

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 830**

51 Int. Cl.:

C07C 45/45 (2006.01)

C07C 49/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2009 E 13195674 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2706053**

54 Título: **Método para preparar 2-trifluorometil-cetonas**

30 Prioridad:

09.04.2008 US 43452

14.07.2008 US 80437

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

03.05.2017

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)**

**Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box
2915**

Wilmington, DE 19805, US

72 Inventor/es:

ANNIS, GARY DAVID

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 610 830 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

Método para preparar 2-trifluorometil-cetonas

Campo de la invención

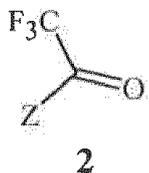
5 Esta invención corresponde a un método para preparar trifluorometil-cetonas. La presente invención se refiere también a trifluorometil-cetonas novedosas.

Parrilla et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 2, 1 Abril 1994, p243-252, describen la síntesis de una variedad de trifluorometilcetonas alifáticas y aromáticas de cadena larga.

10 Creary, X., Journal of Organic Chemistry, Vol.52, p5026-5030, describe la preparación de para-trifluorometil-fenil trifluorometilcetona a partir de la reacción de Grignard de bromuro de para-trifluorometil-fenilo, que se transforma en el correspondiente reactivo de Grignard y deja reaccionar con el trifluoroacetato de etilo.

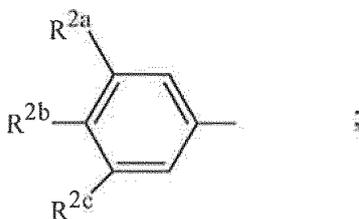
Compendio de la invención

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula 2



en la cual

15 Z es



y

R^{2a} es F, Cl, Br o CF₃;

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

20 R^{2c} es F, Cl, Br o CF₃;

que comprende

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



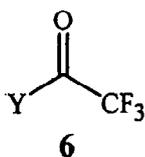
poniendo en contacto el compuesto de Fórmula 5 con

25 a) magnesio metálico, o

b) un haluro de alquil-magnesio

en presencia de un disolvente etérico; y, a continuación,

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



en la cual

Y es OR¹¹ o NR¹²R¹³;

R¹¹ es alquilo-C₁-C₅; y

- 5 R¹² y R¹³ son, independientemente, alquilo-C₁-C₂; o R¹² y R¹³ se consideran conjuntamente como -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de Fórmula 2 como se define en la reivindicación 6.

Descripción detallada de la invención

- 10 Como se usan en este documento, las expresiones “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “contiene” o “que contiene”, o cualquier variación de las mismas, pretenden abarcar una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, una mezcla, proceso, método, artículo o aparato que comprende una relación de elementos, no necesariamente está limitado sólo a aquellos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicha composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato.
- 15 Adicionalmente, a menos que se indique expresamente lo contrario, la conjunción “o” se refiere a una “conjunción o” inclusiva y no a una “conjunción o” exclusiva. Por ejemplo, la condición A o B se satisface por una cualquiera de las siguientes premisas: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

- Asimismo, se prevé que los artículos indefinidos “un” y “una” situados antes de un elemento o componente de la invención no establezcan restricciones en cuanto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, se debe entender que los términos “un” y “una” incluyen uno o al menos uno, y la palabra en singular del elemento o componente incluye también el plural, con la excepción de que el número indique que éste es evidentemente singular.

- En la redacción anterior, el término “alquilo”, usado tanto solo como en palabras compuestas tales como “alquiltio” o “haloalquilo”, incluye un alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo.

- El término “halógeno”, tanto solo como en palabras compuestas tales como “haloalquilo”, o cuando se utiliza en descripciones tales como “alquilo sustituido con halógeno”, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se emplea en palabras compuestas tales como “haloalquilo”, o cuando se utiliza en descripciones tales como “alquilo sustituido con halógeno”, dicho alquilo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. De manera similar, “fluoroalquilo” significa que dicho alquilo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de flúor. Ejemplos de “haloalquilo” o de “alquilo sustituido con halógeno” incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CCl₂-. Los términos “halocicloalquilo”, “haloalcoxi”, “haloalquiltio”, “haloalquilsulfonilo”, “haloalquilsulfonilo” y similares se definen de manera análoga al término “haloalquilo”. Ejemplos de “haloalcoxi” incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O-. Ejemplos de “haloalquiltio” incluyen CCl₃S-, CF₃S-, CCl₃CH₂S- y ClCH₂CH₂CH₂S-.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente está indicado por el sufijo “C_i-C_j”, en donde i y j son números de 1 a 9.

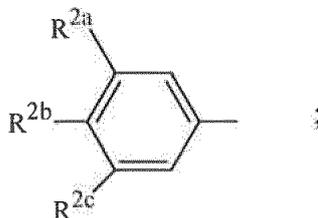
- Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que porta un subíndice, se indica que el número de dichos sustituyentes puede ser mayor que 1, en donde dichos sustituyentes (cuando son más que 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos. Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, entonces, cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que esto es equivalente a dicho grupo no sustituido. Cuando se muestra un grupo variable unido opcionalmente a una posición, entonces el hidrógeno puede ocupar esa posición aunque no aparezca indicado en la definición del grupo variable. Cuando se indique que una o más posiciones en un grupo están “no sustituidas”, existen átomos de hidrógeno unidos para capturar cualquier valencia libre.

En algunos casos, en este documento las proporciones se indican como números simples, que están en relación con el número 1; por ejemplo, una proporción de 4 significa 4 : 1.

En el contexto de la presente invención, “decantador” hace referencia a un dispositivo capaz de retirar por separado una fase líquida superior (es decir, menos densa) y/o una fase líquida inferior (es decir, más densa) de un líquido

(por ejemplo, condensado azeotrópico) que comprende dos fases líquidas. Un ejemplo de un tipo de decantador es el aparato (o trampa) de Dean-Stark.

Realización 2. En el método de la invención, Z es



5 R^{2a} es CF_3 , F, Cl o Br; R^{2b} es H, F, Cl o Br; y R^{2c} es CF_3 , F, Cl o Br.

Realizaciones preferidas de la presente invención incluyen:

Realización 2B. El método de la Realización 2, en el que R^{2a} es CF_3

Realización 2C. El método de las Realizaciones 2 o 2B, en el que R^{2b} es H.

Realización 2E. El método de la Realización 2, en el que R^{2c} es F, Cl o Br.

10 Realización 2F. El método de la Realización 2, en el que R^{2c} es CF_3 , Cl o Br.

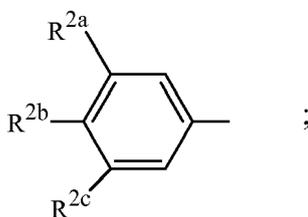
Realización 2G. El método de la Realización 2F, en el que R^{2c} es Cl o Br.

Realización 2H. El método de la Realización 2G, en el que R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Realización 2I. El método de la Realización 2G, en el que R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

Realización 3. Un compuesto de Fórmula 2 como se describe en el Compendio de la Invención, en el que

15 Z es



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

Realización 3A. Un compuesto de la Realización 3, en el que R^{2b} es H.

Realización 3B. Un compuesto de la Realización 3 o 3A, en el que R^{2c} es F, Cl o Br.

20 Realización 3C. Un compuesto de la Realización 3B, en el que R^{2c} es Cl o Br.

Realización 3D. Un compuesto de la Realización 3C, seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

25 Realización 4. El método de la invención en el que el compuesto de Fórmula 5 como se describe en el Compendio de la Invención es 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno.

Realización 5. El método de la invención, en el que el compuesto de Fórmula 5 se pone en contacto con magnesio metálico.

Realización 5A. El método de la Realización 5, en el que la proporción molar de magnesio metálico al compuesto de Fórmula 5 es de al menos aproximadamente 1.

30 Realización 5B. El método de la Realización 5A, en el que la proporción molar de magnesio metálico al compuesto de Fórmula 5 es de al menos aproximadamente 1,02.

Realización 5C. El método de la Realización 5B, en el que la proporción molar de magnesio metálico al compuesto de Fórmula 5 es de al menos aproximadamente 1,05.

Realización 5D. El método de una cualquiera de las Realizaciones 5 a 5C, en el que la proporción molar de magnesio metálico al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,2.

- 5 Realización 5E. El método de la Realización 5D, en el que la proporción molar de magnesio metálico al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,1.

Realización 5F. El método de la invención, en el que el compuesto de Fórmula 5 se pone en contacto con haluro de alquil-magnesio.

- 10 Realización 5G. El método de la Realización 5F, en el que el haluro de alquil-magnesio es un haluro de alquil-C₁-C₄-magnesio.

Realización 5H. El método de las Realizaciones 5F o 5G, en el que el haluro de alquil-magnesio es un haluro secundario de alquil-magnesio.

Realización 5I. El método de la Realización 5H, en el que el haluro de alquil-magnesio es un haluro de isopropil-magnesio.

- 15 Realización 5J. El método de la Realización 5I, en el que el haluro de alquil-magnesio es cloruro de isopropil-magnesio.

Realización 5K. El método de una cualquiera de las Realizaciones 5F a 5J, en el que la proporción molar de haluro de alquil-magnesio al compuesto de Fórmula 5 es de al menos aproximadamente 1.

- 20 Realización 5L. El método de la Realización 5K, en el que la proporción molar de haluro de alquil-magnesio al compuesto de Fórmula 5 es de al menos aproximadamente 1,05.

Realización 5M. El método de una cualquiera de las Realizaciones 5F a 5L, en el que la proporción molar de haluro de alquil-magnesio al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,2.

Realización 5N. El método de la invención, en el que la proporción molar de haluro de alquil-magnesio al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,15.

- 25 Realización 5O. El método de la invención, en el que el compuesto de Fórmula 6 es trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo.

Realización 6. El método de la invención, en el que el disolvente etérico comprende uno o más de los siguientes: éter etílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano.

- 30 Realización 6A. El método de la Realización 6, en el que el disolvente etérico comprende éter etílico o tetrahidrofurano.

Realización 6B. El método de la Realización 6A, en el que el disolvente etérico comprende tetrahidrofurano.

Realización 6C. El método de la invención o de una cualquiera de las Realizaciones 6 a 6B, en el que el compuesto de Fórmula 5 se pone en contacto con (a) magnesio metálico, o (b) un haluro de alquil-magnesio, en presencia de un disolvente hidrocarbonado aromático, además del disolvente etérico.

- 35 Realización 6D. El método de la Realización 6C, en el que el disolvente hidrocarbonado aromático comprende uno o más de los siguientes: benceno, tolueno y xileno.

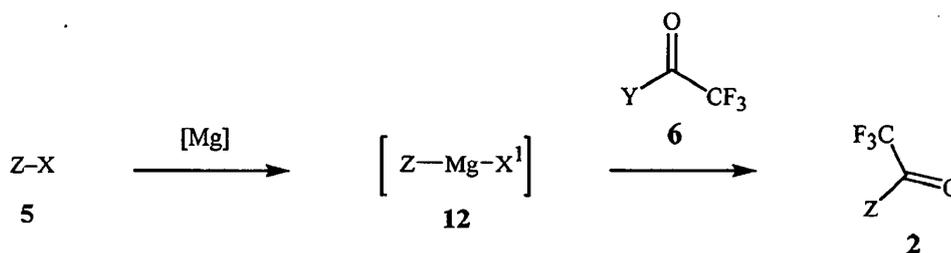
Realización 6E. El método de la Realización 6D, en el que el disolvente hidrocarbonado aromático comprende tolueno.

- 40 Las realizaciones de esta invención, incluidas las Realizaciones 2 a 6F, así como cualquiera otra realización descrita en este documento, se pueden combinar de cualquier forma, y las descripciones de las variables en las realizaciones pertenecen no solamente a los métodos descritos anteriormente para preparar compuestos de la Fórmula 2, sino también los compuestos de partida y compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de la Fórmula 2 a través de estos métodos.

- 45 En los siguientes Esquemas 2-5, las definiciones de Z y Q en los compuestos de las Fórmulas 1 a 14 son como se han definido anteriormente en el Compendio de la Invención y en las descripciones de Realizaciones, a menos que se indique lo contrario. La Fórmula 13a es un subconjunto de la Fórmula 13.

En el método de la presente invención ilustrado en el Esquema 2, se prepara un compuesto de Fórmula 2 a partir de un correspondiente compuesto de Fórmula 5, formando un intermedio de reactivo de Grignard (designado como Fórmula 12) y haciendo reaccionar, a continuación, el reactivo de Grignard con un compuesto de Fórmula 6.

Esquema 2



En una realización de este método, se pone en contacto un compuesto de Fórmula 5 con magnesio metálico, en presencia de un disolvente etérico, para formar un reactivo de Grignard. En el contexto de las presentes descripción y reivindicaciones, un disolvente etérico contiene uno o múltiples compuestos orgánicos que consisten en átomos seleccionados de hidrógeno, carbono y oxígeno y que tienen al menos un enlace éter (es decir, C-O-C), pero no otras funcionalidades. Ejemplos comunes de éteres incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, pero también se utilizan otros éteres tales como diglima butílica (1,1'-[oxi-bis(2,1-etano-di-iloxi)]bis butano) para preparar o usar reactivos de Grignard. De manera típica en esta realización, el disolvente etérico comprende éter dietílico o tetrahidrofurano. Cuando el reactivo de Grignard se prepara usando magnesio metálico, X¹ en el Esquema 2 es igual que X si no se agregan a la mezcla de reacción otras especies aniónicas. Para preparar reactivos de Grignard a partir de magnesio metálico, el metal se encuentra típicamente en forma de limaduras, virutas o polvo para proporcionar una gran área de superficie de reacción. Típicamente, se hace contactar el magnesio metálico con el compuesto de Fórmula 5 a una temperatura de al menos aproximadamente 0°C, más típicamente de al menos aproximadamente 20°C y, de manera especialmente típica, de al menos aproximadamente 25°C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 65°C, más típicamente, no es mayor que aproximadamente 40°C y, de forma especialmente típica, no es mayor que aproximadamente 35°C. Dado que la estequiometría requiere al menos cantidades equimolares de magnesio metálico con respecto al compuesto de Fórmula 5 para la conversión completa, la proporción molar de magnesio metálico con respecto al compuesto de Fórmula 5 es típicamente de aproximadamente 1, más típicamente de al menos aproximadamente 1,02 y, de manera especialmente típica, de al menos aproximadamente 1,05. Aunque se pueden utilizar excesos mayores de magnesio metálico, esto no aporta ventajas e incrementa los residuos sólidos. Típicamente, la proporción molar de magnesio metálico con respecto al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,2 y, más típicamente, no es mayor que aproximadamente 1,1.

De forma alternativa, en otra realización de este método, el reactivo de Grignard se prepara haciendo contactar el compuesto de Fórmula 5 con un haluro de alquil-magnesio. Como ejemplo de este método general para formar reactivos de Grignard, véase J.L. Leazer y R. Cvetovich, *Org. Syn.* 2005, 82, 115-119. El haluro de alquil-magnesio es típicamente un haluro de alquil-magnesio secundario, que es más reactivo que un haluro de alquil-magnesio primario. Típicamente, el haluro de alquil-magnesio es un haluro de alquil-C₁-C₄-magnesio. Se debe destacar cuando el haluro de alquil-magnesio es un haluro de isopropil-magnesio, en particular cloruro de isopropil-magnesio. En esta realización del presente método, X¹ en el Esquema 2 representa una mezcla de aniones suministrados tanto por X en el compuesto de Fórmula 5 como el haluro del haluro de alquil-magnesio. Por ejemplo, si X es I y el haluro de alquil-magnesio es haluro de isopropil-magnesio, entonces X¹ representa una mezcla de Cl e I (presentes como aniones). En esta realización, el compuesto de Fórmula 5 se hace contactar con el haluro de alquil-magnesio en presencia de un disolvente etérico. Típicamente, el compuesto de Fórmula 5 se hace contactar con el haluro de alquil-magnesio a una temperatura de al menos -30°C, más típicamente de al menos -20°C y, de forma especialmente típica, de al menos aproximadamente -10°C. Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 40°C, más típicamente, no es mayor que aproximadamente 20°C y, de forma especialmente típica, no es mayor que aproximadamente 10°C. Típicamente en esta realización, el disolvente etérico comprende éter dietílico, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos y, más típicamente, el disolvente etérico comprende tetrahidrofurano. Dado que la estequiometría requiere al menos cantidades equimolares del haluro de alquil-magnesio con respecto al compuesto de Fórmula 5 para la conversión completa, la proporción molar de haluro de alquil-magnesio con respecto al compuesto de Fórmula 5 es típicamente de aproximadamente 1 y más típicamente de al menos aproximadamente 1,05. Aunque se pueden utilizar excesos mayores de haluro de alquil-magnesio, éstos pueden reaccionar subsiguientemente con el compuesto de Fórmula 6, de manera que se requiere más compuesto de Fórmula 6 y se produce una mayor cantidad de productos secundarios. Típicamente, la proporción molar de haluro de alquil-magnesio con respecto al compuesto de Fórmula 5 no es mayor que aproximadamente 1,2 y, más típicamente, no es mayor que aproximadamente 1,15. Sin embargo, pueden ser deseables cantidades mayores de haluro de alquil-magnesio para compensar las impurezas acuosas en el disolvente de reacción.

Como es bien conocido en la técnica, los reactivos de Grignard reaccionan muy rápidamente con disolventes que contienen grupos hidroxilo, incluida el agua, y por tanto los disolventes para preparar y usar reactivos de Grignard deberán contener la menor cantidad posible de agua como impureza, es decir, deberán ser anhidros. Asimismo, dado que los reactivos de Grignard reaccionan con oxígeno, las mezclas de reacción están preferiblemente protegidas contra el oxígeno, por ejemplo, al estar recubiertas con nitrógeno o gas argón.

Para las dos realizaciones de este método y, en particular, para la realización en la que se forma el reactivo de Grignard usando un haluro de alquil-magnesio, el método se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente hidrocarbonado aromático, además del disolvente etérico. La expresión "disolvente hidrocarbonado aromático" en este método hace referencia a un disolvente que comprende uno o múltiples compuestos de hidrocarburo aromático.

Los compuestos de hidrocarburo aromático contienen solamente átomos de carbono e hidrógeno y para la aromaticidad comprenden al menos un anillo bencénico, el cual puede estar sustituido con restos de hidrocarburos tales como grupos alquilo. Los disolventes hidrocarbonados aromáticos comprenden habitualmente uno o más de los siguientes: benceno, tolueno y xileno (que típicamente está presente como una mezcla de isómeros). Debido a que los disolventes hidrocarbonados aromáticos tienen un punto de ebullición superior al de los disolventes etéricos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, la inclusión de disolventes hidrocarbonados aromáticos en la mezcla de reacción que forma los reactivos de Grignard mejora el margen de seguridad en la producción a gran escala. La formación de reactivos de Grignard generalmente es exotérmica y, en el caso de pérdida de refrigeración y subsiguiente pérdida del disolvente etérico de bajo punto de ebullición, la presencia del disolvente hidrocarbonado aromático de un punto de ebullición más alto restringirá la reacción. Para el presente método, se prefiere en especial el tolueno como el disolvente hidrocarbonado aromático debido a su bajo coste, toxicidad relativamente baja, bajo punto de congelación y punto de ebullición moderadamente alto.

De acuerdo con este método, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado por el compuesto de Fórmula 5 se hace contactar, entonces, con un compuesto de Fórmula 6 para dar un compuesto de Fórmula 2. El compuesto de Fórmula 6 se hace contactar típicamente con la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard a una temperatura de al menos aproximadamente -80°C , más típicamente de al menos aproximadamente -25°C y, de manera especialmente típica, de al menos aproximadamente -5°C . Típicamente, la temperatura no es mayor que aproximadamente 0°C . Típicamente, el compuesto de Fórmula 6 se agrega a la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard en forma de solución, y se utiliza un exceso de compuesto de Fórmula 6 en relación con el reactivo de Grignard formado a partir del compuesto de Fórmula 5. De manera alternativa, la mezcla de reacción que contiene el reactivo de Grignard formado a partir del compuesto de Fórmula 5 puede agregarse a un exceso del compuesto de Fórmula 6. Cuando el reactivo de Grignard se prepara a partir de magnesio metálico, la proporción molar del compuesto de Fórmula 6 con respecto al compuesto de Fórmula 5 es típicamente de al menos aproximadamente 1,05 y, más típicamente, de al menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no es mayor que aproximadamente 1,3 y, más típicamente, no mayor que aproximadamente 1,2. Cuando el reactivo de Grignard se prepara a partir de un haluro de alquil-magnesio, la cantidad de haluro de alquil-magnesio usada es más importante que la cantidad del compuesto de Fórmula 5 con respecto al compuesto de Fórmula 6, porque un exceso de haluro de alquil-magnesio puede reaccionar también con el compuesto de Fórmula 6. En esta realización, la proporción usada de compuesto de Fórmula 6 con respecto al haluro de alquil-magnesio es típicamente de al menos aproximadamente 1,05 y, más típicamente, de al menos aproximadamente 1,1 y, típicamente, no es mayor que aproximadamente 1,3 y, más típicamente, no mayor que aproximadamente 1,2.

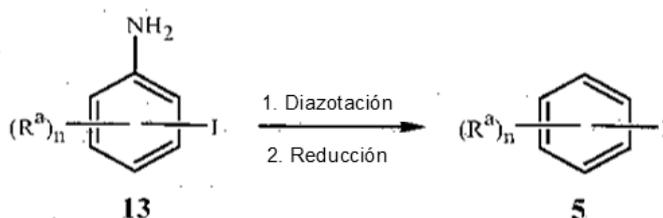
El procesamiento de la mezcla de reacción se lleva a cabo típicamente con la adición de un ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico, y la extracción del producto en un disolvente orgánico moderadamente polar e inmiscible en agua tal como éter dietílico, diclorometano o tolueno. Habitualmente, el compuesto de Fórmula 2 se obtiene en una mezcla con su derivado hidrato y su derivado de hemiacetal alquílico (a partir del producto secundario de alcohol formado del compuesto de Fórmula 6 cuando Y es OR^{11}). Cualquiera o ambos derivados del compuesto de Fórmula 2 se puede convertir convenientemente en el compuesto de Fórmula 2 por tratamiento (es decir, contacto) con un ácido fuerte tal como un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en presencia de un disolvente polar aprótico, y eliminación del agua y/o alcohol formados por destilación. Preferiblemente, el disolvente polar aprótico es inmiscible en agua. Típicamente, el disolvente polar aprótico comprende uno o múltiples disolventes seleccionados de hidrocarburos tales como heptano o tolueno e hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano. Durante la destilación, la mezcla de reacción en el recipiente se calienta típicamente al menos a aproximadamente 45°C , más típicamente al menos a aproximadamente 80°C , típicamente a no más de aproximadamente 120°C , más típicamente a no más de 110°C y, de forma especialmente típica, a no más de aproximadamente 100°C . Los disolventes tales como heptano, tolueno y 1,2-dicloroetano y sus azeótropos con agua y alcoholes tienen puntos de ebullición normales que se adaptan a estas temperaturas de reacción. Se prefieren los disolventes como el tolueno, que forman azeótropos de bajo punto de ebullición con agua y alcoholes. Tras la retirada del agua y de los alcoholes, se puede continuar la destilación para eliminar el disolvente y, posteriormente, a presión reducida, para aislar el producto de compuesto de Fórmula 2.

El método del Esquema 2 es particularmente útil puesto que X es I (es decir, yodo), porque esto facilita la preparación de compuestos de Fórmula 2 en los que Z es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados no sólo de F y CF_3 , sino también Cl y Br, los cuales tendrían más probabilidades de reaccionar con el magnesio metálico o los haluros de alquil-magnesio si X fuera Cl o Br. Aunque los reactivos de Grignard se preparan más frecuentemente a partir de compuestos de cloro- o bromo-fenilo, se ha demostrado que los compuestos de yodo-fenilo (es decir, X es I) funcionan bien en la formación de reactivos de Grignard y, además, debido a que X es I, el anillo de fenilo se puede sustituir con halógenos en otras posiciones, en especial en las posiciones 3 y 5 (con respecto a X), lo que es particularmente útil para formar compuestos insecticidas de 4,5-dihidroisoxazol.

Se debe destacar el método del Esquema 2 en el que Z está sustituido en las posiciones 3 y 5 con respecto a X, en el que un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es CF_3 , Cl o Br, más particularmente en donde un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl o Br y, de manera muy particular, cuando un sustituyente es CF_3 y el otro sustituyente es Cl.

- 5 Los compuestos de Fórmulas 5 y 6 se pueden preparar por medio de una extensa variedad de métodos conocidos en la técnica. Muchos de estos compuestos son conocidos y un número sustancial de ellos está disponible en el comercio. La realización del Esquema 2 destacada anteriormente implica compuestos de Fórmula 5, tales como 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno. Los compuestos de Fórmula 5 se pueden preparar por el método ilustrado en el Esquema 3. En este método, un compuesto de Fórmula 13 se somete a diazotación para formar un intermedio de sal de diazonio que, a continuación, se reduce para formar el compuesto de Fórmula 5.

Esquema 3



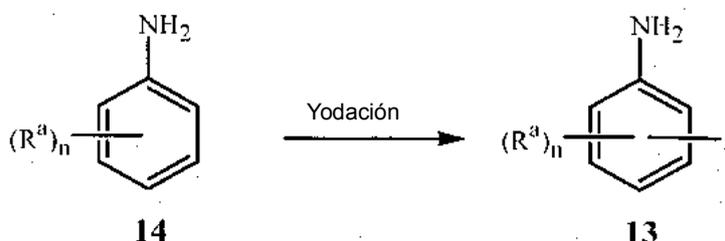
en donde $(\text{R}^a)_n$ son sustituyentes R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} como se define en la reivindicación 1.

- 15 En este método, se hace contactar un compuesto de Fórmula 13 con nitrito sódico en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Generalmente, para obtener los mejores resultados, se requieren dos o más equivalentes molares del ácido mineral en relación con el número de moles del compuesto de Fórmula 5 usado en la reacción. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como ácido clorhídrico acuoso o ácido acético. Habitualmente, para la preparación de la sal de diazonio se emplea una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C . A continuación, la sal de diazonio del compuesto de Fórmula 13 se hace contactar con un agente reductor tal como ácido hipofosforoso o etanol para dar un compuesto de Fórmula 5. Por lo general, la reacción de reducción se lleva a cabo en el mismo disolvente que se usó para la formación de la sal de diazonio, a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C . El producto de Fórmula 5 se puede aislar por técnicas habituales tales como cristalización, extracción y destilación. La diazotación y reducción de anilinas mediante este método general es bien conocida y ha sido evaluada; véase, por ejemplo, N. Kornblum, *Org. Reactions*, 1944, 2, 262-340.

Cabe destacar de manera especial la 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenammina, 4-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)bencenammina y 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)bencenammina como compuestos de Fórmula 13 para preparar 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno como el compuesto de Fórmula 5 por este método.

- 30 Los compuestos de Fórmula 13 se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 14 mediante yodación, como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



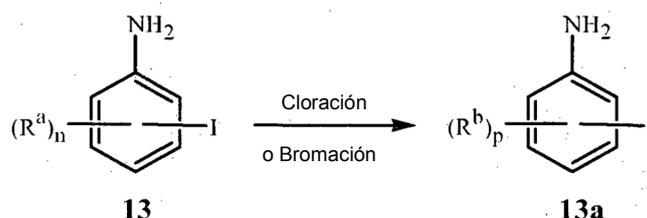
en donde $(\text{R}^a)_n$ son sustituyentes R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} como se define en la reivindicación 1.

- 35 En este método, se hace contactar un compuesto de Fórmula 14 con un agente de yodación tal como monoclورو de yodo en un disolvente adecuado tal como agua o ácido acético. Opcionalmente, se puede incluir ácido clorhídrico en la mezcla de reacción para incrementar la solubilidad del compuesto de Fórmula 14 y el monoclورو de yodo en el medio de reacción. Habitualmente, se requiere sólo aproximadamente 1 equivalente molar de monoclورو de yodo para convertir por completo el compuesto de Fórmula 14 en el compuesto de Fórmula 13. Se pueden usar excesos molares mayores de monoclورو de yodo para acortar el tiempo de reacción, pero con un aumento de coste del proceso. La reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 0 a

aproximadamente 100°C, típicamente a una temperatura de aproximadamente 50°C. El producto de Fórmula 13 se puede aislar por medios convencionales tales como filtración, extracción y destilación.

- 5 Tal como se ilustra en el Esquema 5, también se pueden preparar compuestos de Fórmula 13a que contienen al menos un resto de cloro o bromo, haciendo contactar los correspondientes compuestos de Fórmula 13 con un agente adecuado de cloración o bromación tales como cloro, ácido clorhídrico/peróxido de hidrógeno o ácido bromhídrico/peróxido de hidrógeno.

Esquema 5



- 10 en donde $(\text{R}^a)_n$ son sustituyentes R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} como se define en la reivindicación 1; al menos un R^b es Cl (de la cloración) o Br (de la bromación) y los otros casos de R^b son sustituyentes R^a de Fórmula 13; y $p = n + \text{número de átomos de cloro o bromo de la cloración o bromación, respectivamente.}$

La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como agua o ácido acético. El intervalo de temperaturas puede ser desde 0 hasta 100°C, siendo preferible un intervalo de temperaturas entre 25 y 50°C.

- 15 Sin ninguna elaboración adicional, se considera que el experto en la técnica puede utilizar la presente invención en su máximo grado aplicando la descripción precedente. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos se deben considerar como meramente ilustrativos que no limitan la descripción de ninguna manera. Las Etapas en los siguientes Ejemplos ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa no necesariamente tiene que haber sido preparado por un ciclo particular de preparación cuyo procedimiento esté descrito en otros Ejemplos o Etapas. Los porcentajes se expresan en peso, excepto en el caso de disolventes cromatográficos o cuando se indique lo contrario. Las partes y porcentajes en las mezclas de disolventes cromatográficos se expresan en volumen a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN H^1 se expresan en ppm campo abajo de tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuartete, "m" significa multiplete, "dd" significa doblete de dobletes, "dt" significa doblete de tripletes y "br" significa ancho.

25 Ejemplo 1 (Referencia)

Preparación de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

Etapas A: Preparación de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

- 30 En un matraz de reacción equipado con termómetro se depositó una mezcla de 4-acetil-1-naftaleno-carboxilato de metilo (5,36 g, 23,4 mmol), 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (5,68 g, 23,4 mmol), hidróxido de calcio (0,172 g, 2,3 mmol), *N,N*-dimetilformamida (16 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (32 mL). El matraz de reacción estuvo conectado a una columna de Oldershaw de diez placas, cuya producción se condensó y se suministró a un decantador inicialmente relleno con éter metílico de *terc.*-butilo. Dentro del aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador estuvo conectada para devolver el condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Por medio de esta disposición se garantizó que el éter metílico de *terc.*-butilo húmedo (que contenía agua disuelta) no retornara desde el decantador al matraz de reacción. Una válvula de drenaje en la base del decantador permitió retirar éter metílico de *terc.*-butilo, además de agua del decantador. La mezcla de reacción se calentó para destilar el azeótropo de éter metílico de *terc.*-butilo/agua. Dado que el aparato decantador contuvo una cantidad de éter metílico de *terc.*-butilo suficiente para disolver la totalidad del agua formada por la reacción, el condensado en el decantador no se separó en capas que contenían predominantemente agua y predominantemente éter metílico de *terc.*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción inicialmente contuvo principalmente éter metílico de *terc.*-butilo, la mezcla hirvió a una temperatura que no superó en exceso el punto de ebullición normal del éter metílico de *terc.*-butilo (por ejemplo, aproximadamente 65 a 70°C). La reacción pareció desarrollarse de forma relativamente lenta a esta temperatura, por lo que se drenó gradualmente condensado del decantador para retirar éter metílico de *terc.*-butilo. A medida que la concentración de éter metílico de *terc.*-butilo disminuyó en la mezcla de reacción, aumentó la temperatura de la mezcla en ebullición. Se retiró éter metílico de *terc.*-butilo del decantador por drenaje hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 75 a 80°C. Para mantener este intervalo de temperatura, se agregó éter metílico de *terc.*-butilo en cantidades necesarias para compensar la pérdida de disolvente del aparato. El tiempo total transcurrido desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación, sin tener en consideración el periodo de parada durante

la noche, fue de aproximadamente 15 horas. Durante este periodo de tiempo se agregó una porción adicional de hidróxido de calcio (1,34 g, 18,1 mmol) para incrementar la velocidad de reacción.

Para aislar el producto, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con éter metílico de *terc.*-butilo (10 mL). Se agregó agua (100 mL) y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó y evaporó para dar el producto en forma de un sólido amarillo (10,1 g, rendimiento de 95%) con fusión a 91-91,5°C (tras la recristalización en hexanos). Los espectros siguientes correspondieron al producto recristalizado en hexanos.

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

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

Etapas B: Preparación de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

A una solución de sulfato de hidroxilamina (1,8 g, 11,0 mmol) en agua (22 mL) se agregó hidróxido sódico (al 50%, 3,50 g, 43,7 mmol). Cuando la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó, gota a gota, una porción de la mezcla (aproximadamente 50%) durante 4 min al 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftaleno-carboxilato de metilo (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se agregó una porción adicional (aproximadamente 10%) de la mezcla acuosa. La mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla se distribuyó entre ácido clorhídrico (1 N, 50 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (50 mL). La fase orgánica se evaporó y el sólido obtenido se agitó en metanol caliente. La mezcla se enfrió y se filtró para dar el producto como un sólido blanco (4,50 g, 87%), con fusión a 137,3-138°C (después de la recristalización en metanol). Los espectros siguientes correspondieron al producto recristalizado en metanol.

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

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

Ejemplo 2 (Referencia)

Preparación de 4-[5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

Etapas A: Preparación de 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-acetil-1-naftaleno-carboxilato de metilo (5,36 g, 23,5 mmol), 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (7,28 g, 23,5 mol), hidróxido de calcio (1,40 g, 18,9 mmol), *N,N*-dimetilformamida (16 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (32 mL) se llevó a ebullición, con la provisión del aparato que comprende una columna de Oldershaw de diez placas y decantador, descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, para retirar el azeótropo de éter metílico de *terc.*-butilo/agua. Dado que el decantador contuvo una cantidad de éter metílico de *terc.*-butilo suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en el decantador no se separó en capas que contenían predominantemente agua y predominantemente éter metílico de *terc.*-butilo. El éter metílico de *terc.*-butilo se retiró mediante el drenaje gradual del decantador hasta que la temperatura del recipiente fue de 85°C. Para mantener esta temperatura, se agregó éter metílico de *terc.*-butilo en las cantidades necesarias para compensar la pérdida de disolvente del aparato. El tiempo total transcurrido desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación, sin tener en consideración el periodo de parada durante la noche, fue de aproximadamente 10 horas. Durante este periodo de tiempo no se agregó hidróxido de calcio adicional a la mezcla de reacción.

Para aislar el producto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter metílico de *terc.*-butilo y el filtrado se lavó con agua (30 mL) y se diluyó con éter metílico de *terc.*-butilo. La mezcla se evaporó para dar el producto como un sólido de color amarillo (12,1 g, 99%), con fusión a 91,5-92°C (después de la recristalización en hexanos). Los espectros siguientes correspondieron al producto recristalizado en metanol.

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

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

Etapas B: Preparación de 4-[5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

A sulfato de hidroxilamina (1,57 g, 9,57 mmol) en agua (18 mL) se agregó hidróxido sódico (al 50%, 1,53 g, 38,2 mmol). Se agregó, gota a gota, una porción de la solución (aproximadamente 51%, aproximadamente 9,8 mmol de hidroxilamina) a 4-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftaleno-carboxilato de metilo (es decir, el producto de la Etapa A) (5,00 g, 9,61 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL). Después de aproximadamente 5 45 min, la mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico (1 N, 100 mL) y se extrajo con éter (3 x 80 mL).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (80 mL), se secaron y se evaporaron. El material se agitó en metanol caliente, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido blanco (4,14 g, rendimiento de 80%), con fusión a 130-131°C (después de la recristalización en metanol). Los espectros siguientes correspondieron al producto recristalizado en metanol. 10

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

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

Ejemplo 3 (Referencia)

Preparación alternativa de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftaleno-carboxilato de metilo 15

Una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,42 g, 5,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,5 mL) se agregó a hidruro de calcio (0,280 g, 6,66 mmol). Se agregó a la mezcla una solución de 4-acetil-1-naftaleno-carboxilato de metilo (1,34 g, 5,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,5 mL). La mezcla se calentó a 45-50°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Después de otras 4 h a 60°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó, gota a gota, a ácido clorhídrico (1 N, 100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos combinados se secaron y evaporaron para dar el producto (2,7 g, rendimiento de 102%) que contuvo una pequeña cantidad de *N,N*-dimetilformamida. El espectro de RMN H^1 del isómero principal se registró de la forma siguiente. 20

RMN H^1 (CDCl_3) 8,78-8,75 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H). 25

Ejemplo 4 (Referencia)

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

A 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenamina (20,0 g, 102 mmol) en ácido clorhídrico (al 36%, 20,7 g) y agua (140 mL) se agregó, gota a gota, monocloruro de yodo (17,2 g, 108 mmol) en ácido clorhídrico (al 36%, 21,4 g) y agua (35 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante un total de 8 h. A temperatura ambiente, se agregó a la mezcla hidróxido sódico (al 50%, 33,5 g, 419 mmol). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL) y los extractos se secaron y evaporaron para dar el producto en forma de aceite (31,83 g, rendimiento de 97%). 30

RMN H^1 (CDCl_3) 7,78 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,87 (s ancho, 2H).

Ejemplo 5 (Referencia)

Preparación de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno 35

A ácido clorhídrico (al 36%, 190 mL) se agregó 2-cloro-6-yodo-4-(trifluorometil)bencenamina (es decir, el producto del Ejemplo 4) (31,8 g, 98,9 mmol) y la mezcla se calentó a 55-60°C durante 20 min. La mezcla se enfrió a 0°C. Durante un plazo de 30 min se agregó nitrito sódico (13,6 g, 197 mmol) en agua (36 mL). Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó a 0-5°C durante 70 minutos. Se añadió ácido hipofosforoso (50%, 36,5 mL, 351 mmol) gota a gota a 5-10°C durante 40 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó de forma espontánea brevemente a 35°C y, a continuación, se enfrió a 10-20°C. Después de agitar a 10-20°C durante 2 h, la mezcla se conservó en el refrigerador durante la noche. Seguidamente, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con éter (2 x 250 mL). Los extractos combinados se secaron y evaporaron. La destilación dio el producto en forma de aceite (19,93 g, rendimiento de 66%), p.f. 98-112°C a 2,0 kPa. 40 45

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

Ejemplo 6 (Referencia)

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

A una solución de 1-cloro-3-yodo-5-(trifluorometil)benceno (es decir, el producto del Ejemplo 5) (20,0 g, 65,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a -5°C, se agregó, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano de cloruro de isopropil-magnesio (2 M, 36,0 mL, 71,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0-5°C. Se agregó, gota a gota, 50

trifluoroacetato de metilo (10,0 g, 78,1 mmol) a la mezcla, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó durante 90 min.

A la mezcla se agregó, gota a gota, ácido clorhídrico (1 N, 100 mL) a 0-5°C. Cuando la adición estuvo completa, la mezcla se extrajo con éter (2 x 100 mL).

5 Los extractos combinados se secaron y evaporaron. El aceite se disolvió en tolueno (55 mL) y se agregó a la mezcla monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,100 g, 0,525 mmol). La mezcla se llevó a ebullición durante 30 min y se retiraron los azeótropos de agua/tolueno metanol/tolueno por destilación a presión atmosférica. Se continuó la destilación a presión reducida para dar el producto como un aceite (12,4 g, rendimiento de 69%), p.f. 93-103°C a 6,7 kPa.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) 8,21-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 7 (Referencia)

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

Etapa A: Preparación de cloruro de 4-acetil-1-naftaleno-carbonilo

15 A una solución de ácido 4-acetil-1-naftaleno-carboxílico (51,70 g, 0,24 mmol) en tolueno se agregó cloruro de tionilo (35,00 g, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 8,5 h. Después de enfriar a 25°C, se retiró el disolvente bajo presión reducida para dar el producto del título en forma de un sólido blancuzco (55,1 g, rendimiento de 98,7%).

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

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

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

25 Una solución de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (21,90 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 mL) se agregó, gota a gota, durante 15 min a una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa A (32,50 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (160 mL) a una temperatura de 25 a 30°C. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 10 min a 25°C. A continuación, se agregó, gota a gota, una solución de trietilamina (14,20 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 mL) durante 44 min a 25°C y la mezcla se siguió agitando durante 20 min a 25°C. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo caliente (50 mL). A continuación, la mezcla se enfrió a 25°C y se agregó agua (40 mL), gota a gota. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (100 mL) y se secó durante la noche en un horno de vacío (aproximadamente 16-33 kPa a 50°C) para dar el producto del título en forma de un sólido blancuzco (37 g, rendimiento de 75%), con fusión a 169-169°C.

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

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

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

40 En un matraz de reacción equipado con termómetro se depositó una mezcla del producto del Ejemplo 7, Etapa B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (9,00 g, 32,5 mmol), hidróxido de calcio (1,05 g, 14,2 mmol), *N,N*-dimetilformamida (20 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (32 mL). El matraz de reacción estuvo conectado con una columna de Oldershaw de diez placas, cuya producción se condensó y se suministró a un decantador inicialmente relleno con éter metílico de *terc.*-butilo. En el aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador estaba conectada para retornar condensado a la quinta placa de la columna de Oldershaw. Esta disposición garantizó que el éter metílico de *terc.*-butilo húmedo (que contenía agua disuelta) no retornara desde el decantador al matraz de reacción. Una válvula de drenaje en la base del decantador permitió retirar del decantador éter metílico de *terc.*-butilo, además de agua. La mezcla de reacción se calentó para

45 destilar el azeótropo de éter metílico de *terc.*-butilo/agua. Dado que el aparato decantador contuvo una cantidad de éter metílico de *terc.*-butilo suficiente para disolver la totalidad del agua formada por la reacción, el condensado en el decantador no se separó en capas que contenían predominantemente agua y predominantemente éter metílico de *terc.*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción inicialmente contuvo principalmente éter metílico de *terc.*-butilo, la mezcla hirvió a una temperatura que no superó en exceso el punto de ebullición normal del éter metílico de *terc.*-butilo (por ejemplo, aproximadamente 65 a 70°C). La reacción se desarrolló de forma relativamente lenta a esta

50 temperatura, por lo que se drenó gradualmente condensado del decantador para retirar éter metílico de *terc.*-butilo. A medida que la concentración de éter metílico de *terc.*-butilo disminuyó en la mezcla de reacción, aumentó la temperatura de la mezcla en ebullición. Se retiró éter metílico de *terc.*-butilo del decantador por drenaje hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó aproximadamente 85°C. Para mantener esta

temperatura, se agregó éter metílico de *terc.*-butilo en las cantidades necesarias para compensar la pérdida de disolvente del aparato. El tiempo total transcurrido desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación, sin tener en consideración el periodo de parada durante la noche, fue de aproximadamente 6 horas.

- 5 Para aislar el producto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó entonces a una mezcla de éter metílico de *terc.*-butilo (50 mL) y ácido clorhídrico 1 N (100 mL). Se separó la fase orgánica y se agregó, gota a gota, heptano (60 mL). La mezcla se filtró para dar el producto del título en forma de una mezcla sólida de isómeros, de color blancuzco (14 g, rendimiento de 81%), con fusión a 174,5-177°C.

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

- 10 RMN H^1 ($\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_3$): (isómero principal) 8,91 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,44-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,97-7,61 (m, 7H), 4,06-3,95 (m, 4H).

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

- 15 A una solución en agitación de sulfato de hidroxilamina (1,48 g, 9,02 mmol) en agua (28 mL) a 25°C se agregó, gota a gota, hidróxido sódico acuoso (al 50%, 3,04 g, 38,0 mmol). Tras finalizar esta adición, se agregó, gota a gota, el producto del Ejemplo 7, Etapa C (10,00 g, 16,33 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) durante 40 min. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 1 N (100 mL). La mezcla se extrajo con éter (2 x 100 mL) y los extractos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 mL), se enfrió a 0°C y se filtró para dar el producto del título como un sólido de color blanco (7,84 g, rendimiento de 77%), con fusión a 107-108,5°C (tras la recristalización en acetonitrilo).
- 20

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

RMN H^1 ($\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_3$): 8,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,74 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4H, m).

- 25 Ejemplo 7A (Referencia)

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

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

- 30 En un matraz de reacción equipado con termómetro se depositó una mezcla de 4-acetil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno-carboxamida (100,00 g, 267,33 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (86,92 g, 288,6 mmol) y acetonitrilo (500 mL). El matraz de reacción estuvo conectado a una columna de Oldershaw de diez placas. En el aparato de mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a ebullición, momento en que la temperatura en la parte superior de la columna fue de 82°C. Se agregó carbonato de potasio en porciones a la mezcla de reacción para controlar la velocidad de la reacción. Inicialmente, se agregaron 0,40 g de carbonato de potasio, seguidos secuencialmente por adiciones de 0,1 g, 30, 60, 120 y 180 minutos, y adiciones de 0,40 g, 240 y 300 minutos después de la adición inicial de carbonato de potasio. Antes de agregarlo a la mezcla de reacción, el carbonato de potasio se suspendió en una pequeña cantidad de acetonitrilo (se usaron aproximadamente 3 mL de acetonitrilo para suspender las porciones de 0,40 g de carbonato de potasio, y aproximadamente 2 mL de acetonitrilo para suspender las porciones de 0,1 g de carbonato de potasio). El azeótropo de acetonitrilo/agua (p.f. 76,5°C) se retiró de manera continua de la parte superior de la columna a medida que se formaba. Después de la adición final de carbonato de potasio, la mezcla se llevó a ebullición durante otros 60 min. Después de un tiempo total de 6 h desde la adición inicial de carbonato de potasio, se retiró más acetonitrilo por destilación hasta que se hubo eliminado un total de 265 mL de acetonitrilo y azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió a 25°C y se agregó agua (48 mL) a la mezcla. La mezcla se enfrió a 0°C durante 30 min, se mantuvo a esta temperatura durante 60 min y, a continuación, se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo:agua (96 mL, 26:5 acetonitrilo:agua).
- 35
- 40
- 45

El producto se secó en un horno de vacío (aproximadamente, 16-33 kPa a 55°C) durante la noche para dar el producto en forma de un sólido blancuzco (150,51 g como una mezcla de isómeros, rendimiento de 92,2%).

- 50 El espectro de RMN H^1 del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

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

Al producto del Ejemplo 7A, Etapa A (51,90 g, 81,78 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) a 25°C, se agregaron simultáneamente durante 75 min una solución de hidróxido sódico (15,10 g de una solución acuosa al 50%, 0,19 mmol) en agua (volumen total 67,5 mL) y una solución de sulfato de hidroxilamina (7,75 g, 47,3 mmol) en agua (volumen total 67,5 mL). Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante otros 180 min. La mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 3 por la adición de ácido clorhídrico (concentrado, aproximadamente 11 g). Se retiró la capa acuosa y la solución orgánica remanente se calentó a ebullición. Se agregó acetonitrilo y se retiró el destilado de acetonitrilo/tetrahidrofurano hasta que la temperatura del destilado alcanzó 82°C, indicando que se había eliminado todo el tetrahidrofurano. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y se retiró el acetonitrilo bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 mL), se enfrió a 0°C y la mezcla resultante se filtró para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (43,45 g, rendimiento de 84%).

El espectro de RMN ¹H del producto fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa D.

Ejemplo 7B (Referencia)

Preparación alternativa de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno-carboxamida

En un matraz de reacción equipado con termómetro se depositó una mezcla de 4-acetil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno-carboxamida (50,00 g, 135,1 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (43,93 g, 145,8 mmol) y acetonitrilo (250 mL). El matraz de reacción estuvo conectado a una columna de Oldershaw de diez placas. En el aparato se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a ebullición, momento en el que la temperatura en la parte superior de la columna fue de 82°C. A la mezcla de reacción se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en porciones para controlar la velocidad de la reacción. Inicialmente, se agregaron 0,20 g de DBU, seguidos secuencialmente por adiciones individuales de 0,052 g, 30, 90, 150 y 210 min, y adiciones de 0,20 g, 270 y 330 min después de la adición inicial de DBU. Cada porción individual de DBU se diluyó con acetonitrilo (2 mL) antes de su adición a la mezcla de reacción. El azeótropo de acetonitrilo/agua (p.f. 76,5°C) se retiró de forma continua de la parte superior de la columna a medida que se formaba. Después de la adición final de DBU, la mezcla se llevó a ebullición durante otros 60 min. Después de un tiempo total de 6 h desde la adición inicial de DBU, se retiró más acetonitrilo por destilación hasta que se hubo eliminado un total de 138 mL de acetonitrilo y azeótropo de acetonitrilo/agua. La mezcla se enfrió a 25°C y se agregó agua (24 mL) a la mezcla. La mezcla se enfrió a 0°C durante 30 min, se mantuvo a esta temperatura durante 60 min y, a continuación, se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo:agua (48 mL, 26:5 acetonitrilo:agua).

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

El espectro de RMN ¹H del isómero principal fue idéntico al espectro del material preparado en el Ejemplo 7, Etapa C.

Ejemplo 8 (Referencia)

Preparación de 4-[5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo

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

Una mezcla de 4-acetil-1-naftaleno-carboxilato de metilo (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (10,43 g, 37,71 mmol), hidróxido de calcio (1,25 g, 16,9 mmol), *N,N*-dimetilformamida (27 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (44 mL) se calentó a reflujo. El azeótropo de éter metílico de *terc.*-butilo/agua se retiró de la forma descrita en el Ejemplo 7, Etapa C. Dado que el decantador contuvo una cantidad de éter metílico de *terc.*-butilo suficiente para disolver toda el agua formada por la reacción, el condensado en el decantador no se separó en capas que contenían predominantemente agua y predominantemente éter metílico de *terc.*-butilo. El éter metílico de *terc.*-butilo se retiró mediante el drenaje gradual del decantador hasta que la temperatura del recipiente fue de 85°C. Para mantener esta temperatura, se agregó éter metílico de *terc.*-butilo en las cantidades necesarias para compensar la pérdida de disolvente del aparato. El tiempo total transcurrido desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación fue de aproximadamente 4,5 horas.

La mezcla se enfrió a 25°C y se vertió sobre una mezcla de ácido clorhídrico 0,5 N (100 mL) y éter metílico de *terc.*-butilo (50 mL). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se evaporó, y el residuo se cristalizó en hexanos (40 mL) para dar el producto del título como un sólido de color amarillo (13,24 g, rendimiento de 79%), con fusión a 90-90,5°C (después de la recristalización en hexanos).

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

RMN ¹H (CDCl₃): 8,77-8,73 (m, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

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

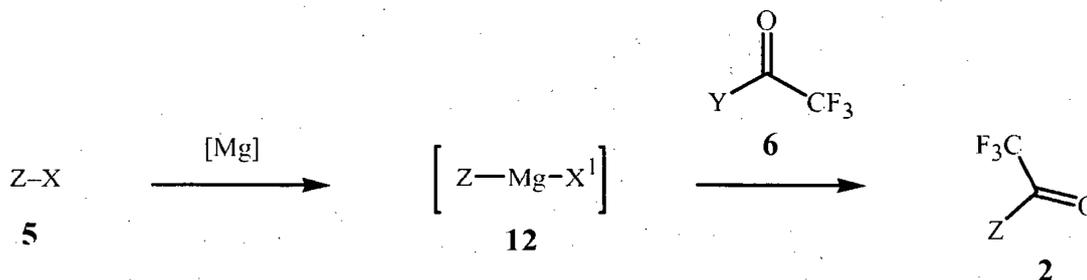
A una solución en agitación de sulfato de hidroxilamina (1,07 g, 6,52 mmol) en agua (20 mL) a 25°C, se agregó, gota a gota, hidróxido sódico acuoso (al 50%, 2,08 g, 25,5 mmol). Después de completar la adición, se agregó, gota a gota, el producto del Ejemplo 8, Etapa A (5 g, 10,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) durante 40 min. Después de terminar la adición, la mezcla se continuó agitando durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se agregó a ácido clorhídrico (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). El disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en ácido acético (16 mL) y, a continuación, se calentó a 100°C. Se agregó agua (2 mL) gota a gota y la mezcla se enfrió a 50°C. La mezcla se sembró con una pequeña cantidad de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftaleno-carboxilato de metilo preparado previamente y, entonces, se enfrió a 25°C. Se agregó agua (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con ácido acético: agua (8 mL:2 mL). El sólido se secó en un horno de vacío para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (3,91 g, rendimiento de 76%), con fusión a 111,5-112°C (después de la recrystalización en acetonitrilo).

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

RMN H¹ (CDCl₃): 8,90-8,87 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (1/2ABq, J = 17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2ABq, J = 17,3 Hz, 1H).

Las siguientes Tablas 1 a 2 identifican combinaciones específicas de reactivos, intermedios y productos que ilustran los métodos de la presente invención. Estas tablas describen específicamente compuestos así como transformaciones particulares. En estas tablas: Et significa etilo, Me significa metilo, e i-Pr significa isopropilo.

Las Tablas 1 a 2 se refieren al método del Esquema 2 para la conversión de compuestos de Fórmula 5 en reactivos de Grignard, que se ponen en contacto con compuestos de Fórmula 6 para preparar compuestos de Fórmula 2. X¹ puede ser igual o diferente de X, tal como se explica en la descripción del método del Esquema 2.



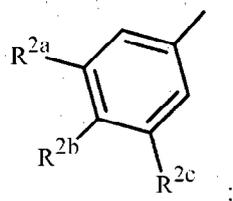
En los ejemplos de transformación que se representan en estas tablas, el disolvente comprende tetrahidrofurano.

Tabla 1

| Z es | | | | y [Mg] es magnesio metálico (por ejemplo, virutas). | | | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|---|--|
| R ^{2a} | R ^{2b} | R ^{2c} | X | Y | R ^{2a} | R ^{2b} | R ^{2c} | X | Y |
| Cl | H | Cl | I | OMe | CF ₃ | H | Cl | I | OMe |
| Cl | H | Cl | I | OEt | CF ₃ | H | Cl | I | OEt |
| Cl | H | Cl | I | O- <i>i</i> -Pr | CF ₃ | H | Cl | I | O- <i>i</i> -Pr |
| Cl | H | Cl | I | O(CH ₂) ₄ CH ₃ | CF ₃ | H | Cl | I | O(CH ₂) ₄ CH ₃ |
| Cl | H | Cl | I | N(CH ₃) ₂ | CF ₃ | H | Cl | I | N(CH ₃) ₂ |
| Cl | H | Cl | I | N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) | CF ₃ | H | Cl | I | N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) |
| Cl | H | Cl | I | N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂) | CF ₃ | H | Cl | I | N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂) |

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

Tabla 2



y [Mg] es cloruro de isopropil-magnesio

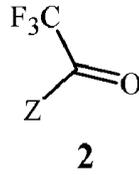
| R^{2a} | R^{2b} | R^{2c} | X | Y | R^{2a} | R^{2b} | R^{2c} | X | Y |
|----------|----------|----------|-----|--|-----------------|----------|----------|-----|--|
| Cl | H | Cl | I | OMe | CF ₃ | H | Cl | I | OMe |
| Cl | H | Cl | I | OEt | CF ₃ | H | Cl | I | OEt |
| Cl | H | Cl | I | O- <i>i</i>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

ES 2 610 830 T3

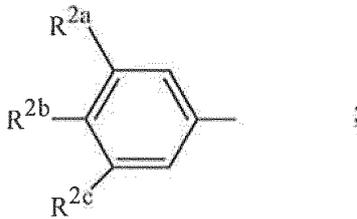
| R^{2a} | R^{2b} | R^{2c} | X | Y | R^{2a} | R^{2b} | R^{2c} | X | Y |
|-----------------|----------|----------|---|---|-----------------|----------|-----------------|---|---|
| CF ₃ | H | Br | I | OMe | CF ₃ | H | CF ₃ | I | OMe |
| CF ₃ | H | Br | I | OEt | CF ₃ | H | CF ₃ | I | OEt |
| CF ₃ | H |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

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula 2



5 en el que
Z es



y

R^{2a} es F, Cl, Br o CF₃;

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

R^{2c} es F, Cl, Br o CF₃;

que comprende

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



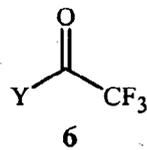
15 en donde X es I,

poniendo en contacto el compuesto de Fórmula 5 con

a) magnesio metálico, o

b) un haluro de alquil-magnesio en presencia de un disolvente etérico; y, a continuación,

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



20

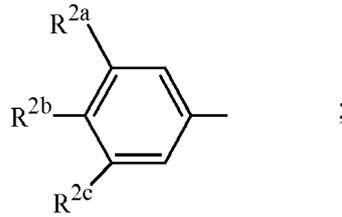
en donde

Y es OR¹¹ o NR¹²R¹³;

R¹¹ es alquilo-C₁-C₅; y

R¹² y R¹³ son, independientemente, alquilo-C₁-C₂; o R¹² y R¹³, considerados conjuntamente, son -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

25 2. El método de la Reivindicación 1, en el que Z es

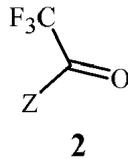


R^{2a} es F, Cl, Br o CF₃;

R^{2b} es H; y

R^{2c} es F, Cl, Br o CF₃;

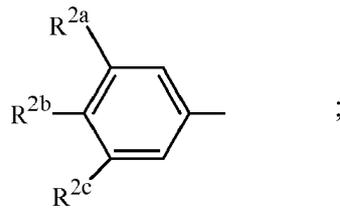
- 5 3. El método de la Reivindicación 1, en el que uno de R^{2a} y R^{2c} es CF₃ y el otro es Cl, Br o CF₃; y R^{2b} es H.
4. El método de la Reivindicación 1, en el que uno de R^{2a} y R^{2c} es CF₃ y el otro es Cl o Br; y R^{2b} es H.
5. El método de la Reivindicación 1, en el que uno de R^{2a} y R^{2c} es CF₃ y el otro es Cl; y R^{2b} es H.
- 10 6. Un compuesto de Fórmula 2



en el que

Z es

15



R^{2a} es CF₃; R^{2b} es H o halógeno; y R^{2c} es halógeno

7. Un compuesto de la Reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanova; y 1-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanova.