrimetil silano, reactivo de Nysted o un precursor de un agente de metilación.

Las reacciones de olefinación de aril cetonas deficientes en electrones, tales como los compuestos de fórmula general (VII), se han descrito en la técnica, por ejemplo, por Nader et al, J. Org. Chem. 1994, 59, 2898-2901.

Sin embargo, la aplicación del procedimiento descrito hacia los sustratos del núcleo de la presente invención no se puede traducir en buenos rendimientos. Por ejemplo una reacción de la muestra empleando 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona solo produjo un 26% del producto deseado con un 71% de pureza según el análisis por cromatografía de gases. Además, el procedimiento descrito emplea reactivos altamente corrosivos y tóxicos, tales

- como cloruro de ácido metano sulfónico y fluoruro de potasio a altas temperaturas. En el curso de un procedimiento de reacción tal, o tras el contacto accidental de la mezcla de reacción con restos de agua, se podrían desarrollar gases extremadamente nocivos, tales como fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno. Este procedimiento requeriría costos e instauración de medidas intensivas de precaución durante el trabajo, así como vasos de materiales resistentes y caros.
- 5
- Sorprendentemente, ahora se ha encontrado, que un procedimiento de reacción de Wittig para la preparación de compuestos de estireno halogenados ofrece varias ventajas sobre la técnica. Las desventajas de la reacción de olefinación como se ha descrito en lo que antecede se evitan, y además, el rendimiento del producto deseado es mejor que en comparación con la reacción de olefinación.
- 10
- Preferiblemente, el agente de metilación se obtiene con un precursor del agente de metilación, que es yoduro de trifenilmetilfosfonio, bromuro de trifenilmetilfosfonio o cloruro de trifenilmetilfosfonio recién triturado. Especialmente preferidos son el bromuro de de trifenilmetilfosfonio o el cloruro de trifenilmetilfosfonio. El precursor se activa mediante la adición de una base.
- 15
- La base para activar el precursor del agente de metilación se puede tomar de alcoholatos de metales alcalinos, tales como, entre otros, metóxido de potasio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, reactivos de organolitio, amidas de litio o de sodio. Preferiblemente se utilizan alcoholatos de metales alcalinos. Una ventaja del uso de metóxido de potasio en comparación con terc-butóxido de potasio es, por ejemplo, que es más barato y el metanol resultante es mucho más fácil de separar mediante destilación. Lo mismo se aplica para el uso de metóxido de sodio.
- 20
- El agente de metilación se emplea preferentemente en una relación molar de 1 a 1,5 por mol del compuesto (VII). En particular, se emplean desde 1,02 a 1,2 moles de un agente de metilación, por mol del compuesto (VII).
- La base para activar el precursor también se emplea preferentemente en una relación molar de 1 a 1,5 por mol del compuesto (VII). En particular, se emplean de 1,02 a 1,2 moles de una base, por mol del compuesto (VII).
- 25
- Una realización adicional de la presente invención es el orden de adición de los reactivos a la reacción. Esto también fue encontrado que tenía un impacto sobre el rendimiento aislado.
- En una realización preferida, el precursor es una sal de fosfonio, y el precursor, la acetofenona de fórmula (VII) y el disolvente se colocan juntos en un recipiente de reacción y después se añade a esta mezcla una solución de la base. Alternativamente, la base también se puede añadir en forma sólida.
- 30
- La reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un agente de metilación a un compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo generalmente a temperaturas de -78 hasta 110 °C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. Preferiblemente, la temperatura está en el intervalo de -20 °C a 100 °C, más preferido el intervalo de temperatura es de entre 0 °C y 80 °C y especialmente preferido entre 20 °C y 70 °C.
- 35
- En la reacción de los compuestos de fórmula (VII) con un agente de metilación, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 110 kPa.
- 40
- La reacción del compuesto de fórmula (VII) con un agente de metilación puede llevarse a cabo en disolventes adecuados. Disolventes orgánicos adecuados para la reacción son hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, diclorobencenos nitrobenzono, piridina o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), metilciclopentiléter, tetrahidrofurano (THF), THF metilo o dioxano o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, disolventes orgánicos no polares como el pentano, hexano, ciclohexano, heptano, octano, nonano y decano y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. La omisión de agua como disolvente facilita su reciclaje y evitar la producción de aguas residuales.
- 45
- La reacción se lleva a cabo preferentemente en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, diclorobencenos, nitrobenzono, piridina o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter, terc-butil metil éter (MTBE), metilciclopentiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano o THF metilo. Especialmente preferidos son éter dietílico y THF.
- 50
- En una realización preferida adicional, después de la finalización de la reacción, el disolvente se separa por destilación y un disolvente no polar se añade para disolver el producto y precipitar el óxido de trifenilfosfina. Esta última se puede eliminar mediante filtración para fines de reciclaje. Además, las sales inorgánicas resultantes de la reacción del precursor de fosfonio y la base también precipitan. Dichas sales solubles en agua se pueden lavar fácilmente del precipitado de óxido de trifenilfosfina.
- 55

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (VIII) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

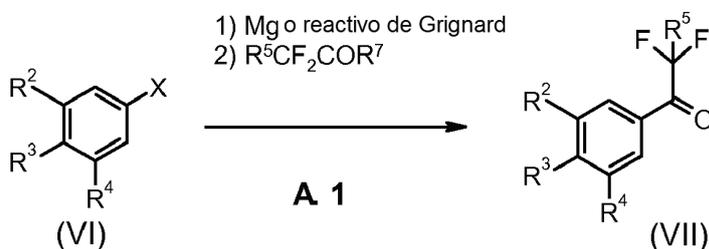
De las mezclas de reacción obtenidas a partir de la reacción de compuestos de fórmula (VII) con un agente de metilación se someten opcionalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos estireno halogenados de fórmula (VIII) pueden, en general, aislarse mediante extracción con un disolvente orgánico tal como mono y diclorobenceno, tolueno, xileno y mesitileno y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

En una realización preferida, el procesamiento se realiza en condiciones no acuosas.

Alternativamente, el compuesto de estireno halogenado (VIII) puede destilarse del disolvente no polar, en el caso de que el punto de ebullición del disolvente no polar sea más alto que el punto de ebullición del producto. En el caso en el que el punto de ebullición del disolvente no polar sea inferior, el disolvente tiene que evaporarse. El producto puede eliminarse por destilación en la bomba de destilación.

Para la aplicación de la reacción de A.2 también es posible utilizar los productos brutos de los compuestos de fórmula (VII) como se obtienen de la reacción de Grignard descrita en A.1 a continuación sin más procesamiento. Tales compuestos de fórmula (VII) producto de reacción pueden contener opcionalmente pequeñas cantidades de los productos secundarios de hidrólisis de los reactivos de Grignard. Sin embargo, los compuestos de estireno halogenados (VIII) tienen un punto de ebullición más alto que los respectivos productos de hidrólisis resultantes de la etapa (A 1). Por lo tanto una fácil separación de tales productos secundarios de hidrólisis es posible mediante destilación.

A. 1. La reacción de Grignard aguas arriba de un compuesto de fórmula (VI) para dar un compuesto de fórmula (VII)



La reacción de un compuesto de fórmula (VI), en la que X es halógeno, con un compuesto de fórmula (VII), comienza con la reacción de Grignard.

El agente de la primera etapa se refiere a un reactivo seleccionado independientemente de magnesio (virutas o polvo) o un reactivo de Grignard. En el caso de magnesio, el magnesio se puede activar con reactivos como yodo, bromo, dibromoetano, reactivos de Grignard adecuados para la reacción son halogenuros de alquilmagnesio por ejemplo cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, acetato de bromuro de magnesio, yoduro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, yoduro de propilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, yoduro de isopropilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, yoduro de butilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, bromuro de sec-butilmagnesio, yoduro de sec-butilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio, bromuro de terc-butilmagnesio, yoduro de terc-butilmagnesio, cloruro de isobutilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio y yoduro de isobutilmagnesio.

La reacción se lleva a cabo preferentemente con cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, bromuro de sec-butilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio, bromuro de terc-butilmagnesio, cloruro de isobutilmagnesio y bromuro de isobutilmagnesio.

La reacción se lleva a cabo más preferentemente con magnesio, cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, cloruro de terc-butilmagnesio y bromuro de terc-butilmagnesio.

El halógeno del compuesto de fórmula (VI) es preferentemente Cl o Br.

El agente de la segunda etapa se refiere a un reactivo seleccionado independientemente a partir de derivados de ácidos di- y trifluoroacético. Los derivados adecuados para la reacción son cloruros, bromuros y fluoruros de di- y trifluoroacetilo, así como alquilésteres de ácido di- y trifluoroacético, en los que los ésteres de alquilo de los ácidos di- y trifluoroacético pueden ser ésteres metílicos de ácidos di- y trifluoroacético y sus ésteres de etilo, adicionalmente anhídridos y di- y tri-fluoroaceramidas de ácidos di- y trifluoroacético, especialmente N, O-dimetilhidroxilamidas, dimetilamidas, dietilamidas, dibutilamidas, morfolina amidas y amidas de piperidina.

La segunda etapa de reacción se lleva a cabo preferentemente con cloruros, bromuros y fluoruros de di- y trifluoroacetilo, así como alquilésteres de ácidos di- y trifluoroacético, los alquilésteres de ácidos di- y trifluoroacético pueden ser ésteres de metilo de los ácidos di- y trifluoroacético y sus ésteres de etilo

La reacción de Grignard de un compuesto de fórmula (VI) con magnesio o un reactivo de Grignard y un electrófilo con un compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo, preferentemente, a temperaturas de -78 hasta 110 °C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La primera etapa (reacción de Grignard) de la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -30 a 110 °C. La segunda etapa (adición electrófila) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -78 °C a 50 °C.

En la reacción de los compuestos de fórmula (VI) con magnesio o un reactivo de Grignard (primera etapa), la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 110 kPa.

En la reacción de los compuestos de la primera etapa con electrófilos (segunda etapa), la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 20.000 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 10.000 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 5.000 kPa.

El magnesio o un reactivo de Grignard se emplean preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (VI). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de magnesio o un reactivo de Grignard, por mol del compuesto (VI).

Los electrófilos se emplean preferentemente en una relación molar de 0,9 a 5 por mol del compuesto (VI). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,5 mol, de electrófilos por mol del compuesto (VI).

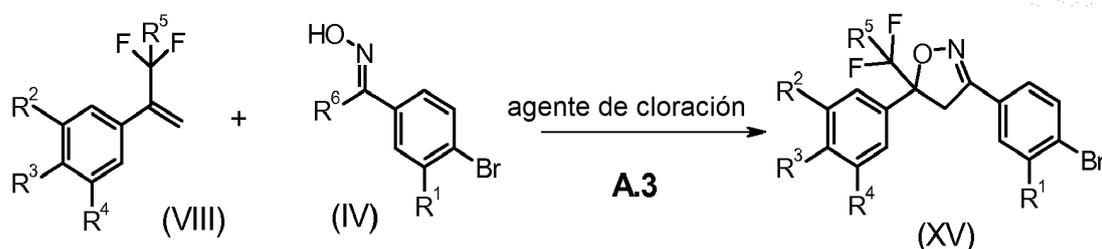
La reacción del compuesto de fórmula (VI), con el magnesio o un reactivo de Grignard y un electrófilo puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares y no polares apróticos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno, terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter, terc-butil metil éter (MTBE), tetrahydrofurano ciclopentil metil éter (THF) o dioxano o, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno, o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter, terc-butil metil éter (MTBE), metilciclopentiléter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano.

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (VIII) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (VI) con el reactivo de Grignard y un electrófilo se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con un ácido acuoso o una solución acuosa de NH₄Cl. Después de la acidificación de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (VII) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

A.3 La reacción posterior de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (XV)



El término agente de cloración se refiere a un reactivo seleccionado independientemente de cloro, hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida o cloramina T.

5 La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración en presencia de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XV) se lleva a cabo generalmente a temperaturas de -20 a 120°C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

10 En la reacción de los compuestos de fórmula (IV) con un agente de cloración, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 130 kPa.

15 El agente de cloración se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 10 por mol del compuesto (IV). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 5 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 2 mol, de un agente de cloración por mol del compuesto (IV). El compuesto de fórmula (VIII) se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (IV). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,5 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, del compuesto de fórmula (VIII) por mol del compuesto (IV).

20 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración en presencia de un compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en agua como disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

25 La reacción se lleva a cabo preferentemente en agua o en éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

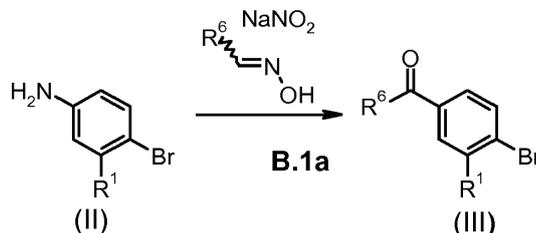
30 La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (XV) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

35 Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (IV) con un agente de cloración en presencia de compuestos de fórmulas (VIII) se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (XV) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

45 Adicionalmente, en la etapa A.3 del procedimiento, el compuesto (IV) se puede preparar a partir del compuesto (II) a través de dos métodos diferentes:

Procedimiento B.1: El compuesto de fórmula (IV) se prepara partiendo del compuesto de fórmula (II) a través de un compuesto intermedio de fórmula (III) (procedimiento de dos etapas).

Etapa B.1 a: La reacción de un compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (III)



- 5 En esta etapa del procedimiento aguas arriba para la preparación de compuestos de fórmula (I), la reacción de un compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo con nitrito de sodio y formoxima y los resultados en los compuestos de fórmula (III), en la que R^6 es hidrógeno.

10 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con nitrilo sódico y formoxima (R^6 es H) en el compuesto (III) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 a 120 °C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

En la reacción de los compuestos de fórmula (XVI) con nitrito sódico y formoxima, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 110 kPa.

15 El nitrito sódico se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (II). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de nitrito sódico por mol del compuesto (II). La formoxima se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (II). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de formoxima por mol del compuesto (II).

20 La reacción del compuesto de fórmula (II) con nitrito sódico y formoxima se lleva a cabo generalmente en agua como disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción con formoxima o una aldoxima son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzono o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

30 La reacción se lleva a cabo preferentemente en agua y un disolvente polar prótico, en particular, en un alcohol C_1-C_4 o un ácido carboxílico y en particular preferentemente en metanol, etanol, acetonitrilo o ácido acético, o en una mezcla de un disolvente polar prótico con un disolvente polar aprótico o en una mezcla de estos disolventes con agua. La cantidad de agua es preferentemente más de 30% en volumen, en particular más del 50% en volumen en base a la cantidad total de disolvente orgánico + agua, y está preferentemente en el intervalo de 50 a 100% en volumen, en particular en el intervalo de 60 a 100% en volumen, en base a la cantidad total de disolvente orgánico + agua.

35 La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (III) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

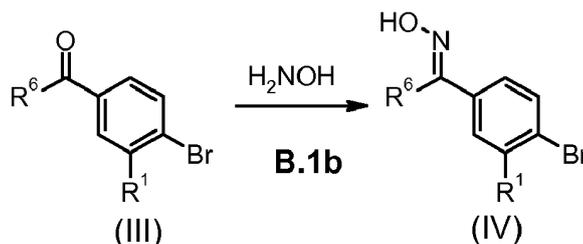
40 Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (II) con nitrito sódico se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la acidificación de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (III) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

45 La reacción de compuestos de fórmula (II) con nitrito sódico se lleva a cabo generalmente en presencia de soluciones acuosas de ácidos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Después de obtener la solución de diazonio, se añade acetato de sodio para ajustar el valor de pH entre 1 y 5. Es necesario añadir sulfato de cobre a la

solución formoxima, antes de añadir la solución de diazonio preparada anteriormente. La cantidad preferida de sulfato de cobre es de 0,001 a 0,2 mol, en particular de aproximadamente 0,01 a 0,1 mol, de sulfato de cobre por mol del compuesto (II). Tiene que añadirse sulfito sódico a la solución de formoxima o acetaloxima, antes de añadir la solución de diazonio preparada anteriormente. La cantidad preferida de sulfito sódico es de 0,001 a 0,2 mol, en particular de aproximadamente 0,01 a 0,1 mol, de sulfito sódico por mol del compuesto (II).

La mezcla de reacción obtenida mediante la reacción de compuestos de fórmula (II) con nitrito sódico y formoxima se somete a tratamiento ácido. Esto implica, por ejemplo, agitar conjuntamente con soluciones acuosas de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la respectiva mezcla de disolventes presente.

10 Etapa B.1 b La posterior reacción del compuesto de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (IV)



La reacción de un compuesto de fórmula (III) con hidroxilamina en un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 hasta 120 °C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

15 En la reacción de los compuestos de fórmula (III) con hidroxilamina, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 110 kPa.

La hidroxilamina se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (III). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de hidroxilamina por mol del compuesto (III).

20 La reacción del compuesto de fórmula (III) con hidroxilamina se puede llevar a cabo en agua como disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzoceno o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

25 La reacción se lleva a cabo preferentemente en agua o en un disolvente polar prótico, en particular en un alcohol C₁-C₄ o un ácido carboxílico y en particular preferentemente en metanol, etanol, acetonitrilo o ácido acético, o en una mezcla de un disolvente polar prótico con un disolvente polar aprótico o en una mezcla de estos disolventes con agua.

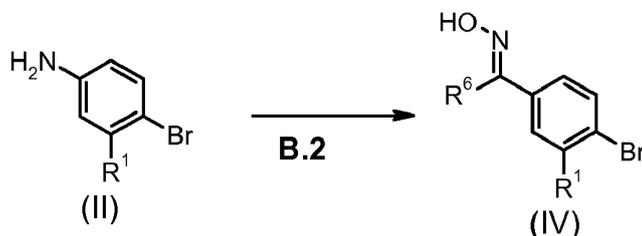
30 La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (IV) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

35 Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (III) con hidroxilamina se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (IV) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

40 La reacción de compuestos de fórmula (III) con hidroxilamina se lleva a cabo generalmente en presencia de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido tolueno sulfónico o ácido benzoico. Preferentemente, la cantidad de ácido usado está en una relación molar de 0,001 a 2 por mol del compuesto (III). Preferiblemente, se usan de 0,01 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,1 a 1,1 mol,

de hidroxilamina por mol del compuesto (III). Idealmente, la hidroxilamina empleada para la reacción se utiliza como la sal del ácido correspondiente, especialmente en forma de clorhidrato.

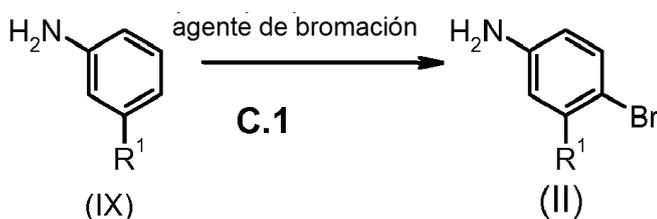
Procedimiento B.2: El compuesto de fórmula (IV) se prepara directamente a partir del compuesto de fórmula (II) (procedimiento una sola etapa)



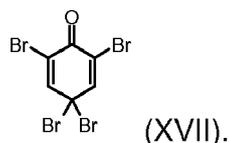
10 Las condiciones de reacción, las temperaturas aplicadas, los disolventes, los reactivos, los catalizadores, los ácidos y los tampones descritos anteriormente para el procedimiento B se mantienen sin cambios, excepto por el procedimiento de tratamiento. Para la reacción de compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (IV), el tratamiento acuoso se lleva a cabo a un valor de pH entre 3 y 12, preferentemente entre 5 y 10 y especialmente entre 5 y 9. Los compuestos de fórmula (IV) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

Además, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante bromación de compuestos de fórmula (IX):

15 C. 1 La reacción aguas arriba de un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (II)



El término agente de bromación se refiere a un reactivo seleccionado independientemente de bromo, N-bromsuccinimida, dibromo-dimetilhidantoína, HBr acuoso / H₂O₂, bromhidrato de piridinio, fluorhidrato de pentafluoroantimonato de bromo, o compuestos de fórmula (XVII):



La reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un agente de bromación se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 hasta 120°C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

25 En la reacción de los compuestos de fórmula (IX) con un agente de bromación, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 10.000 bares, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 1000 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 300 kPa.

El agente de bromación se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (IX). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de un agente de bromación n por mol del compuesto (IX).

30 Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción con agentes de bromación son disolventes apróticos, por ejemplo diclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, decano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzono o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, decano, tetrahidrofurano, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzono, y los disolventes apróticos dipolares, por ejemplo, DMF, NMP, DMEU, DMPU, tetraalquilureas, DMSO, sulfolano y mezclas también de los disolventes mencionados anteriormente.

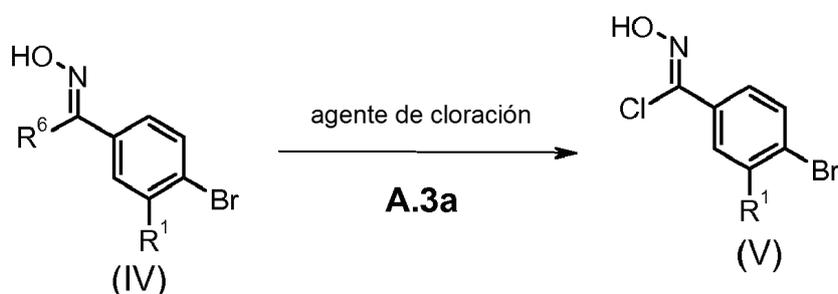
35

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (II) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (IX) con un agente de bromación se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (II) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

Alternativamente a la etapa A.3 del procedimiento, la reacción del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (XV) se puede realizar también en un procedimiento de dos etapas.

A.3a Un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar primero con un compuesto de fórmula (V)



El término agente de cloración se refiere a un reactivo seleccionado independientemente de cloro, hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida o cloramina T.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración a un compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 hasta 140°C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

En la reacción de los compuestos de fórmula (IV) con un agente de cloración, la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 130 kPa.

El agente de cloración se emplea preferentemente en una relación molar de 0,9 a 2 por mol del compuesto (IV). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 1,2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,1 mol, de un agente de cloración por mol del compuesto (IV).

La reacción del compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración se puede llevar a cabo en agua como disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzeno o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

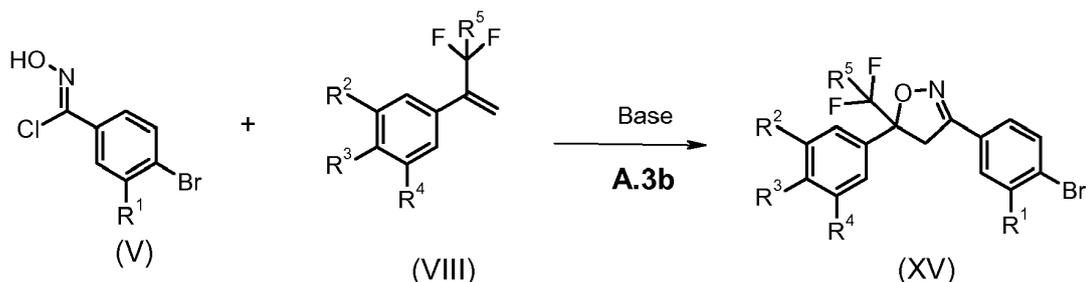
La reacción se lleva a cabo preferentemente en éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (V) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (IV) con un agente de cloración se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (V) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

Alternativamente, las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (IV) con un agente de cloración pueden usarse como solución para la siguiente transformación sin ningún procesamiento adicional.

A.3b El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar en segundo lugar con un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (XV)



La término base se refiere a un reactivo seleccionado de forma independiente de trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio, o bromuro de etil magnesio. La base también está presente en el procedimiento de una etapa A.3).

La reacción de un compuesto de fórmula (V) con hidroxilamina en un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (XV) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 hasta 120°C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

En la reacción de los compuestos de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (XV), la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 200 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 150 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 130 kPa.

Los compuestos de fórmula (V) se emplean preferentemente en una relación molar de 0,5 a 5 por mol del compuesto (VIII). Preferiblemente, se usan de 0,7 a 2 mol, en particular de aproximadamente 0,8 a 1,1 mol, de compuestos de fórmula (V) por mol del compuesto (IX). La reacción se realiza en presencia de una base adecuada. La base se emplea preferentemente en una relación molar de 0,5 a 100 por mol del compuesto (V). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 10 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 5 mol, de base por mol del compuesto (V).

La reacción del compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en agua como disolvente. Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 1,2-etanodiol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzono, piridina o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahidrofurano (THF), etilenglicol dimetiléter (DME) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o éster cíclico o acíclico de tetrametilurea tal como acetato de etilo o gamma-butirolactona, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

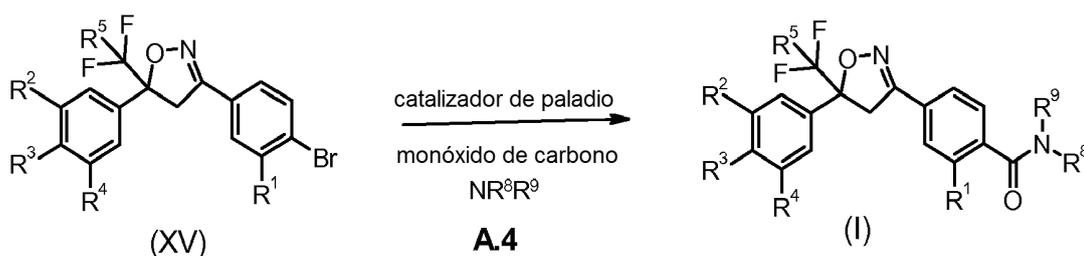
La reacción se lleva a cabo preferentemente en agua o en éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (XV) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas. La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el

producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII) se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (XV) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

A.4 La posterior reacción de un compuesto de fórmula (XV) para dar un compuesto de fórmula (I)



La reacción de un compuesto de fórmula (XV) con monóxido de carbono y un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 hasta 140°C. En general, la temperatura superior limita el punto de ebullición del disolvente en cuestión cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

En la reacción de los compuestos de fórmula (XV) con monóxido de carbono y una amina en un compuesto de fórmula (I), la presión está preferentemente en un intervalo de 90 a 10.000 kPa, en particular preferentemente en un intervalo de 90 a 5.000 kPa y, especialmente, en un intervalo de 90 a 2.000 kPa.

La amina se emplea preferentemente en una relación molar de 0,8 a 5 por mol del compuesto (XV). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 2 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 1,5 mol, de amina por mol del compuesto (XV). La reacción se realiza en presencia de una base adecuada. La base se emplea preferentemente en una relación molar de 0,5 a 100 por mol del compuesto (XV). Preferiblemente, se usan de 0,9 a 10 mol, en particular de aproximadamente 0,95 a 5 mol, de base por mol del compuesto (V). La reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado. El catalizador se emplea preferentemente en una relación molar de 0,00001 a 0,1 por mol del compuesto (XV). Preferiblemente se usan de 0,0001 mol a 0,05 mol, del catalizador por mol del compuesto de fórmula (XV).

Los disolventes orgánicos adecuados para la reacción son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 1,2-etanodiol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno, piridina o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos, tales como dietil éter metil éter, terc-butilo (MTBE), tetrahydrofurano (THF), etilenglicol dimetiléter (DME) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o éster cíclico o acíclico de tetrametilurea tal como acetato de etilo o gamma-butirolactona, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en éteres cíclicos o acíclicos, tales como éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno, piridina o terc-butilbenceno y también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente y agua.

La elaboración de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de fórmula (I) se llevan a cabo de una manera habitual, por ejemplo por eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante procesamiento extractivo acuoso o mediante una combinación de estas medidas.

La purificación adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, con frecuencia, el producto se obtiene ya con una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Las mezclas de reacción obtenidas en la reacción de compuestos de fórmula (XV) con monóxido de carbono y una amina se someten generalmente a tratamiento acuoso, es decir, la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una solución acuosa. Después de la neutralización de las mezclas de reacción que contienen agua obtenidas de esta manera, los compuestos de fórmula (I) generalmente se pueden aislar mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Si es apropiado, especialmente cuando se utilizan disolventes miscibles en agua para la reacción, puede ser ventajoso eliminar al menos una parte del disolvente antes de la extracción, por ejemplo mediante destilación.

La término base se refiere a un reactivo seleccionado de forma independiente de trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio.

Los catalizadores de paladio adecuados para la reacción de los compuestos de fórmula (XV) con aminas son compuestos que contienen paladio en los que el paladio tiene un estado de oxidación de 0 o 2.

Ejemplos de compuestos que contienen paladio que tienen un estado de oxidación de 0 son complejos del ligando de paladio (0) tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tetrakis(difenilfosfina)paladio (0), o bis(DIPHOS)paladio(0), o paladio metálico que puede estar con soporte, si es adecuado. El paladio metálico se aplica preferentemente a un soporte inerte, tal como carbón activado, alúmina, sulfato de bario, carbonato de bario o carbonato de calcio. La reacción en presencia de paladio metálico se lleva a cabo preferentemente en presencia de ligandos de complejos adecuados.

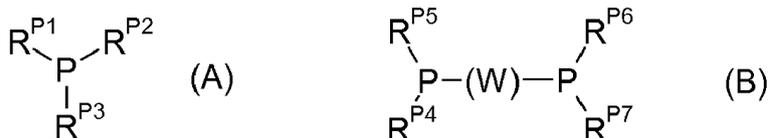
Ejemplos de compuestos que contienen paladio que tienen un estado de oxidación de 2 son complejos de ligando de paladio (II) tales como acetilacetonato de paladio (II), o compuestos de fórmula PdX_2L_2 en la que X es halógeno y L es un ligando monovalente, en particular un ligando de fórmula (A) o (B) mostrada a continuación, y también sales de paladio (II) tales como, por ejemplo, acetato de paladio o cloruro de paladio, preferentemente cloruro de paladio.

Si se utilizan sales de paladio (II), la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de ligandos de complejos adecuados, especialmente en los ligandos de complejos de las fórmulas (A) y (B) mostradas a continuación.

El catalizador de paladio puede emplearse en forma de un complejo de paladio acabado o como un compuesto de paladio que, en las condiciones de reacción, forma, como un precatalizador, el compuesto catalíticamente activo junto con los ligandos adecuados.

Los ligandos de complejos adecuados para la reacción de acuerdo con invención de compuestos de fórmula (XV) con amina son, por ejemplo, fosfinas mono- o bidentadas de las fórmulas (A) y (B) mostradas a continuación

30



en las que de R^{P1} a R^{P7} son independientemente unos de otros alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_8 , adamantilo, arilalquilo C_1-C_2 o, preferentemente, ferrocenilo o arilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , y W es un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal que tiene, preferentemente, de 2 a 5 átomos de carbono, que está no sustituido o está opcionalmente sustituido, donde el grupo hidrocarburo bivalente puede ser parte de un anillo mono- o bicíclico, que por su parte está no sustituido o puede tener sustituyentes adicionales.

A en los compuestos de las fórmulas (A) y (B) es, especialmente alquileno C_2-C_4 , alquilenferrocenilo C_0-C_1 , 1,1'-bifenil-2,2'-diilo o 1,1'-binaftilo-2, 2'-diilo, en los que los cuatro últimos grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 y en los que el alquileno C_1-C_4 puede, además, tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_7 , arilo y bencilo. En este contexto, el arilo es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido. El arilo es preferentemente fenilo o toliilo, en particular preferentemente fenilo. El alquilenferrocenilo C_0-C_1 es especialmente ferrocendiilo, en el que los dos átomos de fósforo están en cada caso unidos a un ciclopentadieno del ferroceno, o es metilenferrocenilo, en el que uno de los átomos de fósforo está unido a través del grupo metileno a un ciclopentadieno, el segundo átomo de fósforo está unido al mismo ciclopentadieno y el grupo metileno puede tener opcionalmente 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados de alquilo C_1-C_4 .

Los ligandos complejos utilizados en el procedimiento de acuerdo con la invención para la reacción de compuestos de fórmula (XV) con aminas son fosfinas preferentemente bidentadas, tales como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), 1,3-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (DCPP), fosfinas que contienen ferrocenilo

del tipo JosiPhos, 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno (DPPF) o 2,2-dimetil-1,3-bis(difenilfosfino)propano y particularmente preferentemente 2,2-dimetil-1,3-bis (difenilfosfino) propano.

5 En el procedimiento de acuerdo con la invención, el catalizador de paladio se emplea preferentemente en una cantidad de 0,01 a 5% en moles, con especial preferencia de 0,1 a 1% en moles, en base a la cantidad de la isoxazolina de fórmula (XV) usada.

En una realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención para la reacción de compuestos de fórmula (XV) con aminas se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar.

Bases auxiliares adecuadas son, por ejemplo, sales básicas de metales alcalinos y aminas terciarias.

10 Ejemplos de sales de metales alcalinos básicas son fosfato de potasio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio o acetato de sodio. Preferiblemente, la sal de metal alcalino debe estar esencialmente libre de agua. Se da particular preferencia al uso de carbonato de potasio seco o fosfato de potasio. En esta forma de realización, las sales de metales alcalinos se emplean preferentemente en una cantidad de al menos uno, particularmente preferentemente de 1 a 4 y especialmente de aproximadamente 2, equivalentes molares, en base a la cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (XV) usado.

15 Aminas terciarias adecuadas son, por ejemplo, tri (alquil C₁-C₆) aminas, tales como trimetilamina, trietilamina o diisopropiltilamina, N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas, tales como 2,4,6-trimetilpiridina (colidina), 2, 6-dimetilpiridina (lutidina), 2-metilpiridina, (α -picolina), 3-metilpiridina (β -picolina), 4-metilpiridina (γ -picolina) y 4-dimetilaminopiridina, y también aminas bicyclicas, tales como 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno. Se da particular preferencia al uso de trietilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno. Las aminas terciarias se pueden usar en una cantidad de 0,1 a 4 equivalentes molares, en base a la cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (XV) usado.

20 En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una amina se lleva a cabo en la presencia de al menos una amina terciaria y al menos una sal de metal alcalino.

25 En esta forma de realización, la sal de metal alcalino se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 4, y especialmente de de aproximadamente 2 equivalentes molares, en base a la cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (XV) usado. En esta forma de realización, la amina terciaria se usa preferentemente en una cantidad de 0,1 a 4, preferentemente de 0,2 a 0,7 equivalentes molares, en base a la cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (XV) usado.

30 En esta forma de realización, la base auxiliar se usa preferentemente en una cantidad total de 2 a 5 equivalentes molares, en base a la cantidad del compuesto de isoxazolina de fórmula (XV) usado.

El disolvente utilizado está preferentemente esencialmente libre de agua, es decir, el disolvente tiene un contenido de agua inferior a 1.000 ppm y en particular no superior a 100 ppm.

Ejemplos

35 A continuación, la preparación de compuestos de isoxazolina sustituidos y sus precursores se ilustra con ejemplos.

Los compuestos pueden caracterizarse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento acoplada / espectrometría de masas (HPLC / EM), mediante RMN de ¹H y / o mediante sus puntos de fusión.

40 Columna de HPLC analítica: Columna RP-18 Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania). Elución: acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) / agua + 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) en una relación de 5:95 a 95: 5 en 5 minutos a 40 °C.

RMN de ¹H. Las señales se caracterizan por el desplazamiento químico (ppm) frente a tetrametilsilano, por su multiplicidad y por su integral (número relativo de átomos de hidrógeno dados). Las siguientes abreviaturas se utilizan para caracterizar la multiplicidad de las señales: m = multiplete, c = cuartete t = triplete, d = doblete y s = singlete.

45

Tabla C.1. Ejemplos de compuestos (Ej. comp.)

Ej. comp. N°	Estructura	Ej. comp. N°	Estructura
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	

(continuación)

Ej. comp. N°	Estructura	Ej. comp. N°	Estructura
10		21	
11		22	

Ejemplos de síntesis

5 **Ejemplo S.1: Síntesis de la oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldehído (Compuesto de ejemplo N ° 1 de la Tabla C.1)**

Preparación de la solución A: A una solución de paraformaldehído (2,40 g, 52,1 mmol) en agua (36 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (5,600 g, 80,59 mmol). Esta mezcla se calentó hasta obtener una solución transparente (temperatura del baño 90 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaOAc (10,7 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante otros 15 minutos (Solución A)

10 Preparación de la solución B: Una mezcla de 4-bromo-3-metilnilina (9,300 g, 49,99 mmol) en 10% de HCl (70 ml) se calentó y después se enfrió hasta 0-5 °C. Gota a gota se añadió una solución de NaNO₂ (3,500 g, 50,72 mmol) en agua (10 ml). Después de la terminación de la adición, la solución se agitó durante otros 15 minutos a esta temperatura, cuando se añadió una solución de NaOAc (5,0 g) en agua (10 ml).

15 Reacción de Sandmeyer: La solución A se introdujo en un matraz de tres bocas con agitación mecánica. Secuencialmente se añadieron CuSO₄ (1,35 g, 5,41 mmol), NaSO₃ (0,210 g, 1,67 mmol) y NaOAc (34,5 g). A esta mezcla se añadió la solución B a 10-15 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl para dar un producto bruto que se cromatografió sobre SiO₂ con C₆H₁₂/CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (6,87 g, 64%) como un sólido.

HPLC-EM: 2,925 min, M = 213,8

20 RMN de ¹H (360 MHz, DMSO): δ = 2,35 (s, 3H), 7,34 (m, 1 H), 7,60 (m, 2H), 8,10 (s, 1 H), 11,33 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.2: Síntesis de la oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldehído (Compuesto de ejemplo N ° 1 de la Tabla C.1)

25 Preparación de la solución A: A una solución de paraformaldehído (12,0 g, 260 mmol) en agua (180 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (28,00 g, 253,6 mmol). Esta mezcla se calentó hasta obtener una solución transparente (temperatura del baño 90 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaOAc (53,5 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante otros 15 minutos (Solución A)

30 Preparación de la solución B: Una mezcla de 4-bromo-3-metilnilina (46,50 g, 249,9 mmol) en 10% de HCl (350 ml) se calentó y después se enfrió hasta 0-5 °C. Gota a gota se añadió una solución de NaNO₂ (17,5 g, 253,6 mmol) en agua (50 ml). Después de la terminación de la adición, la solución se agitó durante otros 15 minutos a esta temperatura, cuando se añadió una solución de NaOAc (25,0 g) en agua (50 ml).

35 Reacción de Sandmeyer: La solución A se introdujo en un matraz de 3 L y tres bocas con agitación mecánica. Secuencialmente se añadieron CuSO₄ (6,75 g, 27,1 mmol), NaSO₃ (1,05 g, 8,33 mmol) y NaOAc (173 g). A esta mezcla se añadió la mezcla B a 10-15 °C. Después de la adición de 1/3 de la solución B, se añadió MeOH (400 ml), antes de añadir el resto. Se continuó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl para dar un producto bruto que contenía 61,6% del compuesto del título en base al análisis CG. La cromatografía en SiO₂ con C₆H₁₂/CH₂Cl₂ produjo el compuesto del título como un sólido.

HPLC-EM: 2,925 min, M = 213,8

RMN de ¹H (360 MHz, DMSO): δ = 2,35 (s, 3H), 7,34 (m, 1 H), 7,60 (m, 2H), 8,10 (s, 1 H), 11,33 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.3: Síntesis de 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoro acetofenona (Compuesto de ejemplo N ° 2 de la Tabla C.1)

40 A 5,1 g (0,209 mol) de virutas de magnesio se añadieron 0,45 g de una solución 1 molar de DIBAL en hexano a 60 °C. Después de 15 minutos se añadió 3,5-dicloro-bromobenceno (5,0 g, 0,022 mol) y 25 ml de THF y la mezcla se

agitó. Después de la puesta en marcha de la reacción se añadió una mezcla de 45 g (0,2 mol) de 3,5-dicloro-bromobenceno y 250 ml de THF en reflujo. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 31,1 g (0,219 mol) de trifluoroacetato de etilo. Después de 2 horas se añadió una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla se separó entre MTBE y la solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó en vacío. (34,3 g de aceite marrón; pureza del 70% según CG;. Rendimiento del 50%)

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 7,7 (s, 1 H), 7,9 (s, 2H) ppm.

Los diferentes electrófilos se usaron del modo descrito.

	Cloruro de trifluoroacetilo:	Rendimiento: 36 %
	Fluoruro de trifluoroacetilo:	Rendimiento: 10 %
10	N,O-dimetilhidroxil-amida de ácido trifluoroacético:	Rendimiento: 26%.

Ejemplo S.4: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de yoduro de metil-trifenilfosfonio en THF se añadió KOtBu (0,620 g, 5,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (1,20 g, 4,94 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se separó entre MTBE y una solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó en vacío. La cromatografía en columna sobre SiO₂ con ciclohexano dio el compuesto del título (0,73 g, 61%).

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,82 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,38 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.5: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de yoduro de metil-trifenilfosfonio (161,7 g, 0,450 mol) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (100 g, 0,390 mol) en THF (650 ml) se añadió una solución de KOtBu (55,4 g, 0,490 mol) en THF (280 ml) a 20-25 °C en un plazo de 20 minutos. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se separó entre agua y heptano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl al 1%, después el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se trituró en n-heptano y se filtró sobre un tapón de sílice. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (69,00 g, 73%) como un aceite (pureza 95% acc. a CG).

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,82 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,38 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.5.1: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (1.637,4 g, 4,50 mol) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (941 g, 3,90 mol) en THF (9.000 ml) se añadió una solución de KOtBu (554,7 g, 4,90 mol) en THF (4.500 ml) a 18-19 °C en un plazo de 3 horas. Después de 5 horas a temperatura ambiente, 7.500 ml de disolvente se eliminaron mediante destilación a presión reducida a 48 °C a 400 mbares. Se añadió N-heptano (5.000 ml) a la mezcla de reacción y se enfrió hasta 10 °C. El precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con 4.000 ml de n-heptano. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título. Después de la destilación se obtuvo el producto (620,00 g, 66%) como un aceite (99% de pureza acc. a CG).

Ejemplo S.5.2: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (11,3 g, 0,03 mol) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (10 g, (pureza del 65%), 0,026 mol) en THF (97 ml) se añadió una suspensión de KOMe (2,49 g, 0,033 mol) en THF (55 ml) a 18-20 °C en un plazo de 15 minutos. Después de 5 horas a temperatura ambiente, 7.500 ml de disolvente se eliminaron mediante destilación a presión reducida a 48 °C a 400 mbares. Se añadieron 100 ml de N-heptano a la mezcla de reacción y se enfrió hasta 10 °C. El precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con 100 ml de n-heptano. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (10,8 g, 80%) como un aceite (pureza 47% acc. a CG).

Ejemplo S.5.3: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de cloruro de metil-trifenilfosfonio (9,9 g, 0,03 mol) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (10,0 g, (pureza del 65%), 0,026 mol) en THF (97 ml) se añadió una suspensión de KOMe (2,49 g, 0,033 mol) en THF (55 ml) a 18-20 °C en un plazo de 15 minutos. Después de 5 horas a 50 °C, 76 ml de disolvente se eliminaron mediante destilación a presión reducida a 48 °C a 400 mbares. Se añadieron 100 ml de N-heptano a la mezcla de reacción y se enfrió hasta 10 °C. El precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con 100 ml de n-heptano. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (10,2 g, 71 %) como un aceite (pureza 45% acc. a CG).

Ejemplo S.5.4: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (10,51 g) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoro acetofenona (10,0 g, pureza del 65%) en THF (35 ml) se añadió una suspensión de NaOMe (1,73 g) en THF (35 ml) a 20 °C. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente y 30 minutos a 50 °C, mediante CG se vio que la reacción se había completado. Se añadieron 100 ml de N-heptano a la mezcla de reacción y se enfrió hasta 10 °C. El precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con 100 ml de n-heptano. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (9,35 g, 74%) como un aceite (pureza 51 % acc. a CG).

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,82 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,38 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.6: Síntesis de 3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (Compuesto de ejemplo nº 4 de la Tabla C.1)

A una solución de oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldehído (2,600 g, 12,15 mmol) en DMF (40 ml) se añadió N-cloro succinimida (1,700 g, 12,73 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C (temperatura del baño) durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (2,900 g, 12,03 mmol) en DMF (8 ml), seguido de trietilamina (2,00 g, 2,75 ml se añadió, 19,8 mmol). Después de 1 hora a esta temperatura, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se separó entre MTBE y una solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó en vacío. La cromatografía en columna sobre SiO₂ con heptano/CH₂Cl₂ dio el compuesto del título (2,95 g, 54%).

HPLC/EM-EM (procedimiento largo): 4,248 min, M = 452,05

Ejemplo S.7: Síntesis de 3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (Compuesto de ejemplo nº 4 de la Tabla C.1)

A una solución de oxima de 4-Bromo-3-metil-benzaldehído (11,13 g, 52,00 mmol) en DMF (50 ml) se añadió N-cloro succinimida (7,29 g, 54,6 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C (temperatura del baño) durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se añadió a una suspensión de 1,3-dicloro-5-(1-trifluoro-metil-vinil)-benceno (15,60 g, 51,78 mmol) y KHCO₃ (9,63 g, 96,2 mmol) en THF (25 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se eliminó el disolvente al vacío. La cromatografía en columna sobre SiO₂ con heptano/CH₂Cl₂ dio el compuesto del título (20,00 g, 85%).

HPLC/EM-EM (procedimiento largo): 4,248 min, M = 452,05

Ejemplo S.8: Síntesis de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (Compuesto de ejemplo nº 5 de la Tabla C.1)

Una mezcla de 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol (1,02 g, 2,24 mmol), 2- picolilamina (369 mg, 3,41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (92 mg, 0,13 mmol) de trietilamina (5,2 ml, 3,8 g. 37 mmol) y DMF (50 ml) se lavó con monóxido de carbono y se agitó en una atmósfera de CO a 100 °C durante 26 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂, dando el compuesto del título (391 mg, 34%).

HPLC-EM: 3,414 min, M = 508,10

Ejemplo S.9: Síntesis de la oxima de 4-bromo-3-cloro-benzaldehído oxima (Compuesto de ejemplo N ° 6 de la Tabla C.1)

Preparación de la solución A: A una solución de paraformaldehído (37,81 g, 1,26 mmol) en agua (550 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (135,5 g, 1,95 mol). Esta mezcla se calentó hasta obtener una solución transparente (temperatura del baño 90 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaOAc (260 g). (Solución A)

Preparación de la solución B: Una mezcla de 4-bromo-3-cloroanilina (250 g, 1,21 mmol), ácido clorhídrico concentrado (422 g) y ácido sulfúrico concentrado (171 g) en agua (550 ml) se enfrió hasta 0-5 °C. Gota a gota se añadió una solución de NaNO₂ (86,88 g, 1,26 mmol) en agua (200 ml). después de la finalización de la adición, la solución se agitó durante otros 60 minutos a esta temperatura.

Reacción de Sandmeyer: La solución A se introdujo en un matraz de tres bocas con agitación mecánica. Secuencialmente se añadieron CuSO₄ (33,25 g, 0,13 mol), NaSO₃ (4,58 g, 0,04 mol) y NaOAc (400 g). A esta mezcla se añadió la solución a 0-10 °C, después de aproximadamente 50% del tiempo de adición se añadieron otros 160 g de NaOAc y agua (800 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl para dar un producto bruto que se cromatografió sobre SiO₂ con C₆H₁₂/CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (90,7 g, 32%) como un sólido.

HPLC-EM: 3,072 min, M = 235,70

Ejemplo S.10: Síntesis de la oxima de 4-bromo-3-ciano-benzaldehído oxima (Compuesto de ejemplo N ° 7 de la Tabla C.1)

5 Preparación de la solución A: A una solución de paraformaldehído (7,92 g, 0,26 mmol) en agua (180 ml) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (28,39 g, 0,41 mol). Esta mezcla se calentó hasta obtener una solución transparente (temperatura del baño 90 °C). Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaOAc (53,5 g). (Solución A)

10 Preparación de la solución B: Una mezcla de 4-bromo-3-cianoanilina (50 g, 0,25 mmol), ácido clorhídrico concentrado (91 g) y ácido sulfúrico concentrado (37 g) en agua (130 ml) se enfrió hasta 0-5 °C. Gota a gota se añadió una solución de NaNO₂ (18,21 g, 0,26 mmol) en agua (30 ml). Después de la finalización de la adición, la solución se agitó durante otros 60 minutos a esta temperatura.

15 Reacción de Sandmeyer: La solución A se introdujo en un matraz de tres bocas con agitación mecánica. Secuencialmente se añadieron CuSO₄ (6,04 g, 0,02 mol), NaSO₃ (0,9 g, 0,01 mol) y NaOAc (2 g). A esta mezcla se añadió la solución B a 5-10 °C, el pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de NaOAc aún más durante la adición de la solución B. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl para dar un producto bruto que se cromatografió sobre SiO₂ con C₆H₁₂/CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (17,5 g, 31%) como un sólido.

HPLC-EM: 2,476 min, M = 226,95

Ejemplo S.11: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-trifluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 3 de la Tabla C.1)

20 A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (16,17 g, 25,27 mmol) y 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoro acetofenona (10,0 g, 41,15 mmol) en THF (35 ml) se añadió KOtBu(5,54 g, 49,38 mmol) en THF (28 ml) a 20 - 25°C. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente y mediante CG se vio que la reacción se había completado. La mezcla se separó entre n-heptano y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó al vacío. Después de enfriar, la mezcla se filtró a partir de la precipitación de óxido de trifenilfosfina para dar el compuesto del título (8,78 g, 79%).

25

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,82 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,38 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo S.12: Síntesis de 3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (Compuesto de ejemplo n° 4 de la Tabla C.1)

30 Se burbujeó gas cloro a través de una suspensión de oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldehído (4,00 g) en acetato de etilo (30 ml) durante 1 hora. La temperatura durante la reacción dio lugar a 40 °C. Después de este tiempo, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla para eliminar el gas cloro residual. Entonces se añadió 1,3-dicloro-5- (1-trifluoro-metil-vinil)-benceno (4,26 g) y trietilamina (6,9 ml, 5,0 g) en acetato de etilo (15 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eso, se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ (10%), y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se eliminó el disolvente al vacío. La cromatografía en columna sobre SiO₂ con heptano/CH₂Cl₂ dio el compuesto del título (4,96 g, 65%).

35

HPLC/EM-EM (procedimiento largo): 4,248 min, M = 452,05

Ejemplo S.13: Síntesis de 3-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (Compuesto de ejemplo n° 16 de la Tabla C.1)

40 A una solución de oxima 4-bromo-3-cloro-benzaldehído (95,5 g) en DMF (450 ml) se añadió N-cloro succinimida (48,54 g) y la mezcla se calentó a 80 °C (temperatura del baño) durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró a 1/3 del volumen original, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se añadió a una suspensión de 1,3-dicloro-5-(1-trifluoro-metil-vinil)-benceno (86,92 g) y KHCO₃ (64,1 g) en THF (600 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se trituró con éter diisopropílico frío para dar el compuesto del título (114,1 g, 70%) como un sólido incoloro. El líquido madre contenía 55,4 g de una mezcla producto que contiene cantidades adicionales del compuesto del título.

45

50 HPLC/EM-EM (procedimiento largo): 4,233 min, M = 473,80

Ejemplo S.14: Síntesis de 3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (Compuesto de ejemplo n° 4 de la Tabla C.1)

5 A una solución de oxima de 4-Bromo-3-metil-benzaldehído (97,00 g, pureza del 90%, acc a CG) en DMF (450 ml) se añadió N-cloro succinimida (57,18 g, 54,6 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C (temperatura del baño) durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se añadió a una suspensión de 1,3-dicloro-5-(1-trifluoro-metil-vinil)-benceno (102,40 g) y KHCO₃ (75,52 g) en THF (600 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M y agua, se secaron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico frío para dar el compuesto del título (124,3 g) como un sólido. A partir del líquido madre, se recogieron cantidades adicionales del compuesto del título (29,6 g) después de la concentración y precipitación con n-heptano. Rendimiento total 153,90 g, 83%.

HPLC/EM-EM (procedimiento largo): 4,248 min, M = 452,05

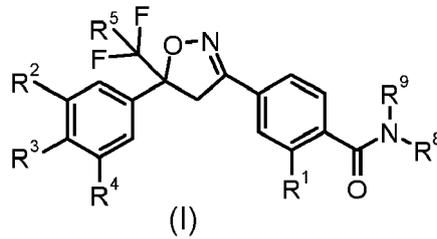
15 Ejemplo S.15: Síntesis de 1,3-dicloro-5(1-difluorometilvinil)-benceno (Compuesto de ejemplo N ° 22 de la Tabla C.1)

20 A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (1,75 g, 25,27 mmol) y 3,5-dicloro-2,2-trifluoro acetofenona (1,0 g) en THF (6,5 ml) se añadió KOtBu (0,60 g) en THF (2,8 ml) a 20 - 25°C. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, mediante CG se vio que la reacción se había completado. La mezcla se separó entre n-heptano y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó al vacío. Después de enfriar, la mezcla se suspendió en n-heptano y se filtró sobre un tapón de gel de sílice. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (0,58 g, 58%) se obtuvo como un aceite (pureza 98,9% acc. a a.C.)

RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,76 (m, 2 H), 6,32 (t, 1 H), 7,38 (s, 3H) ppm.

REIVINDICACIONES

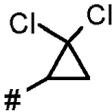
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (I)



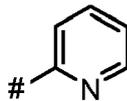
en la que

- 5 R¹ es seleccionado de H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, Cl, Br, I, CN, NO₂, SF₅, OCH₃, OCF₃ o OCHF₂;
 R² es seleccionado de H, F, Cl, Br, I o CF₃;
 R³ es seleccionado de H, F, Cl, Br o CN;
 R⁴ es seleccionado de H, F, Cl, Br, I o CF₃;
 R⁵ es seleccionado de H, F, Cl o CF₃;
 10 R⁸ es seleccionado de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con n sustituyentes R¹⁰, o Z-A,
 en la que

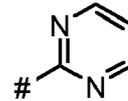
Z es un enlace químico, CH₂, CH₂CH₂ o C=O y
 A es seleccionado del grupo que consiste en



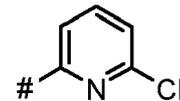
A-1



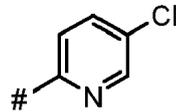
A-2



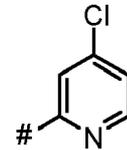
A-3



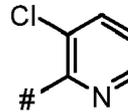
A-4



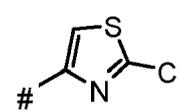
A-5



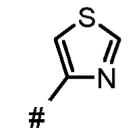
A-6



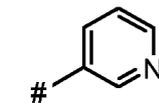
A-7



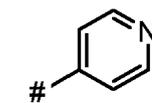
A-8



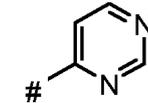
A-9



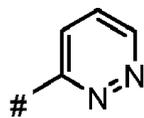
A-10



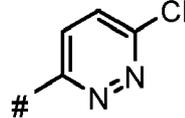
A-11



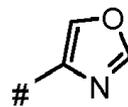
A-12



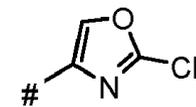
A-13



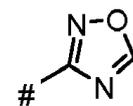
A-14



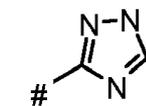
A-15



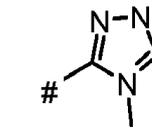
A-16



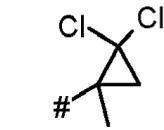
A-17



A-18

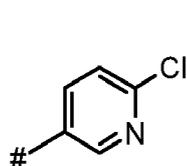


A-19

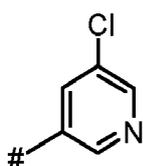


A-20

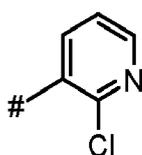
15



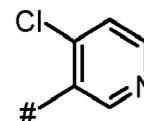
A-21



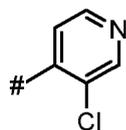
A-22



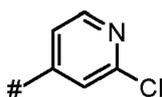
A-23



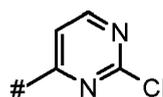
A-24



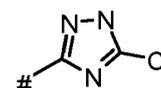
A-25



A-26



A-27



y A-28,

y en las que el " #" en las fórmulas de las variables A indica el enlace a Z, o en las que n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4 y

- 5 cada R^{10} es seleccionado independientemente del valor de n del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, azido, nitro, -SCN, SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, -Si(R¹⁷)₂R¹⁸, -OR¹¹, -OSO₂R¹¹, -SR¹¹, -S(O)_mR¹¹, -S(O)_nN(R¹²)R¹³, -N(R¹²)R¹³, -C(=O)N(R¹²)R¹³, -C(=S)N(R¹²)R¹³, -C(=O)OR¹¹, fenilo que puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R¹⁴, y un anillo heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo, en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más radicales R¹⁴, o dos radicales R¹⁰ unidos adyacentemente juntos forman un grupo seleccionado de =CR¹⁵R¹⁶, =S(O)_mR¹¹, =S(O)_mN(R¹²)R¹³, =NR¹², =NOR¹¹ y =NNR¹²;
- 10 o dos radicales R¹⁰, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados entre N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo; y en la que
- 15 R¹¹ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o oxigenados; y / o puede llevar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C₁-C₄); alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; R¹², R¹³ son seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o oxigenados; y / o puede llevar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C₁-C₄); alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, (siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; o, cuando R¹² y R¹³ están adyacentes en el mismo nitrógeno, las dos R adyacentes pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva formando una cadena de alqueno C₂-C₆; en este caso, la cadena de alqueno puede contener 1-2 átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, y puede estar opcionalmente sustituido arbitrariamente con átomos de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄;
- 20 cada R¹⁴ es seleccionado, independientemente de cada vez que aparezca e independientemente uno del otro, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o oxigenados, y / o puede llevar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi, siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o completamente halogenados y / o que lleven 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆) carbonilo; o dos R¹⁴ juntos pueden formar =C(alquilo C₁-C₄)₂, =N(alquilo C₁-C₆), =NO(alquilo C₁-C₆); =O; o, cuando dos R¹⁴ están adyacentes en un átomo de nitrógeno, los dos R¹⁴ adyacentes puede formar un anillo de 3 a 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, junto con el átomo de nitrógeno que los porta formando una cadena alqueno C₂-C₆; en este caso, la cadena de alqueno puede contener 1-2 átomos de
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, y puede estar sustituido arbitrariamente con átomos de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄;

R¹⁵, R¹⁶ son seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, azido, nitro, -SCN, SF₅, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,

en el que los cuatro últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos, parcialmente o completamente halogenados y / u oxigenados, y / o puede portar 1-2 radicales seleccionados de alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, -OH, -SH, fenilo, bencilo, piridilo, fenoxi,

siendo posible que fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi estén no sustituidos, parcial o totalmente halogenados y / o porten 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆) amino di- (alquil C₁-C₆) amino;

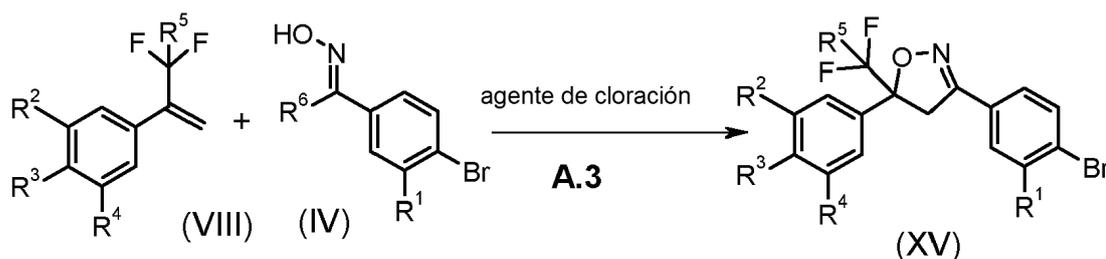
R¹⁵ y R¹⁶ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos = C (alquilo C₁-C₄)₂, = N (alquilo C₁-C₆), = NO (alquilo C₁-C₆), = O;

R¹⁷, R¹⁸ son seleccionados independientemente uno del otro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, fenilo y bencilo;

y R⁹ es seleccionado de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, C(=O)CH₃ o C(=O)OCH₃.

que comprende las etapas siguientes:

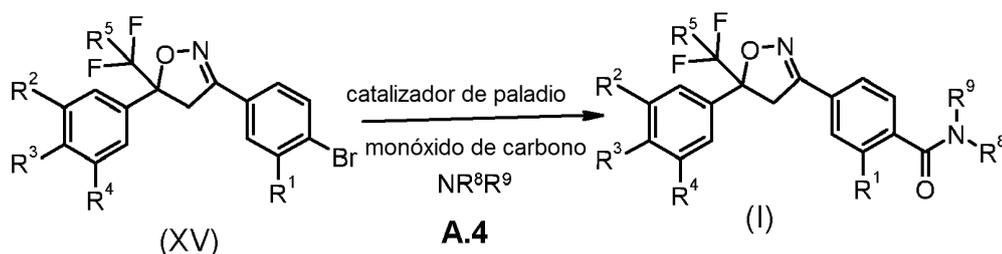
- en la etapa A.3 del procedimiento, el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un agente de cloración y una base para dar un compuesto de fórmula (XV).



en las que

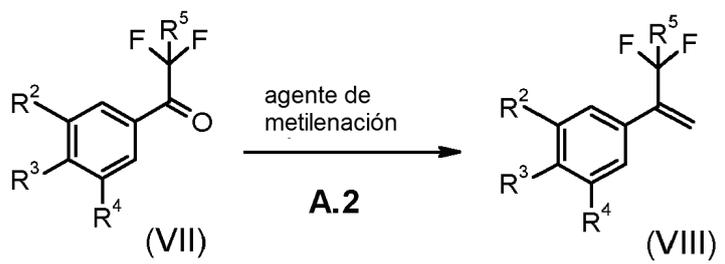
R¹ a R⁵ se definen como anteriormente, y R⁶ es H;

- en una etapa A.4 posterior del procedimiento, el compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con monóxido de carbono y una amina en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (I).



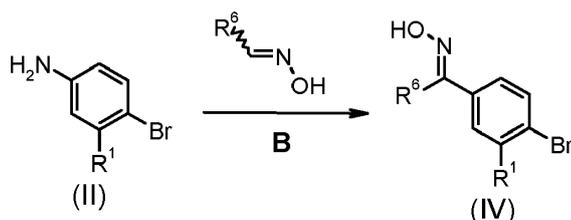
en las que

R¹ a R⁵, R⁸ y R⁹ son como se ha definido anteriormente; en la que el compuesto de estireno de fórmula (VIII) se obtiene en una etapa A.2 del procedimiento haciendo reaccionar un compuesto de acetofenona de fórmula (VII)



en las que R^2 a R^5 son como se ha definido anteriormente,
con un agente de metilación,

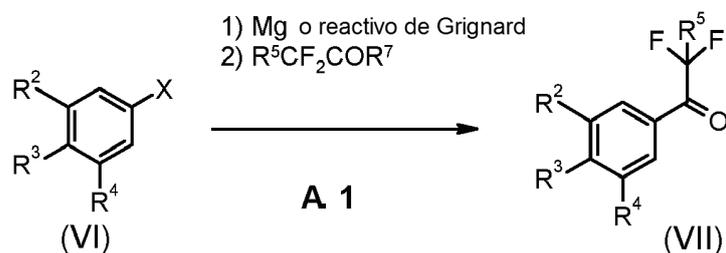
- 5 en el que el agente de metilación es seleccionado de un grupo que consiste en dimetiltitanoceno, óxido de difenilmetilfosfina, sulfuro de dimetoximetilfosfina, pentametilfosfónico diamida, dimetilsulfóxido, (trialquilestanil)(trimetilsilil)metano, trimetilsilil(feniltio)metano, tetracloruro de titanio y diyodometano o dibromometano, diclorotitanoceno y trimetilaluminio, metiltrifenilfosfina, yoduro de trimetilsulfonio, dicloro(ciclopentadienil)zirconio y diyodometano o dibromometano dimetil metanofosfonato, cloruro de metanosulfonilo, (clorometil)trimetilsililano, diazometiltrimetil silano, reactivo de Nysted o un precursor de los mismos, y el compuesto de fórmula (IV) se prepara en una etapa B del procedimiento mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) con formoxima:
- 10



en las que, R^1 y R^6 son como se ha definido con anterioridad.

- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa A.2 se usa un precursor del agente de metilación que es seleccionado de yoduro de trifenilmetilfosfonio, bromuro de trifenilmetilfosfonio o cloruro de trifenilmetilfosfonio, recientemente pulverizado y que es activado por la adición de una base.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el precursor del agente de metilación usado es bromuro de trifenilmetilfosfonio o cloruro de trifenilmetilfosfonio.
- 20 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la base es seleccionada de un grupo que consiste en alcoholatos de metales alcalinos, reactivos de organolitio, amidas de litio o de sodio.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base es seleccionada de alcoholatos de metales alcalinos.
- 25 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción de la etapa A.2 se lleva a cabo en hidrocarburos aromáticos o éteres cíclicos o acíclicos.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo en benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, diclorobencenos, nitrobenzono, piridina, terc-butilbenceno, éter dietílico, terc-butilmetiléter (MTBE), ciclopentilmetiléter, tetrahidrofurano (TH F), metil TH F o dioxano.
- 30 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa A.2 la sal de fosfonio precursora, la acetofenona de fórmula (VII) y el disolvente se introducen en el recipiente de reacción, y la base se añade posteriormente en forma sólida o como solución a esta mezcla.
9. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8, en el que después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación y se añade un disolvente no polar.
- 35 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el producto de estireno halogenado se destila a partir de la solución de disolvente no polar.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en una etapa A.1 del procedimiento aguas arriba, el compuesto de fórmula (VII) se obtiene mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con magnesio o un

reactivo de Grignard y con un derivado de de ácido di o trifluoroacético



en las que,

R^2 a R^5 se definen como anteriormente;

5 R^7 es seleccionado del grupo que consiste en OH, F_3CCOO , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, $N(OCH_3)CH_3$, piperidina, morfolina y piperazina, y en el que los últimos tres radicales están unidos a través de su átomo de nitrógeno;

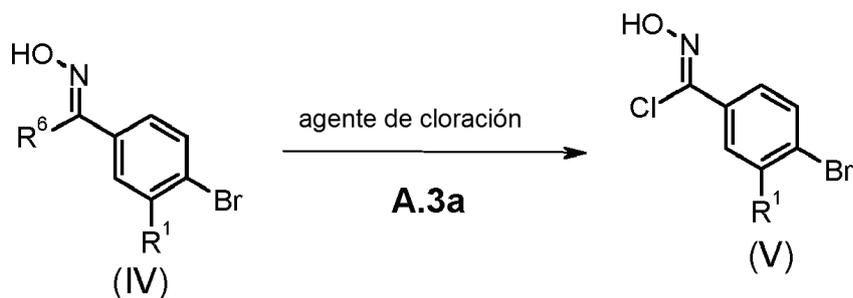
X es halógeno;

Mg es magnesio en forma de virutas o polvo; y el

10 reactivo de Grignard es un halogenuro de magnesio alquilo C_1-C_4 .

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que X de fórmula (VI) es cloro o bromo.

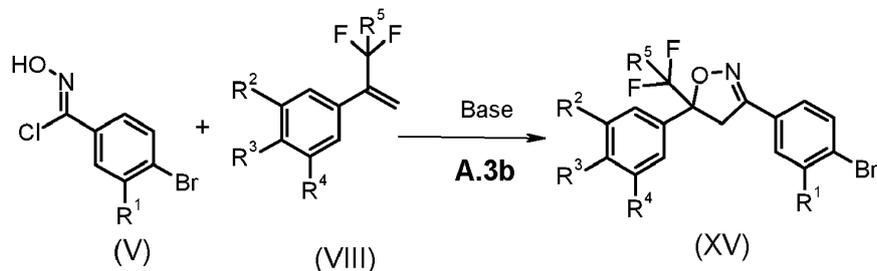
13. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa A.3 del procedimiento se divide en una primera etapa A.3a, en la que el compuesto de fórmula (IV) primero reacciona con el agente de cloración para dar un compuesto intermedio de fórmula (V)



15

y, después,

en una segunda etapa A.3b, en la que el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (XV) en presencia de una base

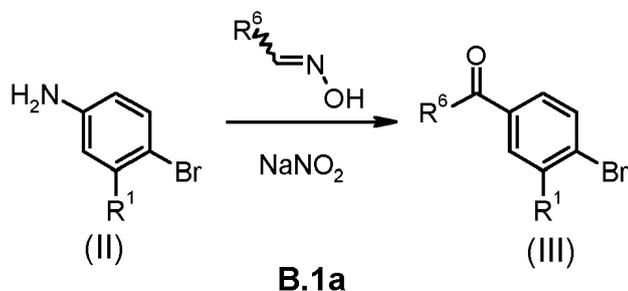


20 14. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente de cloración de la etapa A.3 o A.3a es seleccionado del grupo que consiste en cloro, hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida o cloramina T.

25 15. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la base de la etapa A.3 o A.3b es seleccionado de un grupo que consiste en trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o bromuro de etilmagnesio.

16. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la presión de la reacción de los compuestos de fórmula (XV) con monóxido de carbono y una amina para dar un compuesto de fórmula (I) de la etapa A.4 se encuentra en el intervalo de 90 a 10.000 kPa.

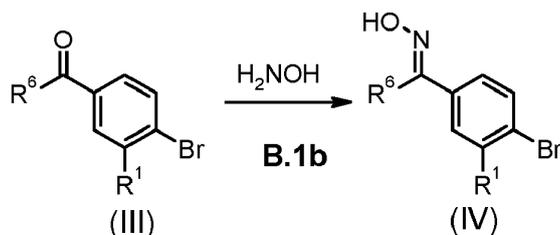
5 17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento de la etapa B se divide en una primera etapa un B.1a, en la que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con formoxima para dar el compuesto de fórmula (III)



en las que R¹ y R⁶ se definen como en la reivindicación 1;

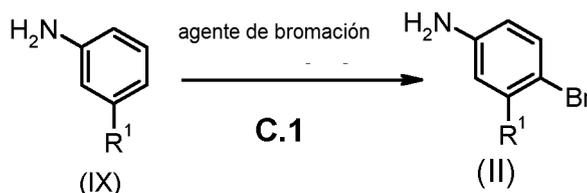
y

10 en una segunda etapa B.1b, en la que el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar adicionalmente con hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula (IV)



en las que R¹ y R⁶ se definen como en la reivindicación 1.

15 18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula (II) se proporciona en una etapa C.1) adicional aguas arriba del procedimiento mediante bromación de un compuesto de fórmula (IX)



en las que R¹ es como se define en la reivindicación 1.

20 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente de bromación de C.1 es seleccionado del grupo que consiste en bromo, N-bromosuccinimida, dibromo-dimetilhidantoína, HBr acuoso / H₂O₂, bromhidrato de piridinio, fluorhidrato de pentafluoroantimonato de bromo y el compuesto de fórmula (XVII):

