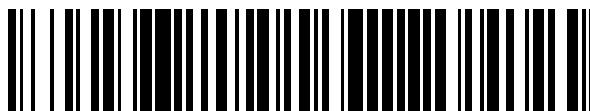


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 547**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07C 317/10 (2006.01)
C07C 317/18 (2006.01)
C07C 323/07 (2006.01)
C07C 323/16 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2013 PCT/EP2013/069919**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048958**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2013 E 13766333 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2900634**

54 Título: **Procedimiento de preparación de fenil y piridil pirrolidinas opcionalmente sustituidas**

30 Prioridad:

27.09.2012 EP 12186243

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MÜHLTHAU, FRIEDRICH AUGUST y
FORD, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 547 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

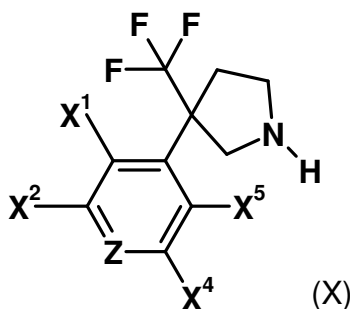
Procedimiento de preparación de fenil y piridil pirrolidinas opcionalmente sustituidas

Descripción

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de aril y piridil pirrolidinas opcionalmente sustituidas que son intermedios útiles para la preparación de ciertos compuestos biológicamente activos.

Se sabe que ciertas aril y heteroaril pirrolidinas son útiles para combatir plagas perjudiciales tales como insectos, ácaros, helmintos y nematodos que se dan en ámbitos agrícolas y no agrícolas tales como horticultura o en el ámbito de la medicina veterinaria (cf., documentos WO 2008/128711, WO 2010/124845, WO 2010/043315, WO 2011/080211).

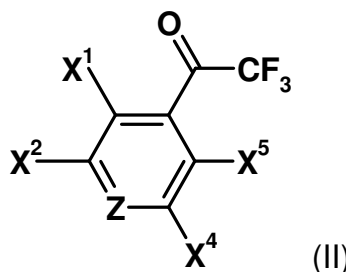
10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula (X)



en la que Z, X¹, X², X⁴ y X⁵ y Q son como se define en el presente documento.

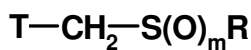
El procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

etapa (i): reacción de trifluoroacetofenonas de fórmula (II)



15

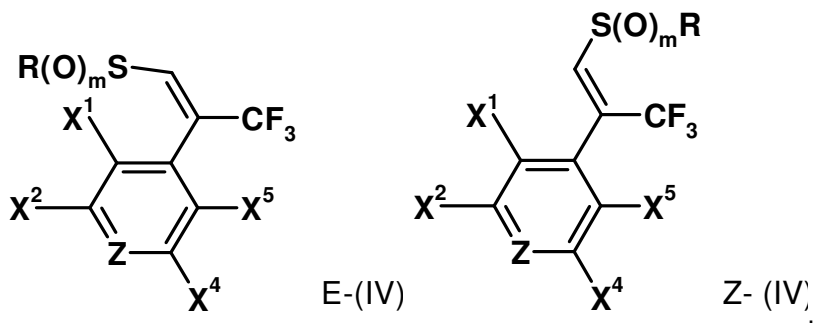
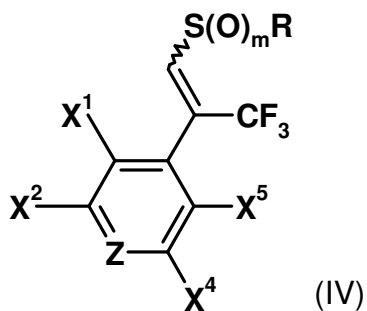
con los compuestos de fórmula (III)



(III)

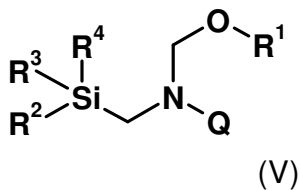
20

opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio) y opcionalmente en presencia de un aditivo, para obtener los compuestos de fórmula (IV), que incluye los dos isómeros de fórmula E-(IV) y Z-(IV)



etapa (ii): la reacción de los compuestos de fórmula (IV), E-(IV), o Z-(IV)

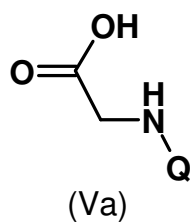
(ii-a) con los compuestos de fórmula (V)



5

en presencia de un ácido (por ejemplo, CF₃-CO₂H) o una sal de fluoruro; o

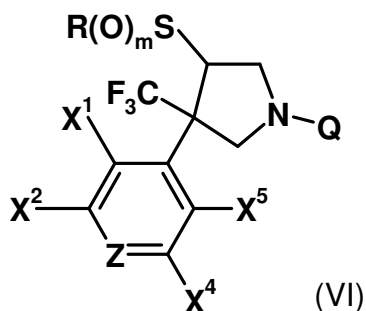
(ii-b) con los compuestos de fórmula (Va)



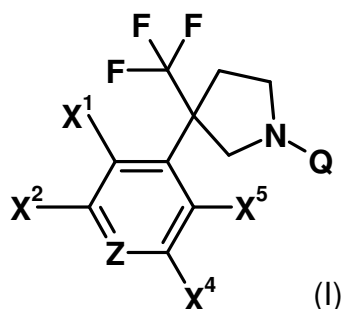
10

en presencia de formaldehído o un equivalente al formaldehído (por ejemplo, trioxano, paraformaldehído), y en presencia de un disolvente, procedimiento en el cual el agua formada durante la reacción se elimina de la mezcla de reacción (por ejemplo, mediante eliminación continua de una mezcla azeotrópica (tal como tolueno y agua) por destilación (en particular usando un aparato de Dean-Stark)), para obtener compuestos de fórmula (VI)

15

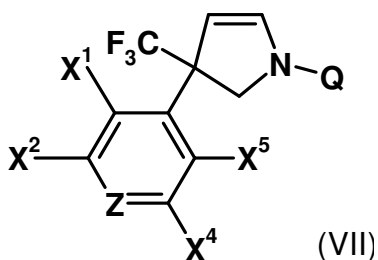


que se convierten en los compuestos de fórmula (I)

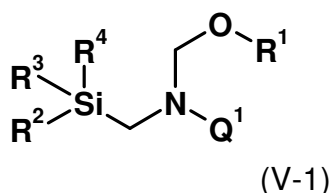


5 mediante la (etapa (iii-a))
de calentamiento de los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 1, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o carbonato sódico), si es apropiado en presencia de un disolvente (por ejemplo, tolueno) (etapa (iii-a-1)),
para obtener los compuestos de fórmula (VII)

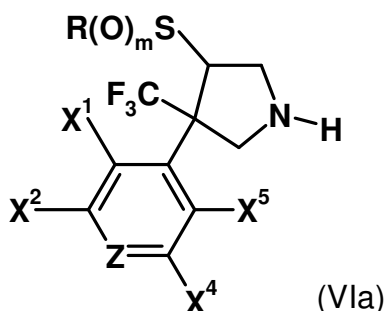
10



15 que se someten a una hidrogenación catalítica (por ejemplo, usando hidrógeno gaseoso en presencia de platino sobre carbón en metanol y en presencia de ácido fórmico), o a una reacción de reducción usando una fuente de hidruro (por ejemplo, borohidruro sódico) en un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano) (etapa (iii-a-2)) o,
mediante la (etapa (iii-b))
de eliminación del grupo $S(O)_mR$ mediante la reacción de los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 2, con un elemento metálico en presencia de un disolvente, y preferentemente en presencia de sales metálicas;
o,
20 mediante la (etapa (iii-c))
de eliminación del grupo $S(O)_mR$ de los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 0 o 1 mediante hidrogenación catalítica en presencia de un disolvente y opcionalmente una base (por ejemplo, trietilamina o carbonato sódico) o un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético), y
la etapa (iv)
25 de sustitución del grupo Q con hidrógeno para obtener los compuestos de fórmula (X),
o
los compuestos de fórmula (IV), que incluye los dos isómeros de fórmula E-(IV) y Z-(IV)
se hacen reaccionar (etapa (ii-aa)) con los compuestos de fórmula (V-1)



en presencia de un ácido (por ejemplo, $\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$) o una sal de fluoruro para obtener los compuestos de fórmula (VIa)

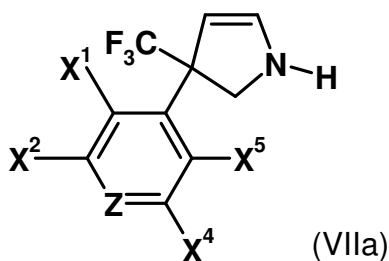


5

que se convierten en los compuestos de fórmula (X) mediante la etapa (iii-aa)

de calentamiento de los compuestos de fórmula (VIa) en la que m representa 1, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o carbonato sódico), si es apropiado en presencia de un disolvente (por ejemplo, tolueno) (etapa (iii-aa-1)), para obtener los compuestos de fórmula (VIIa)

10



15

que se someten a una hidrogenación catalítica (por ejemplo, usando hidrógeno gaseoso en presencia de platino o carbón en metanol y en presencia de ácido fórmico), o a una reacción de reducción usando una fuente de hidruros (por ejemplo, borohidruro sódico) en un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano) (etapa (iii-aa-2)).

En las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (E-IV), (Z-IV), (V), (V-1), (Va), (VI), (VIa) (VII), (VIIa), y (X) los sustituyentes o grupos químicos se definen a continuación:

20

Z representa C-X^3 o un átomo de nitrógeno; preferentemente Z es C-X^3 ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; preferentemente X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 , independientemente entre sí, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

25

más preferentemente X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 independientemente entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo), haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (en particular CF_2H , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (metoxi, etoxi, i-propoxi) o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (en particular OCF_2H , OCF_3); lo más preferentemente X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 , independientemente entre sí son hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi;

30

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, o fenil-alquilo C_{1-6} ; preferentemente R es metilo, etilo, fenilo, y bencilo;

R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, o fenil-alquilo C_{1-6} ; preferentemente R es metilo, etilo, fenilo, y bencilo;

5 Q se selecciona del grupo que consiste en aril-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo (C_{1-6}), alquilo C_{1-6} -(O-CH₂)_n, y alqueno C_{2-6} ; preferentemente Q se selecciona del grupo que consiste en bencilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo (C_{1-6}) y alqueno C_{2-6} ; más preferentemente Q se selecciona del grupo que consiste en bencilo, metoximetilo y alilo;

Q^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} -(O-CH₂)_n, o

R^1 y Q^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo seleccionado entre



10 en las que la línea de puntos es el enlace al átomo de carbono adyacente al átomo de Si en la fórmula (V-1);

T es (alquilo (C_{1-4})O)₂P(O), o A⁻(C₆H₅)₃P⁺;

A⁻ es cloro, bromo o yodo;

m es 0, 1 o 2;

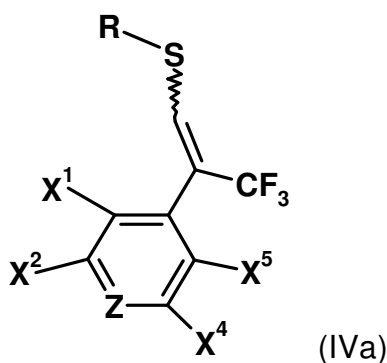
n es de 1 a 10; preferentemente n es de 1 a 3; más preferentemente n es 1; y

15 R es alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, o fenil-alquilo C_{1-6} ; preferentemente R es metilo, etilo, fenilo, y bencilo.

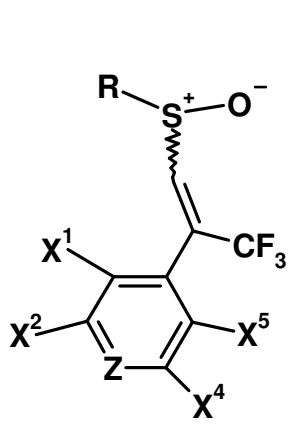
Los compuestos de las fórmulas (I) o (X) se pueden usar como intermedios para preparar compuestos biológicamente activos conocidos, por ejemplo, de los documentos WO 2012/35011 A1, US 2012/129854 A1, WO 2011/80211 A1, WO 2010/43315 A1, y WO 2008/128711 A1.

20 La invención también se refiere a una Realización [A] que comprende la etapa (i), seguida de la etapa (i-a) como se describe a continuación, y opcionalmente de la etapa (i-b) como se describe a continuación, seguida de las etapas (ii), y (iii-a) o (iii-b) y opcionalmente de la etapa (iv).

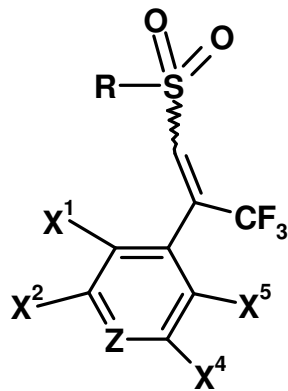
Etapa (i-a): Los compuestos de fórmula (IVa)



25 se hacen reaccionar con un agente oxidante (por ejemplo, peróxido de hidrógeno en presencia de ácido acético o acetonitrilo), opcionalmente en presencia de un catalizador que puede ser un catalizador quiral para obtener los compuestos de las fórmulas (IVb) y/o (IVc)



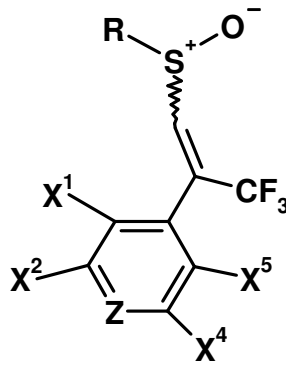
(IVb)



(IVc)

La invención también se refiere a una Realización [B] que comprende la etapa (i), seguida de la etapa (i-b) como se describe a continuación, seguida de las etapas (ii), y (iii-a) o (iii-b) y opcionalmente de la etapa (iv).

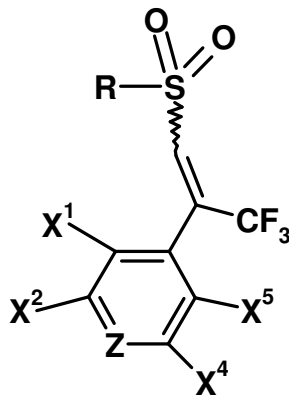
Etapas (i-b): Los compuestos de fórmula (IVb)



(IVb)

5

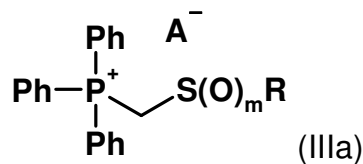
se hacen reaccionar con el agente oxidante de la etapa (i-a), para obtener los compuestos de fórmula (IVc)



(IVc)

En otra Realización [C] los compuestos de fórmula (III) que se han de emplear en la etapa (i) son las denominadas "sales de Wittig" de fórmula (IIIa)

10



(IIIa)

en la que

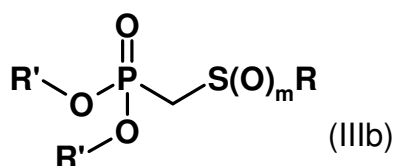
Ph representa fenilo

R y m tienen los significados que se han definido anteriormente, y

A representa cloro, bromo, o yodo.

- 5 Esta Realización [C] se puede combinar con la Realización [A] o [B].

En otra Realización [D] los compuestos de fórmula (III) que se han de emplear en la etapa (i) son fosfonatos de fórmula (IIIb)



- 10 en la que

m, y R tienen el significado que se ha mencionado anteriormente y los dos R' representan independientemente entre sí alquilo, fenilo o bencilo.

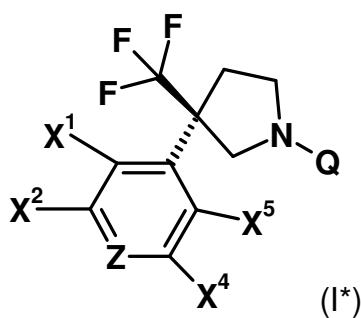
La Realización [D] se puede combinar con la Realización [A] o [B].

- 15 Otra Realización [E] preferida es la combinación de las etapas (iii-c) y (iv) en una reacción en un único reactor. Esto se puede conseguir por medio de una hidrogenación catalítica, en particular si Q es un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

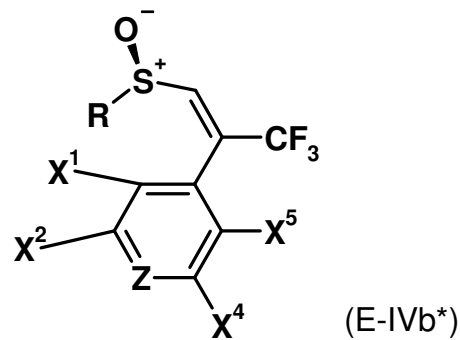
Otra Realización [F] preferida es la combinación de las etapas (iii-a-2) y (iv) en una reacción en un único reactor. Esto se puede conseguir por medio de una hidrogenación catalítica, en particular si Q es un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

- 20 En otro aspecto de la invención, se proporciona una vía sintética estereoselectiva para los compuestos de fórmula (I) y (X).

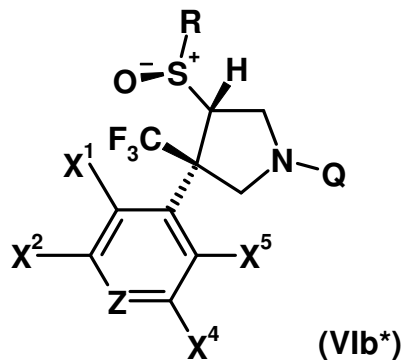
Para obtener isómeros ópticos de forma selectiva, en particular el isómero óptico de fórmula (I*)



- 25 en la que X¹, X², X⁴, X⁵, Z y Q tienen los significados que se han mencionado anteriormente y los compuestos de fórmula (E-IVb*):



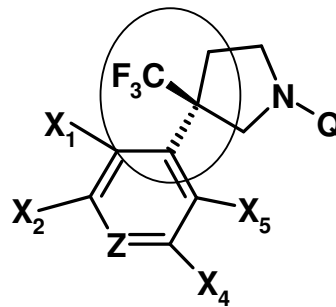
en la que X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , R, y Z tienen los significados que se han mencionado anteriormente, se emplean en la etapa (ii) para obtener los compuestos de fórmula (VIb*)



5 en la que X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , R, Q y Z tienen los significados que se han mencionado anteriormente.

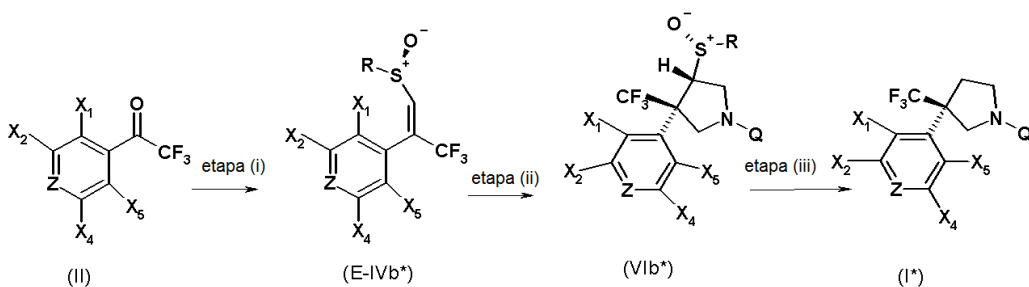
Fue sorprendente comprobar que la información estereoquímica del compuesto de fórmula (IVb*) se transfiere casi completamente al compuesto resultante de fórmula (VIb*). Los compuestos de fórmula (VI) en su forma estereoquímica deseada se pueden obtener con una pureza óptica de al menos el 70 %. El procedimiento de acuerdo con la invención de esta forma es particularmente útil para la síntesis estereoselectiva de los compuestos que tienen la estereoquímica representada dentro del círculo en la fórmula siguiente:

10



El procedimiento estereoselectivo de acuerdo con la presente invención se ilustra en el esquema de reacción 1:

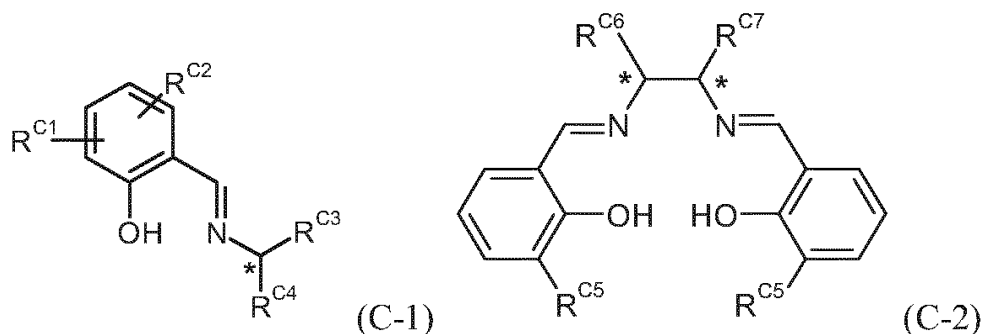
Esquema de reacción 1



- Los compuestos de fórmula (I*) se pueden convertir a los compuestos de fórmula (X*) aplicando las condiciones de reacción de acuerdo con la etapa (iv), conservando de esta manera la estereoquímica de los compuestos de fórmula (I*). Las trifluoroacetofenonas de fórmula (II) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia (cf. los documentos WO2010/86820 A1; US6096926 A1; WO2003/99805 A1).
- Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia (para los compuestos de fórmula (IIIa) cf. el documento US 4.173.463 B; *Chemische Berichte* 1983, 116, 1955–1962; para los compuestos de fórmula (IIIb) cf. los documentos WO 2010/99379 A1; US 2006/241057 A1; *Synthesis* 1990, 10, 937–938; documento US 4.092.349).
- Las reacciones de acuerdo con las etapas (i), (ii), (iii) y (iv) se pueden realizar a presión reducida (por debajo de 100 kPa), al vacío (por debajo de 40 kPa), a presión incrementada (por encima de 100 kPa) o a presión normal (es decir, aproximadamente a 100 kPa). Se prefiere realizar las reacciones a presión normal. Las hidrogenaciones catalíticas preferentemente se llevan a cabo a presión normal o a presión incrementada.
- La reacción de acuerdo con la etapa (i) se puede realizar en ausencia o en presencia de un disolvente. Se prefiere realizar la reacción de acuerdo con la etapa (i) en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno) que se pueden sustituir con flúor o cloro (por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, CCl₄, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno); éteres (por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*tert*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol, THF o metiltetrahidrofurano); nitrilos (por ejemplo, metil nitrilo (acetónitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo); y alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol).
- Para la reacción de las sales de Wittig de fórmula (IIIa) (cf. también la Realización [C]) los disolventes preferidos son benceno, tolueno y xileno. Para la reacción de los fosfonatos de fórmula (IIIb) (cf. también la Realización [D]) los disolventes preferidos son metil nitrilos, butilnitrilo, tetrahidrofurano (THF) y metiltetrahidrofurano.
- La reacción de acuerdo con la etapa (i) que usa las sales de Wittig de fórmula (IIIa) (cf. también la Realización [C]) se realiza en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase o un agente solubilizante. Ejemplos de bases que se pueden usar en la etapa (i) que usa las sales de Wittig de fórmula (IIIa) incluyen bases de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro de potasio, butil litio, *tert*-butil litio, trimetilsilil litio, hexametildisilazida de litio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico, acetato de potasio, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido de potasio), bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-*tert*-butil-N,N-dimetilanilina, piridina, picolina, lutidina, diazabicyclooctano (DABCO), diazaciclononeno (DBN), diazacicloundeceno (DBU) e imidazol). Las bases preferidas son *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido de potasio, carbonato sódico, y carbonato de potasio.
- Ejemplos para los catalizadores de transferencia de fase o agentes solubilizantes que se pueden usar en la etapa (i) que usan las sales de Wittig de fórmula (IIIa) incluyen sales de amonio cuaternarias (por ejemplo, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio), y poliéteres (por ejemplo, 18-corona-6, polietilenglicol). El catalizador de transferencia de fase o agente solubilizante preferido es el polietilenglicol.
- La reacción de la etapa (i) que usa el fosfonato de fórmula (IIIb) se realiza en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis. Ejemplos de las bases que se pueden usar en la etapa (i) que usa el fosfonato (IIIb) incluyen bases de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro de potasio, butil litio, *tert*-butil litio, trimetilsilil litio, hexametildisilazida de litio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico, acetato de potasio, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido de potasio), bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-*tert*-butil-N,N-dimetilanilina, piridina, picolina, lutidina, diazabicyclooctano (DABCO), diazaciclononeno (DBN), diazacicloundeceno (DBU) e imidazol). Las bases preferidas son *tert*-butóxido sódico, y *tert*-butóxido de potasio para su uso sin ácido de Lewis y trietilamina, diisopropiletilamina, y tributilamina para su uso con ácido de Lewis. Ejemplos de ácidos de Lewis que se pueden usar en la etapa (i) que usa el fosfonato de fórmula (IIIb) incluyen haluros de metales alcalinos (por ejemplo, cloruro de litio, bromuro de litio, cloruro de potasio), haluros de metales alcalino-térreos (por ejemplo, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, cloruro de calcio). Los ácidos de Lewis preferidos son el cloruro de litio, bromuro de litio, y cloruro de magnesio.
- La etapa (i-a) y la etapa (i-b) se pueden realizar aplicando los procedimientos desvelados en el documento US 2011/0015405 A1.
- Agentes oxidantes adecuados son los conocidos en la técnica y son aquellos que son capaces de oxidar los compuestos de azufre a los compuestos sulfóxido y/o sulfona correspondientes. Agentes oxidantes adecuados que se pueden usar en la etapa (i-a) y en la etapa (i-b) son, por ejemplo, peróxidos inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno, o peróxidos orgánicos, por ejemplo hidroperóxidos de alquilo C₁-C₆ e hidroperóxidos de aril-alquilo (C₁-C₆). Agentes oxidantes adecuados adicionales son el peryodato sódico o perborato sódico. El agente oxidante

preferido es el peróxido de hidrógeno. La relación molar de agente oxidante al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), si se usa este último en la etapa (i-b) como material de partida, se encuentra en el intervalo de 0,9:1 a 4:1, preferentemente entre 1,0:1 y 2,5:1.

- 5 Catalizadores quirales adecuados son complejos metal-ligando quirales, en los que el metal es un derivado de un metal de transición y el ligando es un compuesto quiral de fórmula (C-1) o (C-2) (en las fórmulas a continuación, los átomos de carbono quirales están marcados con un asterisco (*)),



en las que

- 10 R^{C1} y R^{C2} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilfenilo (C₁-C₆), fenilo, halógeno, ciano, nitro, ciano-alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),

R^{C3} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo, carboxilo, carbonil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), di-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),

- 15 R^{C4} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilfenilo (C₁-C₆), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₆), preferentemente del grupo que consiste en *terc*-butilo, *iso*-propilo, bencilo, fenilo;

R^{C5} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilfenilo (C₁-C₆), fenilo, halógeno, ciano, nitro, ciano-alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),

- 20 R^{C6} y R^{C7} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo, o R^{C6} y R^{C7} pueden formar un puente, por ejemplo, que consiste en butano-1,4-diilo o una unidad metileno alquilo (C₁-C₆) amino metileno.

- En general, el ligando quiral es un compuesto quiral que es capaz, por ejemplo, de reaccionar con derivados de un metal de transición. Estos compuestos se seleccionan preferentemente entre alcoholes quirales. Los ligandos quirales preferidos incluyen las bases de Schiff de las fórmulas (C-1) y (C-2). Estas bases de Schiff pueden formar un complejo metal-ligando quiral.

- Los derivados de un metal de transición preferentemente son derivados de vanadio, derivados de molibdeno, derivados de circonio, derivados de hierro, derivados de manganeso y derivados de titanio, muy preferentemente derivados de vanadio. Estos derivados se pueden usar, por ejemplo, en forma de haluros de un metal (IV) de transición, alcóxidos de un metal (IV) de transición o acetilacetonatos de un metal (IV) de transición.

El complejo quiral de un metal de transición se obtiene mediante la reacción de un derivado de un metal de transición y un ligando quiral, por separado o en presencia del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), si se usa este último como material de partida.

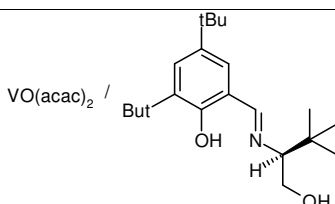
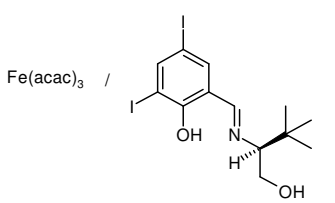
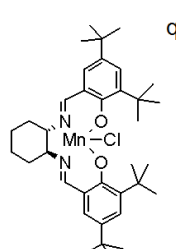
- La cantidad del complejo metal-ligando quiral se encuentra en el intervalo del 0,001 al 10 % molar, preferentemente del 0,1 al 5 % molar, lo más preferentemente del 1 al 4 % molar, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (IVa), si se usa este último como material de partida. Se puede usar una mayor cantidad de complejo metal-ligando quiral pero por lo general es económicamente inviable.

- La etapa (i-a) y la etapa (i-b) se pueden realizar en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen: THF, dioxano, dietil éter, diglima, metil *terc*-butil éter (MTBE), *terc*-amil metil éter (TAME), dimetil éter (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilenos, mesitileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, etilencarbonato, propilencarbonato, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos, en particular clorohidrocarburos tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano,

clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; 4-metoxibenceno, compuestos fluorados alifáticos y aromáticos tales como triclorotrifluoroetano, benzotrifluoruro, 4-clorobenzotrifluoruro, ácido acético y agua. También es posible usar mezclas de disolventes.

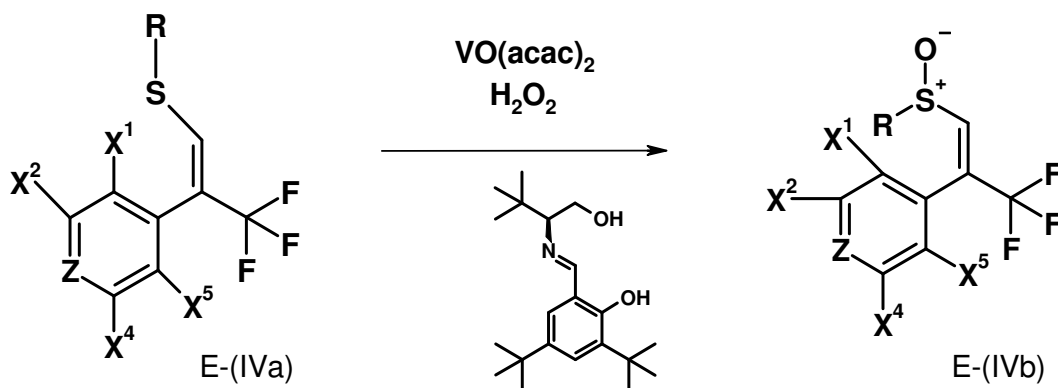
5 La etapa (i-a) y la etapa (i-b) en general se realizan a una temperatura entre -80 °C y 200 °C, preferentemente entre 0 °C y 140 °C, más preferentemente entre 10 °C y 60 °C, y a una presión de hasta 10 MPa, más preferentemente a una presión entre presión normal y 4 MPa.

10 La etapa (i-a) y la etapa (i-b) se pueden realizar, por ejemplo, en condiciones de reacción como las proporcionadas en la tabla siguiente, en la que VO(acac)₂ significa acetilacetonato de vanadilo, TA significa temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20 °C), y Fe(acac)₃ significa acetilacetonato de hierro (II). Las combinaciones preferidas de derivados de un metal de transición y ligandos quirales (sistemas catalíticos) se representan en la tabla siguiente.

Sistema catalítico	Agente oxidante	Disolvente	T
 VO(acac) ₂ /	H ₂ O ₂	CH ₃ CN	TA
 Fe(acac) ₃ /	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	TA
 quiral	H ₂ O ₂	CH ₃ CN	40 °C

15 En una realización preferida de la etapa (ia), los compuestos de fórmula E-(IVa) se convierten a los compuestos de fórmula E-(IVb) en presencia de acetilacetonato de vanadilo (VO(acac)₂) y H₂O₂ junto con 2,4-di-*tert*-butil-6-[(E)-{[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]imino}metil]fenol en un disolvente apropiado, preferentemente acetonitrilo, como se representa en el esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2:



en las que X¹, X², X⁴, X⁵, Z, y R tienen los significados que se han mencionado anteriormente.

Disolventes preferidos para la reacción de acuerdo con la etapa (i) en la Realización [B] son metil nitrilo, butil nitrilo, tetrahidrofurano o metil tetrahidrofurano o sus mezclas.

5 La etapa (i-a) tiene lugar en presencia de un agente oxidante. Agentes oxidantes adecuados son, por ejemplo, peróxidos inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno, o peróxidos orgánicos, por ejemplo hidroperóxidos de alquilo C₁-C₆ e hidroperóxidos de aril-alquilo (C₁-C₆). Se prefiere el peróxido de hidrógeno en agua (35-50 %).

Si se usa peróxido de hidrógeno como agente oxidante en la etapa (i-a) sin un catalizador quiral, entonces se prefiere el uso de ácido acético glacial como disolvente.

10 Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia (documentos US2006/128789 A1, 2006; US2008/234280 A1, 2008; US2008/9619 A1, 2008; WO2009/87058 A1, 2009). Los compuestos de fórmula (Va) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia (documentos US5827881 A1, 1998; WO2006/130418 A1, 2006; US5071999 A1, 1991; WO2008/6218 A1, 2008; WO2009/1119 A1, 2009).

15 La reacción de acuerdo con la etapa (ii) se puede realizar en ausencia o en presencia de un disolvente. Se prefiere que la reacción de acuerdo con la etapa (ii) se realice en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno) que se pueden sustituir con flúor o cloro (por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, CCl₄, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno); éteres (por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*tert*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol, THF o metil tetrahidrofurano); nitrilos (por ejemplo, metil nitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo); y alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol). Para la reacción de los compuestos de fórmula (V) los disolventes preferidos son benceno, tolueno, cloruro de metileno, y metil nitrilo. Para la reacción de los compuestos (Va) los disolventes preferidos son benceno, tolueno y xileno.

25 La reacción de acuerdo con la etapa (ii-a) que usa los compuestos de fórmula (V) se realiza en presencia de un ácido o una sal de fluoruro. Ejemplos de ácidos incluyen ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico), ácidos carboxílicos halogenados (por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético), ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metilsulfónico, ácido fenilsulfónico, ácido p-toluensulfónico, y ácido camforsulfónico). El ácido trifluoroacético es el ácido preferido.

30 Ejemplos de sales de fluoruro que se pueden usar en la etapa (ii-a) que usan los compuestos de fórmula (V) incluyen fluoruros de metales alcalinos (por ejemplo, fluoruro de litio, fluoruro sódico, fluoruro de cesio), fluoruros de alquilamonio (por ejemplo, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, y fluoruro de tetrabutilamonio). Se prefieren el fluoruro de tetrabutilamonio y el fluoruro sódico.

35 La reacción de acuerdo con la etapa (ii-b) que usa los compuestos de fórmula (Va) se realiza en presencia de formaldehído o un equivalente de formaldehído. Ejemplos de equivalentes de formaldehído que se pueden usar en la etapa (ii-b) que usan los compuestos de fórmula (Va) incluyen formaldehído oligomérico o polimérico (por ejemplo, 1,3,5-trioxano, para-formaldehído). En todos los casos se elimina el agua generada durante la reacción. Un ejemplo de un procedimiento para eliminar el agua de la reacción es la destilación azeotrópica de tolueno y agua en continuo usando un aparato Dean-Stark.

40 Los catalizadores adecuados a usar para la hidrogenación catalítica en la etapa (iii-a-2), en la etapa (iii-c) y en la etapa (iv) comprenden uno o más metales de los grupos 8-10 de la Tabla periódica, en particular uno o más metales seleccionados entre hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio y platino. Aparte de su actividad catalítica, los catalizadores adecuados son inertes en las condiciones de reacción seleccionadas. Los metales pueden estar presentes en cualquier forma química, por ejemplo, en forma elemental, coloidal, de sal o de óxido, junto con agentes de complejación como quelatos, o como aleaciones, en cuyo caso las aleaciones también pueden incluir otros metales, por ejemplo, aluminio, así como los metales enumerados anteriormente. Los metales pueden estar presentes sobre un soporte, es decir, aplicados a cualquier soporte, preferentemente un soporte inorgánico.

45 Ejemplos de soportes adecuados incluyen carbono (carbón carbono o activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio o dióxido de titanio. Los catalizadores preferidos de acuerdo con la invención contienen uno o más metales de los grupos 8-10 de la Tabla periódica sobre un soporte inorgánico. De acuerdo con la invención se da preferencia particular a catalizadores que incluyen paladio y platino, y opcionalmente se aplican a un soporte inorgánico (por ejemplo, carbono). Dichos catalizadores son, por ejemplo, platino sobre carbono, óxido de platino sobre carbono y paladio sobre carbono.

50 En la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-c), etapa (iii-a-2) y etapa (iv) el catalizador se usa en una cantidad del 0,01 aproximadamente al 30 % en peso aproximadamente basado en los compuestos de fórmula (VI) con respecto a los compuestos de fórmula (VII). El catalizador preferentemente se usa a una concentración del 0,1 aproximadamente al 15 % en peso aproximadamente.

55 La hidrogenación catalítica se puede realizar a presión elevada (es decir, hasta 20 MPa aproximadamente) en un autoclave, o a presión normal en atmósfera de hidrógeno gaseoso. En particular, a temperaturas de reacción elevadas, puede ser útil trabajar a presión elevada. El incremento de presión (adicional) se puede conseguir mediante el suministro de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. La hidrogenación de la invención

preferentemente se realiza a una presión en el intervalo de 100 kPa aproximadamente a 3 MPa aproximadamente más preferentemente a una presión en el intervalo de 500 kPa aproximadamente a 2,5 MPa aproximadamente.

5 En general es ventajoso realizar la hidrogenación catalítica en presencia de disolventes (diluyentes). No obstante, la hidrogenación catalítica también se puede realizar sin ningún disolvente. Los disolventes se usan de forma ventajosa en una cantidad tal que la mezcla de reacción se puede agitar eficazmente durante todo el procedimiento. De manera ventajosa, basado en el compuesto (VI) o (VII) usado, se usa de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, preferentemente de 2 a 40 veces la cantidad de disolvente y más preferentemente de 2 a 30 veces la cantidad de disolvente.

10 Disolventes útiles para realizar la hidrogenación catalítica de la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) de acuerdo con la invención incluyen todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, con el tipo de disolvente usado que depende del tipo de procedimiento de reacción, más en particular del tipo de catalizador usado y/o de la fuente de hidrógeno (introducción de hidrógeno gaseoso o generación *in situ*). También se pueden usar mezclas de disolventes.

15 Disolventes adecuados para la hidrogenación catalítica de la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) son hidrocarburos halogenados, por ejemplo, clorohidrocarburos, tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres, tales como etil propil éter, metil *terc*-butil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetilglicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, etilenglicol dimetil éter, isopropil etil éter, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter, y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, e hidrocarburos de grado técnico que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo gasolina blanca que tiene componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones del petróleo dentro de un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, y también carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo o etilencarbonato. Otro disolvente es el agua.

30 La hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) opcionalmente se puede realizar en presencia de ácidos o bases. Ácidos adecuados para la hidrogenación catalítica son ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, y ácido benzoico. Bases adecuadas para la hidrogenación catalítica son bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato de potasio; carbonatos de metales alcalino-térreos, tales como carbonato de calcio; bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, tales como trietilamina y etil di-*iso*-propilamina.

En la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) según la invención, los disolventes usados preferentemente son éteres o alcoholes.

40 La hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) se puede realizar dentro de un amplio intervalo de temperaturas (por ejemplo, en el intervalo de -20 °C aproximadamente a 100 °C aproximadamente). Se da preferencia a realizar la hidrogenación catalítica dentro de un intervalo de temperaturas entre 0 °C aproximadamente y 100 °C aproximadamente, en particular a temperatura ambiente (es decir, a 20 °C aproximadamente).

45 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-b) se realiza en presencia de un metal. Ejemplos de metales incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), y metales de transición (por ejemplo, cinc). El metal preferido es magnesio.

En la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) según la invención, los disolventes usados preferentemente son éteres o alcoholes.

50 La hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (iii-a-2), etapa (iii-c) y etapa (iv) se puede realizar dentro de un amplio intervalo de temperaturas (por ejemplo, en el intervalo de -20 °C aproximadamente a 100 °C aproximadamente). Se da preferencia a realizar la hidrogenación catalítica dentro de un intervalo de temperaturas entre 0 °C aproximadamente y 100 °C aproximadamente, en particular a temperatura ambiente (es decir, a 20 °C aproximadamente).

55 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-b) se realiza en presencia de un metal. Ejemplos de metales incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), y metales de transición (por ejemplo, cinc). El metal preferido es magnesio.

La reacción de acuerdo con la etapa (iii-b) opcionalmente se realiza en presencia de una sal metálica. Ejemplos de

metales incluyen haluros de metales alcalinos (por ejemplo, cloruro de litio), haluros de metales alcalino-térreos (por ejemplo, cloruro de magnesio), y sales de metales de transición (por ejemplo, cloruro de cinc). La sal metálica preferida es cloruro de litio.

5 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-b) se puede realizar en ausencia o en presencia de un disolvente. Se prefiere que la reacción de acuerdo con la etapa (iii-b) se lleve a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno); éteres (por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*terc*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol, THF o metiltetrahidrofurano); nitrilos (por ejemplo, metil nitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético) y alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol). Los disolventes preferidos son metanol, etanol, isopropanol, THF, y ácido acético.

15 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-1) se realiza en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico, acetato de potasio, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido de potasio), bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-*terc*-butil-N,N-dimetilanilina, piridina, picolina, lutidina, diazabiciclooctano (DABCO), diazaciclononeno (DBN), diazaciclundeceno (DBU) e imidazol). Las bases preferidas son carbonato sódico, carbonato de potasio, y trietilamina.

20 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-1) se puede realizar en ausencia o en presencia de un disolvente. Se prefiere que la reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-1) se realice en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno); éter (por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*terc*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol, THF o metiltetrahidrofurano); nitrilos (por ejemplo, metil nitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético) y alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol). Los disolventes preferidos son benceno, tolueno, y xileno.

25 En la reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-2) el doble enlace del compuesto de fórmula (VII) se reduce mediante hidrogenación catalítica en un disolvente apropiado.

30 De manera alternativa, el compuesto de fórmula (VII) se puede hacer reaccionar en la etapa (iii-a-2) con una fuente de hidruro para reducir el doble enlace. Ejemplos de fuentes de hidruro incluyen hidruros (por ejemplo, borano), complejos de hidruro (por ejemplo, complejos de borano-dimetilsulfuro, complejo de borano-tetrahidrofurano), hidruros mixtos (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico), e hidruros de alquilaluminio (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio [DIBAL]). Las fuentes de hidruro preferidas son borohidruro sódico y complejos de borano.

35 La reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-2) se puede realizar en ausencia o en presencia de un disolvente. Se prefiere que la reacción de acuerdo con la etapa (iii-a-2) se realice en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen por ejemplo hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno); éter (por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*terc*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol, THF o metiltetrahidrofurano); nitrilos (por ejemplo, metil nitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético) y alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol). Los disolventes preferidos son THF, metiltetrahidrofurano y metil nitrilo.

40 Los procedimientos para la escisión de Q (etapa (iv)) están descritos en la bibliografía (por ejemplo, Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **2005**; Peter G. M. Wuts und Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**). Los grupos metileno fenilo (bencilo) sustituidos se pueden eliminar mediante hidrogenación catalítica (véase más arriba) o mediante tratamiento de los compuestos con carbonocloridato de 1-cloroetilo y posteriormente con metanol (véase procedimiento de los documentos WO2008/128711 A1, WO2012/35011 A1).

45 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarla a los mismos.

Se usan las siguientes abreviaturas: PM = peso molecular, MS = espectrometría de masas, GC = cromatografía de gases, RMN = resonancia magnética nuclear.

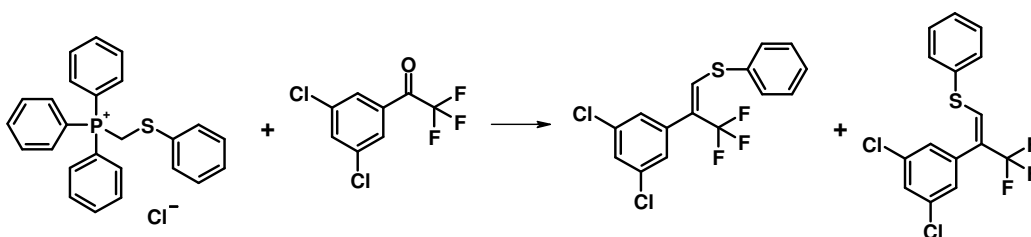
Los datos analíticos proporcionados anteriormente se han recogido usando los siguientes instrumentos:

50 RMN: Bruker Avance III (400 MHz) o BRUKER Avance III (600 MHz), medido a 300K;
MS: Waters Acquity UPLC con 3100 Mass Detector.
GC: Perkin Elmer Autosystem XL, columna: HP5, vehículo gaseoso: helio

Los siguientes Ejemplos de preparación 1A a 1C y 2A a 2C son ejemplos de referencia.

Ejemplo de preparación 1 (Realización [C])

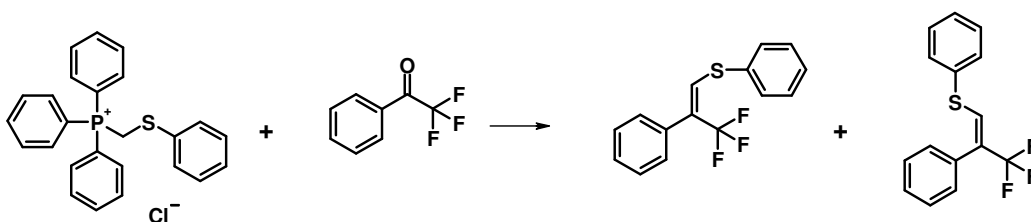
Etapas (i) - Preparación de fenilsulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il



Se suspendieron cloruro de trifenil[(fenilsulfanil)metil]fosfonio (50,0 g, 116 mmol) y carbonato de potasio (32,2 g, pureza del 98 %, 233 mmol) en tolueno (1 l) en una atmósfera de gas inerte (argón) y se enfrió a 5 °C. Se añadieron 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (29,5 g, pureza del 96 %, 116 mmol) y polietilenglicol (PM 1500, 8,76 g, 5,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante cinco horas y media a 5 °C y después de calentar a temperatura ambiente se agitó durante dos horas más. Se añadió agua (500 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico, filtrar y evaporar la mezcla en bruto se trató con *n*-heptano (250 ml) y se dejó en el congelador durante toda la noche. El sólido se filtró y los disolventes del filtrado se evaporaron. Este material se volvió a recoger en *n*-heptano (100 ml) y se mantuvo en el congelador durante tres días. La filtración y evaporación del disolvente dio fenilsulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (41,6 g, 96 % de pureza, 99 % de rendimiento; E/Z = 94/6 – determinado mediante GC).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,98 (s, 1H), 7,30-7,47 ppm (m, 8H); MS (EI+): *m/z* = 347,9 [M⁺].

Ejemplo de preparación 1A

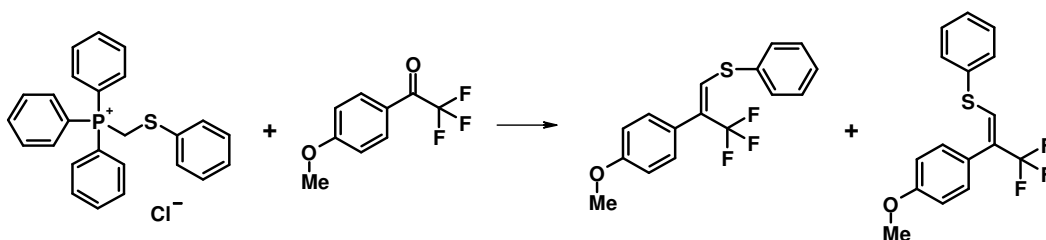
15 *Etapa (i) - Preparación de [(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfanil]benceno*



Se sintetizó [(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfanil]benceno (4,69 g, 96 % de pureza, 93 % de rendimiento; E/Z = 90/10 – determinado mediante GC, sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 1, usando 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona (17,3 mmol).
 MS (EI+): *m/z* = 280,1 [M⁺].

Ejemplo de preparación 1B

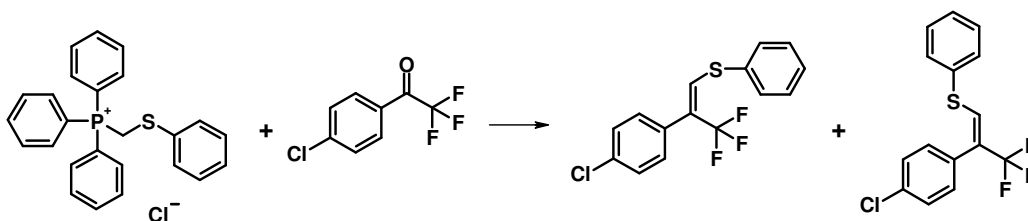
Etapa (i) - Preparación de 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfanil)prop-1-en-2-il]benceno



Se sintetizó 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfanil)prop-1-en-2-il]benceno (4,69 g, 94 % de pureza, 94 % de rendimiento; E/Z = 94/6 – determinado mediante GC, sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 1, usando 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etanona (14,7 mmol).
 MS (EI+): *m/z* = 310,1 [M⁺].

Ejemplo de preparación 1C

Etapa (i) - Preparación de fenilsulfuro de 2-(4-clorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo

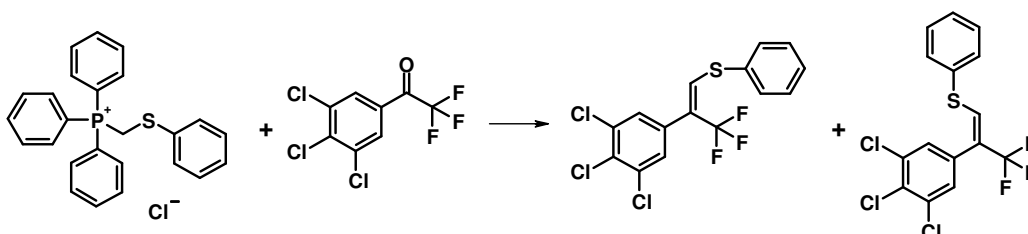


Se sintetizó *fenilsulfuro de 2-(4-clorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo* (4,39 g, 91 % de pureza, 89 % de rendimiento; E/Z = 91/9 – determinado mediante GC, sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 1, usando 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (14,4 mmol).

MS (EI+): $m/z = 314,1$ [M^+].

Ejemplo de preparación 1D

Etapas (i) - Preparación de 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfanil)prop-1-en-2-il]benceno

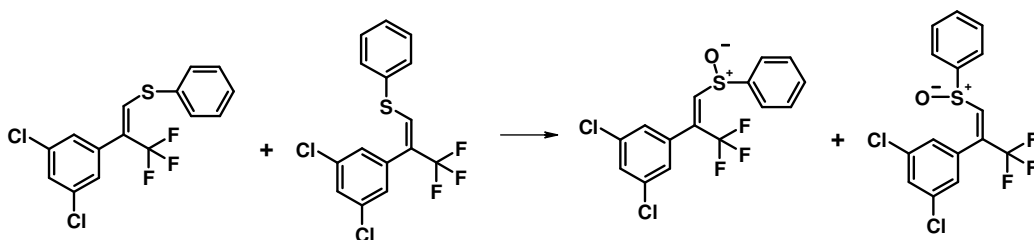


Se sintetizó 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfanil)prop-1-en-2-il]benceno (6,71 g, 92 % de pureza, 94 % de rendimiento; E/Z = 94/6 – determinado mediante GC, sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 1, usando 2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-triclorofenil)etanol (17,1 mmol).

MS (EI+): $m/z = 381,9$ [M^+].

Ejemplo de preparación 2

Etapas (i-a) - Preparación de fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo



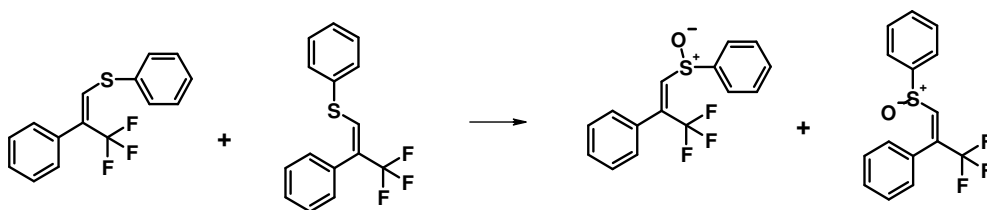
Se disolvió fenilsulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (1,00 g, 94 % de pureza, 2,69 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (0,54 ml, 35 % en agua, 6:19 mmol) en una fracción. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante tres horas a esa temperatura. Después de enfriar, se añadieron tolueno y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con una solución de metabisulfito sódico (30 % en p/p, solución en agua). El secado sobre sulfato sódico, la filtración y evaporación dio fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (950 mg, 94 % de pureza, 91 % de rendimiento, E/Z = 93/7).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,12$ (m, 1 H), 7,26 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,58 ppm (s, 5H); MS (EI+): $m/z = 364,0$ [M^+].

El isómero secundario doble enlace (Z) se puede separar mediante cristalización en propano-2-ol.

Ejemplo de preparación 2A

Etapas (i-a) - Preparación de [(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfonil]benceno

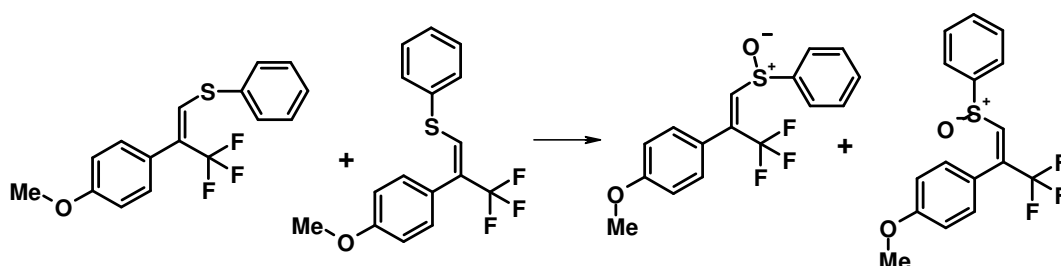


Se sintetizó 1-[(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfinil]benceno (481 mg, 98 % de pureza, 95 % de rendimiento; E/Z = 94/6 – sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 2, usando [(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfinil]benceno (1,68 mmol).

5 MS (EI+): $m/z = 296,0$ [M^+].

Ejemplo de preparación 2B

Etapas (i-a) - Preparación de 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno

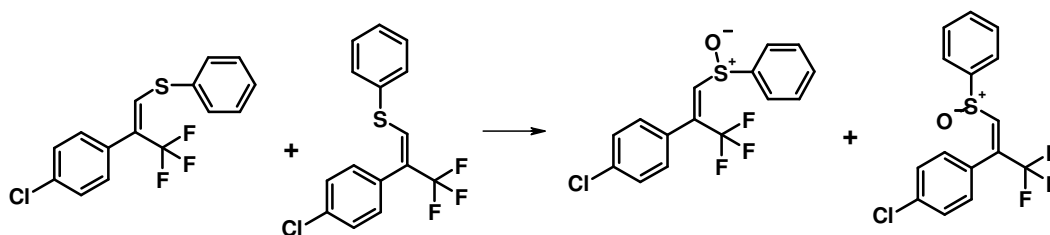


10 Se sintetizó 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (478 mg, 95 % de pureza, 92 % de rendimiento; E/Z = 96/4 – sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 2, usando 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (1,51 mmol).

MS (EI+): $m/z = 326,1$ [M^+].

Ejemplo de preparación 2C

Etapas (i-a) - Preparación de fenilsulfóxido de 2-(4-clorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo



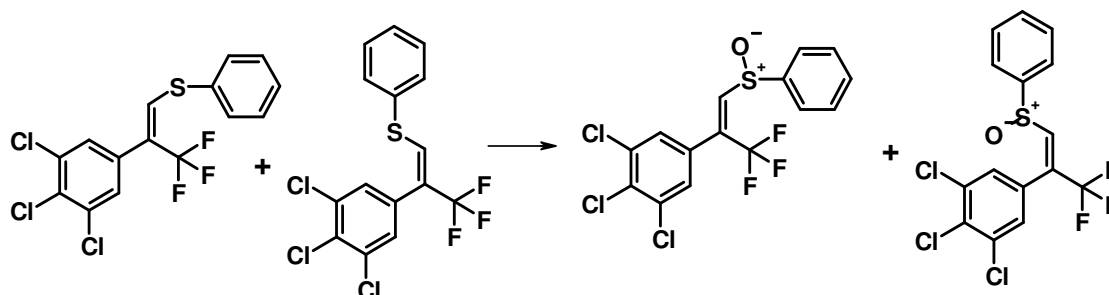
15

Se sintetizó fenilsulfóxido de 2-(4-clorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (509 mg, 90 % de pureza, 93 % de rendimiento; E/Z = 95/5 – sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 2, usando fenilsulfuro de 2-(4-clorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (1,49 mmol).

MS (EI+): $m/z = 330,0$ [M^+].

Ejemplo de preparación 2D

Etapas (i-a) - Preparación de 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno

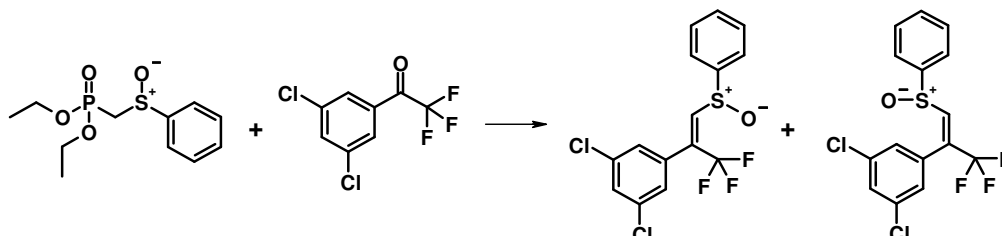


Se sintetizó 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (3,00 g, 94 % de pureza, 92 % de rendimiento; E/Z = 98/2 – sin asignar) de acuerdo con el ejemplo de preparación 2, usando 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il] (7,34 mmol).

MS (EI+): $m/z = 397,9 [M^+]$.

5 Ejemplo de preparación 3

Etapa (i) - Preparación de fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo

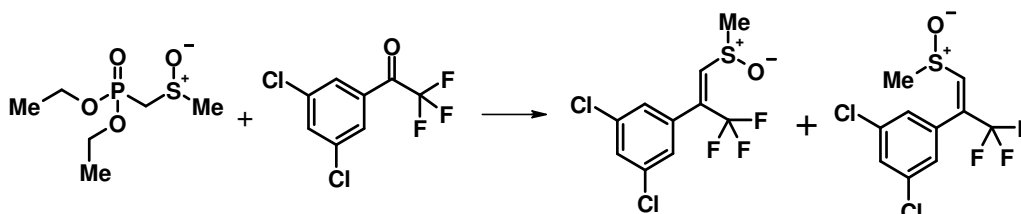


Se disolvió [(fenilsulfinil)metil]fosfonato de dietilo (5,00 g, 96 % de pureza, 17,4 mmol) en tolueno (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió a la solución de *tert*-butóxido de potasio (2,05 g, 18,2 mmol) en una fracción. Esta solución se añadió en 45 minutos a una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (4,26 g, 99 % de pureza, 17,4 mmol) en tolueno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y a continuación se calentó a temperatura ambiente en 30 minutos. La solución se vertió sobre ácido clorhídrico (3,6 %) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron. Se obtuvo fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (6,26 g, 94 % de pureza, 93 % de rendimiento, E/Z = 38/62).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6,68$ (m, 1 H), 7,26 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,58 ppm (s, 5H); para los desplazamientos de RMN del esteroisómero E y MS véase ejemplo de preparación 2.

Ejemplo de preparación 4

Etapa (i) - Preparación de fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo

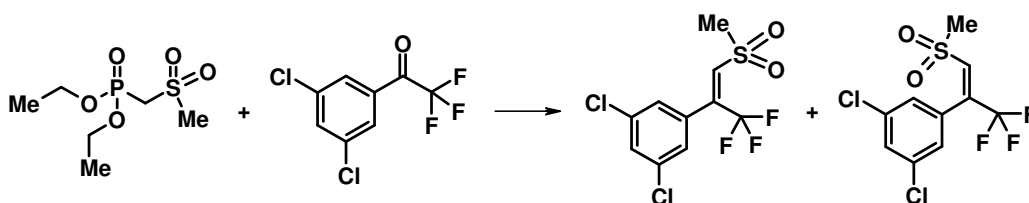


Se puso cloruro de magnesio (seco, 2,19 g, 23,0 mmol) en un matraz en atmósfera de argón y se añadió acetonitrilo seco (38 ml). La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Se añadió [(metilsulfinil)metil]fosfonato de dietilo (4,75 g, 89 % de pureza, 19,7 mmol). Después de 10 minutos de agitación, el cloruro de magnesio casi se había disuelto. Se añadió trietilamina (3,44 ml, 24,7 mmol) y después de 10 minutos a temperatura ambiente se obtuvo una solución ligeramente amarillenta. A continuación se añadió 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (4,10 g, 98 % de pureza, 16,4 mmol) en 15 minutos que muestra un comportamiento exotérmico pronunciado. Después de cuatro horas se añadieron metil *tert*-butil éter (MTBE, 40 ml) y agua (25 ml) y las fases se separaron. Después de extraer la fase acuosa con MTBE (15 ml) las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes se evaporaron. Se obtuvo fenilsulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (5,22 g, 93 % de pureza, 82 % de rendimiento, Z/E = 75/25). Para incrementar adicionalmente la pureza por encima del 99 % el material en bruto se puede cristalizar en *n*-heptano.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,73$ (s, 3H, Isómero E), 2,82 (s, 3H, Isómero Z), 6,83 (s, 1H, Isómero Z), 7,20 (m, 3H, Isómero E), 7,30 (m, 2H, Isómero Z), 7,47 (m, 1H, Isómero Z), 7,50 ppm (m, 1H, Isómero E); MS (EI+): $m/z = 302,0 [(M+1)^+]$.

Ejemplo de preparación 5

Etapa (i) - Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il metil sulfona

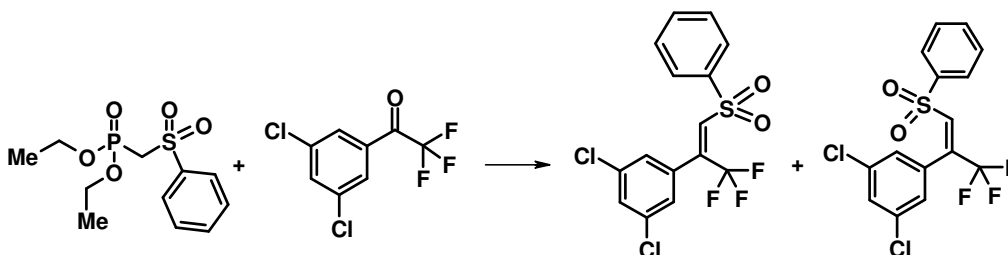


Se puso cloruro de magnesio (seco, 241 mg, 2,53 mmol) en un matraz en atmósfera de nitrógeno y se añadió acetonitrilo (3,5 ml). La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Se añadió [(metilsulfonyl)metil]fosfonato de dietilo (500 mg, 2,17 mmol). Después de 10 minutos de agitación, el cloruro de magnesio casi se había disuelto. Se añadió trietilamina (378 μ l, 2,72 mmol) y después de 10 minutos a temperatura ambiente se obtuvo una solución ligeramente anaranjada. A continuación se añadió 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (468 mg, 94 % de pureza, 1,81 mmol). Después de treinta minutos se añadieron agua (10 ml) y tolueno (10 ml) y las fases se separaron. Después de extraer la fase acuosa con tolueno (10 ml) las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes se evaporaron. Se obtuvo 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenil sulfona (540 g, >98 % de pureza, 78 % de rendimiento, E/Z (sin asignar) = 56/44).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2,93 (s, 3 H, Isómero A), 3,20 (s, 3H, Isómero B), 6,82 (s, 1H, Isómero B), 7,16 (s, 1H, Isómero A), 7,28 (m, 2H, Isómero A), 7,29 (m, 2H, Isómero B), 7,50 (m, 1H, Isómero A), 7,52 ppm (m, 1H, Isómero B); MS (EI+): m/z = 317,9 [(M+1) $^+$].

15 Ejemplo de preparación 6

Etapas (i) - Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenil sulfona

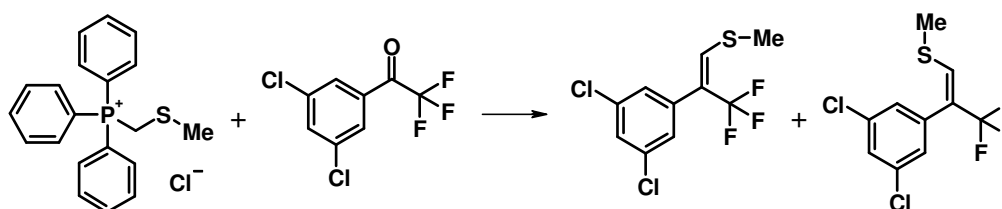


Se puso cloruro de magnesio (seco, 3,16 g, 33,2 mmol) en un matraz en atmósfera de nitrógeno y se añadió acetonitrilo (100 ml). La mezcla se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Se añadió [(fenilsulfonyl)metil]fosfonato de dietilo (10,0 g, 89 % de pureza, 30,4 mmol). Después de 5 minutos de agitación, el cloruro de magnesio casi se había disuelto. Se añadió trietilamina (5,01 ml, 35,9 mmol) y después de 10 minutos a temperatura ambiente se obtuvo una solución amarilla. A continuación se añadió 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (6,89 mg, 98 % de pureza, 27,7 mmol). Después de agitar durante una hora más se añadieron cloruro de magnesio (0,1 eq.) y trietilamina (0,1 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. A continuación, se añadió trietilamina adicional (0,1 eq.). Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y las fases se separaron. Después de extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (100 ml) las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua (100 ml), tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El aceite amarillo se recrystalizó en *n*-heptano. Se obtuvo 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenil sulfona (10,5 g, 97 % de pureza, 98 % de rendimiento, E/Z (sin asignar) = 64/36).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6,80 (m, 1H, isómero B), 7,00 (m, 2H, isómero A), 7,22 (m, 2H, isómero B), 7,24 (m, 1H, isómero A), 7,42 (t, 1H, isómero A), 7,45 (t, 1H, isómero B), 7,50 (m, 1H, isómero A), 7,52 (m, 1H, isómero B), 7,61-7,67 (m, 6H, isómero A & B), 8,00 (m, 1H, isómero A), 8,02 ppm (m, 1H, isómero B); GC-MS (EI+): m/z = 379,9 [M $^+$].

35 Ejemplo de preparación 7

Etapas (i) - Preparación de metil sulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo

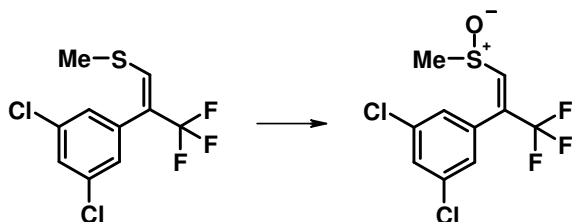


Se sintetizó metil sulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (10,9 g, 97 % de pureza, 90 % de rendimiento; E/Z = 86/14) de acuerdo con el ejemplo de preparación 1, usando 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetana (40,9 mmol).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆, 599 MHz): δ = 2,41 (s, 3H, isóm. E), 2,47 (s, 3H, isóm. Z), 6,78 (s, 1H, isóm. Z), 7,14 (m, isóm. E), 7,20 (m, 2H, isóm. Z), 7,26 (m, 2H, isóm. E), 7,32 (t, 1H, isóm. Z), 7,37 ppm (t, 1H, isóm. E); MS (EI+): m/z = 286,0 [M⁺].

Ejemplo de preparación 8

Etapa (i-a) - Preparación de metil sulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo

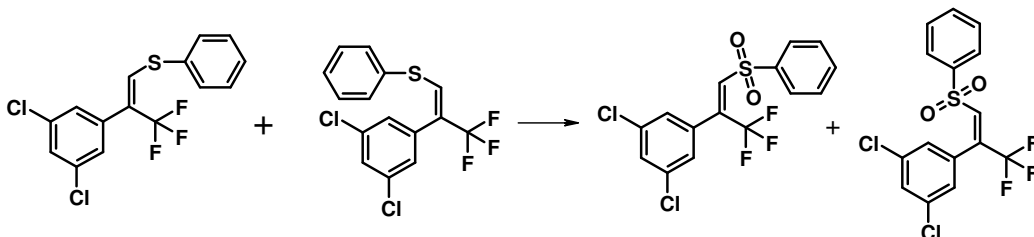


10 Se sintetizó metil sulfóxido de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (933 mg, >99 % de pureza, 92 % de rendimiento; E/Z = 92/8) de acuerdo con el ejemplo de preparación 2, usando metil sulfuro de (3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (3,36 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,73 (s, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,50 ppm (t, 1H); MS (EI+): m/z = 302,9 [(M+1)⁺].

Ejemplo de preparación 9

15 Etapa (i-a) - Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenil sulfona

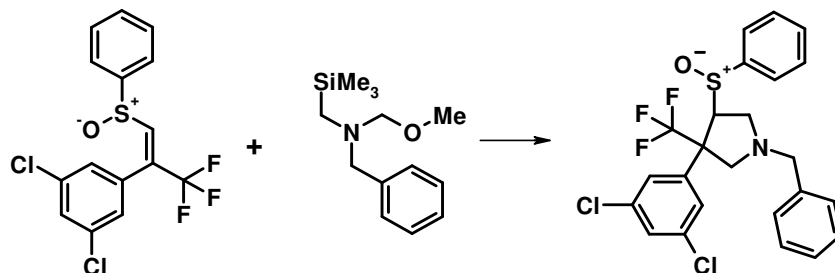


20 Se disolvió fenilsulfuro de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (2,00 g, 94 % de pureza, 5,38 mmol) en ácido acético (10 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (2,17 ml, 35 % en agua, 24,7 mmol) en una fracción. La mezcla de reacción se agitó durante ocho horas, y a continuación se dejó en reposo durante dos días a temperatura ambiente. A continuación la reacción se calentó a 50 °C, pero no tuvo lugar conversión adicional. Después de enfriar precipitó un sólido blanco. La suspensión se diluyó con agua (10 ml) y el sólido se filtró, se lavó dos veces con agua y se secó durante toda la noche a 40 °C al vacío. Se obtuvo 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenil sulfona (1,82 g, 81 % de pureza, 72 % de rendimiento). Una pequeña fracción del producto se cristalizó en *n*-heptano para dar una muestra analítica pura (96 % de pureza).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ = 7,32 (d, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 4H), 8,01 ppm (m, 1H).

Ejemplo de preparación 10

Etapa (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina



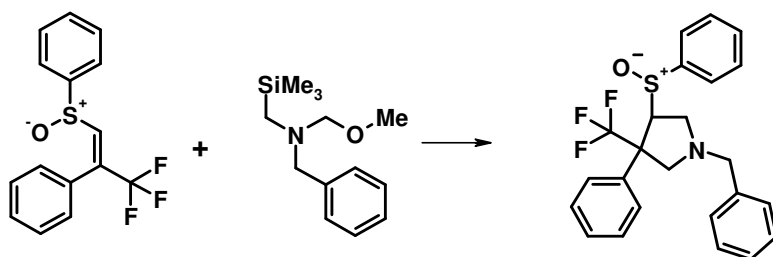
30 Se añadió ácido trifluoroacético (9 µl, 128 µmol) a fenilsulfóxido de (1E)-2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-ilo (1,00 g, 93 % de pureza, 2,56 mmol) en tolueno (1,28 ml). Se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (911 mg, 3,84 mmol) en tolueno (8,75 ml) a temperatura ambiente en una hora. Los

disolventes de la mezcla de reacción se extrajeron y el producto en bruto se recogió en *iso*-propanol y el pH se ajustó a 3 con el 3,6 % de ácido clorhídrico. Después de dos horas los cristales formados se filtraron. Se obtuvo cloruro de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidinio (1,17 g, 95 % de pureza, 86 % de rendimiento). El clorhidrato se suspendió en hidróxido sódico acuoso (2 N, 5 ml) y se añadió acetato de etilo. La mezcla se agitó hasta que se formaron dos fases claras. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Este procedimiento dio 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (1,07 g, 95 % de pureza, 80 % de rendimiento).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 2,82$ (dd, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 7,24-7,53 ppm (m, 13H); MS (EI+): $m/z = 497,1$ [(M+1) $^+$].

10 **Ejemplo de preparación 10A**

Etapas (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-fenil-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

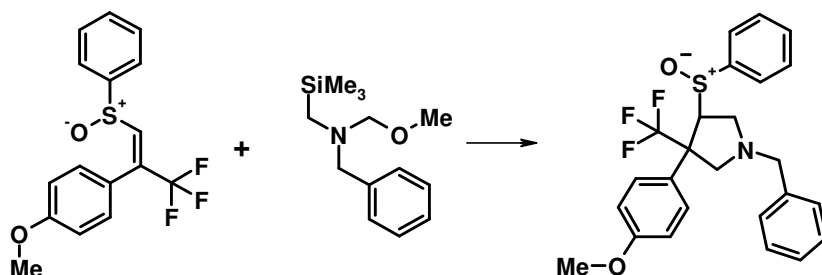


Se sintetizó 1-bencil-3-fenil-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (433 mg, 97 % de pureza, 63 % de rendimiento) de acuerdo con el ejemplo de preparación 10, usando [(3,3,3-trifluoro-2-fenilprop-1-en-1-il)sulfinil]benceno (1,54 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,91$ (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 7,28-7,63 ppm (m, 15H); MS (EI+): $m/z = 430,0$ [(M+1) $^+$].

15 **Ejemplo de preparación 10B**

Etapas (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

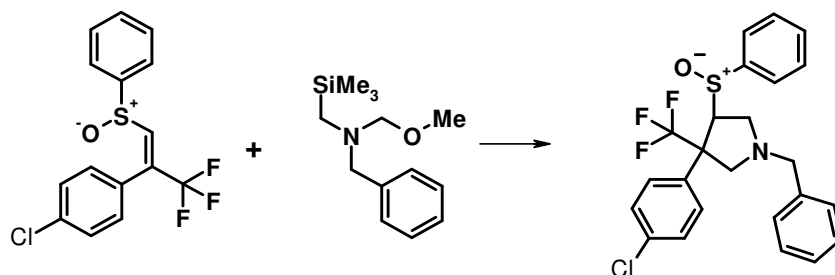


Se sintetizó 1-bencil-3-(4-metoxifenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (161 mg, >98 % de pureza, 28 % de rendimiento) de acuerdo con el ejemplo de preparación 10, usando 1-metoxi-4-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (1,23 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,88$ (dd, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,27-7,50 ppm (m, 12H); MS (EI+): $m/z = 460,1$ [(M+1) $^+$].

20 **Ejemplo de preparación 10C**

Etapas (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

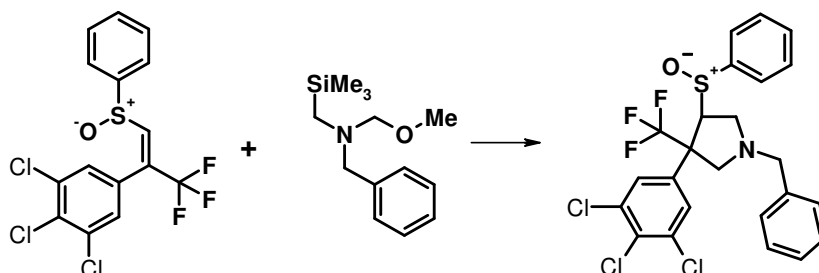


Se sintetizó 1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-(fenilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (502 mg, 94 % de pureza, 80 % de rendimiento) de acuerdo con el ejemplo de preparación 10, usando 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (1,27 mmol).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,85 (dd, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 7,21-7,55 ppm (m, 14H); MS (EI+): m/z = 464,0 [(M+1)⁺].

Ejemplo de preparación 10D

Etapa (ii-a) - Preparación de 1-bencil-4-(fenilsulfinil)-3-(3,4,5-triclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

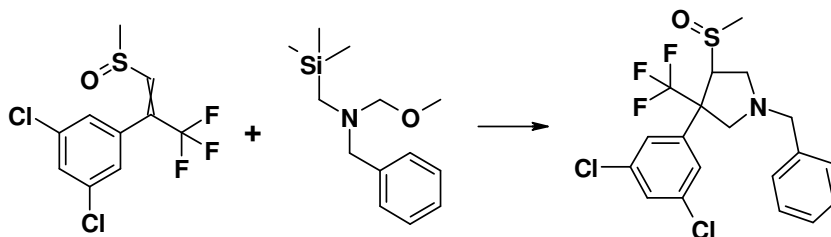


10 Se sintetizó 1-bencil-4-(fenilsulfinil)-3-(3,4,5-triclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (203 mg, 92 % de pureza, 58 % de rendimiento) de acuerdo con el ejemplo de preparación 10, usando 1,2,3-tricloro-5-[3,3,3-trifluoro-1-(fenilsulfinil)prop-1-en-2-il]benceno (683 μmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,77 (dd, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 7,24-7,49 (m, 10H), 7,70 ppm (s, 2H); MS (EI+): m/z = 531,0 [M⁺].

Ejemplo de preparación 11

15 Etapa (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(metilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

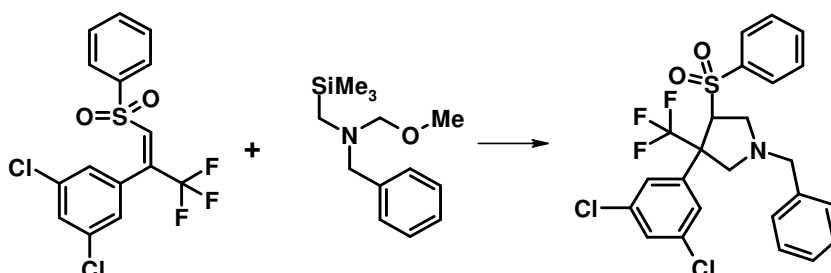


20 Se añadió ácido trifluoroacético (61 μl, 816 μmol) a 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il fenilo (5,22 g, 95 % de pureza, 16,3 mmol) en tolueno (17 ml). Se añadió N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (5,81 g, 24,5 mmol) en tolueno (70 ml) a temperatura ambiente en una hora. Después de agitar durante tres horas a temperatura ambiente se destiló tolueno a presión reducida para dar un producto en bruto que cristalizó lentamente tras dejarlo en reposo. Partes del producto en bruto (5 g) se disolvieron en 2-propanol y se usó ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3. El precipitado sólido se filtró para dar clorhidrato de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(metilsulfinil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (2,45 g, 86 % de pureza, 52 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,53 (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,44 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,85 (t, 1H), 7,28-7,39 (m, 6H), 7,40 ppm (m, 2H); MS (EI+): m/z = 435,1 [M⁺].

Ejemplo de preparación 12

Etapa (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfonyl)-3-(trifluorometil)pirrolidina



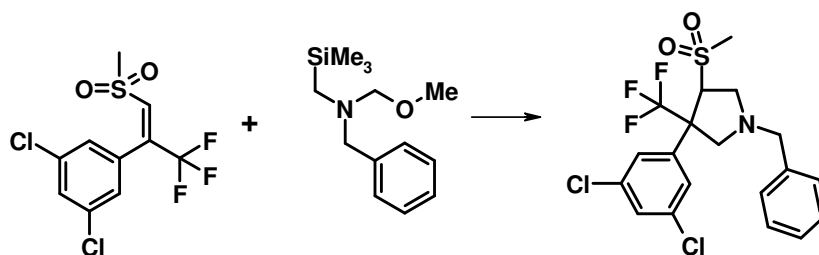
Se añadió ácido trifluoroacético (38 μl, 513 μmol) a fenilsulfóxido de (1E)-2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-

1-ilo (4,00 g, 98 % de pureza, 10,3 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (3,65 g, 15,4 mmol) en tolueno (18 ml) a temperatura ambiente en dos horas. Después de dos horas más se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (0,2 eq.) y la reacción se dejó en agitación durante otra hora. Los disolventes de la mezcla de reacción se extrajeron y el producto en bruto se recogió en *n*-heptano. Los cristales formados se filtraron. Se obtuvo cloruro de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidinio (4,40 g, >99 % de pureza, 83 % de rendimiento, E/Z [sin asignar] =53/47).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,92 (d, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,19 (d, 2H), 3,41 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 7,26-7,76 (m, 24H), 6,90 (m, 1H), 7,92 ppm (m, 1H) [Picos para los dos isómeros]; MS (EI⁻): *m/z* = 512,0 [(M-1)⁺].

10 Ejemplo de preparación 13

Etapa (ii-a) - Preparación de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidina

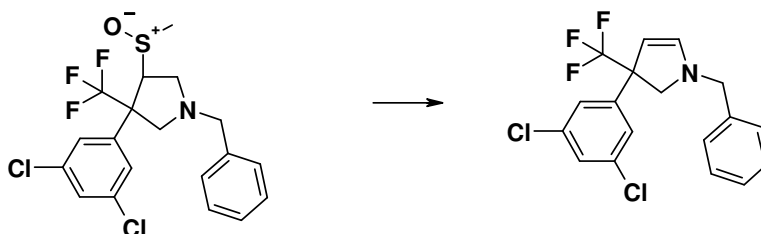


Se añadió ácido trifluoroacético (6 µl, 78 µmol) a 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il metil sulfona (500 mg, 1,57 mmol) en tolueno (3 ml). Se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (558 mg, 2,35 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y a continuación se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (74,4 mg, 313 µmol) adicional. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas más y a continuación se dejó en reposo durante toda la noche. Se añadió agua y después de agitar durante un rato las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El producto en bruto se recogió en *iso*-propanol caliente (1 ml) y ácido clorhídrico al 10 % (0,5 ml) y se añadió una gota de metanol. Los cristales formados se filtraron. El clorhidrato se suspendió en agua y se añadió hidróxido sódico y *tert*-butil metiléter. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butil metiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Este procedimiento dio 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (302 mg, 99 % de pureza, 42 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,42 (s, 3H, isómero A), 2,97 (d, 1H, isómero A), 3,01 (s, 3H isómero B), 3,04 (dd, 1H, isómero A), 3,14-3,21 (m, 1H, isómero B), 3,30-3,37 (m, 4H, isómeros A & B), 3,60 (dd, 1H, isómero A), 3,66 (d, 1H, isómero A), 3,69 (d, 1H, isómero B), 3,81 (d, 1H, isómero B), 3,87 (d, 1H, isómero A), 3,94-4,92 (m, 2H, isómero A & B), 7,29-7,42 (m, 12 H, isómero A & B), 7,54 (d, 2H, isómero B), 7,79 ppm (d, 2H, isómero A); MS (EI⁺): *m/z* = 452,1 [(M+1)⁺] para los dos picos.

30 Ejemplo de preparación 14

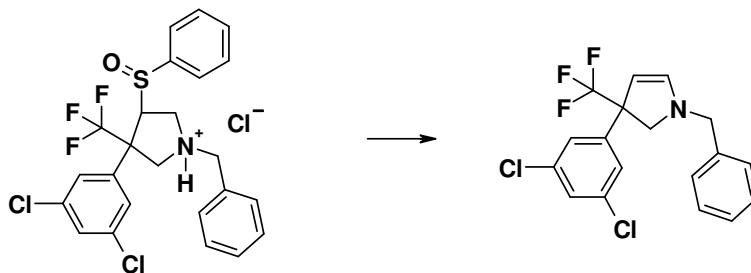
Etapa (iii-a-1) 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol



Se disolvió 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (2,00 g, 95 % de pureza, 4,13 mmol) en tolueno (40 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonato sódico (1,31 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 150 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno (20 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se evaporó al vacío. El material en bruto se disolvió en *n*-heptano caliente y después de dejarlo en reposo y enfriar, los cristales formados se filtraron para dar 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol (972 mg, 95 % de pureza, 60 % de rendimiento).

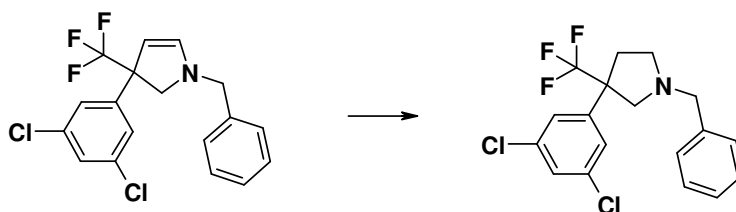
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,36 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,60 ppm (m, 1H); GC-MS (EI⁺): *m/z* = 371,0 [M⁺].

Ejemplo de preparación 15 (etapa iii-a) – Preparación de un compuesto de fórmula general (I)

Etapa (iii-a-1) 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol

5 Se suspendió cloruro de 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidinio (1,00 g, 82 % de pureza, 1,53 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato sódico (810 mg, 7,65 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó varias veces en *n*-heptano para dar 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol (198 mg, 89 % de pureza, 31 % de rendimiento).

Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos en el ejemplo de preparación 14.

10 *Etapa (iii-a-2) 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina*Alternativa 1

15 Se disolvió 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol (200 mg, 82 % de pureza, 440 μ mol) en metanol (5 ml) en atmósfera de argón. Se añadió ácido fórmico (200 μ l, 5,30 mmol) y platino sobre carbón (5 % en p/p Pt/C, ~60 % de H₂O, 42,9 mg, 4,4 μ mol) y el matraz se cargó con hidrógeno (matraz). La reacción se agitó durante seis horas a temperatura ambiente y a continuación se dejó en reposo durante toda la noche. Después de la adición de platino sobre carbón (0,5 % molar) y ácido fórmico (1 ml) la mezcla de reacción se calentó a 40-50 °C durante seis horas y a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente. El calentamiento a temperatura de reflujo de la mezcla durante tres horas más y la adición de más platino sobre carbón (1,0 % molar) después de una hora dio lugar a la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se filtró sobre celite, se lavó con bicarbonato sódico saturado y una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. Se obtuvo 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (163 mg, 97 % de pureza, 96 % de rendimiento).

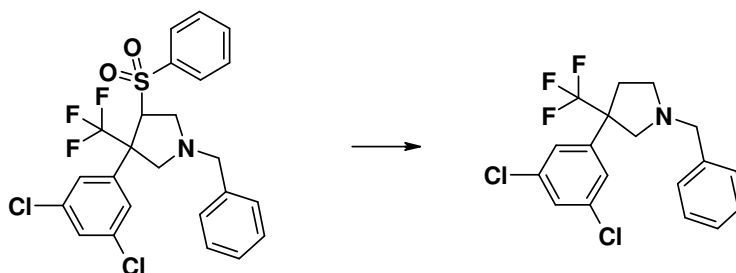
Los datos analíticos son idénticos a los datos espectroscópicos presentados en el documento WO 2008/129811 A1.

25 Alternativa 2

30 Se disolvió 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol (100 mg, 90 % de pureza, 242 μ mol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió borohidruro sódico (26,0 mg, 677 μ mol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (3,6 %) y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes se evaporaron. Este procedimiento dio 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (80,0 mg, 79 % de pureza, 70 % de rendimiento).

Los datos analíticos son idénticos a los datos espectroscópicos presentados en el documento WO 2008/129811 A1.

Ejemplo de preparación 16 – (etapa iii-a) – Preparación de un compuesto de fórmula general (I)*Etapa (iii-b) 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina*



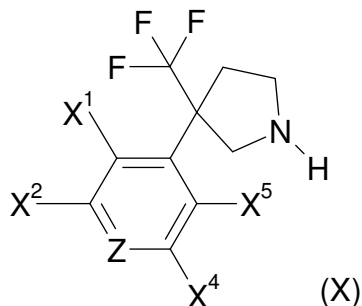
5 Se puso magnesio (47,3 mg, 1,94 mmol), cloruro de litio (41,2 mg, 972 μmol) y 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (500 mg, 972 μmol) en un matraz en atmósfera de argón. Se añadió metanol (5 ml) y la reacción se agitó durante 4,5 horas y una hora más después de añadir más magnesio (2 eq.). Después de dejar en reposo durante toda la noche la reacción se calentó a 45 °C durante siete horas añadiendo magnesio (1 eq. cada uno) después de dos y cinco horas. De nuevo, después de dejar en reposo durante toda la noche se añadió magnesio (1 eq.) y la reacción se calentó a 45 °C durante tres horas. Se añadió agua (2 ml) y metanol. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió una solución de hidróxido sódico (10 %). El precipitado se filtró, se disolvió en acetato de etilo y metanol, y se lavó con ácido clorhídrico (10 %). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. La 1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirrolidina (308 mg, 69 % de pureza, 59 % de rendimiento) en bruto se cristalizó en *iso*-propanol (111 mg, 95 % de pureza, 29 % de rendimiento).

10

Los datos analíticos son idénticos a los datos espectroscópicos presentados en el documento WO 2008/129811 A1.

REIVINDICACIONES

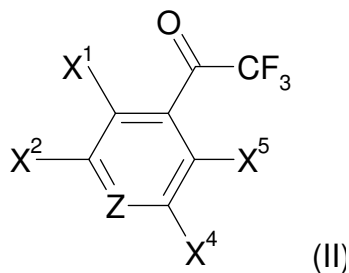
1. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (X)



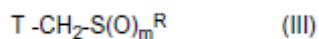
5 en la que

Z representa C-X³ o un átomo de nitrógeno, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ independientemente entre sí se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂ y haloalcoxi C₁-C₁₂; que comprende

10 etapa (i): hacer reaccionar los compuestos de fórmula (II)



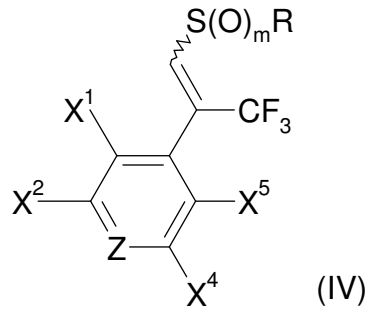
15 en la que X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y Z tienen los significados mencionados anteriormente, con los compuestos de fórmula (III)



en la que

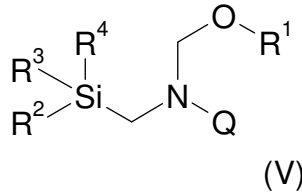
20 T es (alquilo (C₁₋₄)O)₂P(O), o A⁻(C₆H₅)₃P⁺;
A⁻ es cloro, bromo o yodo;
R es alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆;
m es 0, 1 o 2;

25 opcionalmente en presencia de un disolvente, en presencia de una base y en caso de que T represente A⁻(C₆H₅)₃P⁺, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase o de un agente solubilizante y, en el caso de que T represente (alquilo (C₁₋₄)O)₂P(O), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, para obtener los compuestos de fórmula (IV),



en la que
 X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , R, m y Z tienen los significados mencionados anteriormente,
 etapa (ii): hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IV),

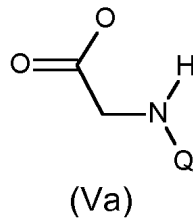
5 (ii-a) con los compuestos de fórmula (V)



en la que

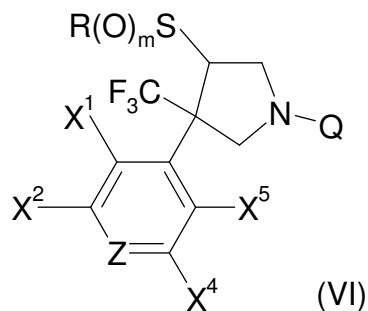
10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo y fenil-alquilo C_{1-6} ;
 R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} ,
 haloalquilo C_{1-6} , fenilo y fenil-alquilo C_{1-6} ;
 Q se selecciona del grupo que consiste en aril-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 -(O-
 CH_2) n y alqueno C_2-C_6 ;
 n es de 1 a 10

15 en presencia de un ácido o de una sal de fluoruro; o
 (ii-b) con los compuestos de fórmula (Va)

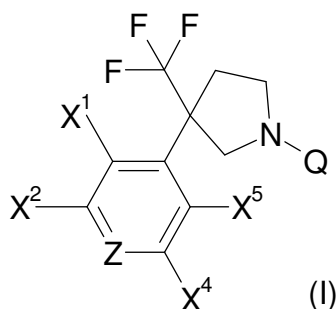


en la que

20 Q tiene los significados mencionados anteriormente,
 en presencia de formaldehído o de un equivalente de formaldehído, seleccionado del grupo que consiste en
 trioxano y paraformaldehído, y en presencia de un disolvente,
 procedimiento en el que el agua formada durante la reacción se elimina de la mezcla de reacción,
 para obtener los compuestos de fórmula (VI)



en la que
 $X^1, X^2, X^4, X^5, R, m, Q$ y Z tienen los significados mencionados anteriormente,
 que se convierten en los compuestos de fórmula (I)

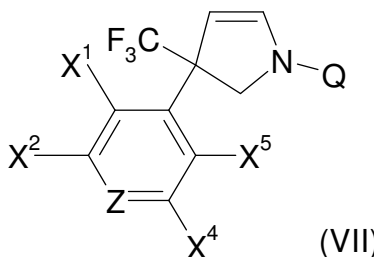


5 en la que
 X^1, X^1, X^4, X^5, Q y Z tienen los significados mencionados anteriormente,

mediante la (etapa (iii-a))

de calentamiento de los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 1, opcionalmente en presencia de una base, si es apropiado en presencia de un disolvente (etapa (iii-a-1)),

10 para obtener los compuestos de fórmula (VII)



15 en la que
 X^1, X^1, X^4, X^5, Q y Z tienen los significados mencionados anteriormente,
 que se someten a una hidrogenación catalítica o a una reacción de reducción usando una fuente de hidruro en un disolvente apropiado (etapa (iii-a-2)) o,
 mediante la (etapa (iii-b))

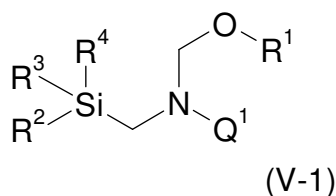
de eliminación del grupo $S(O)_mR$ haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 2, con un elemento metálico en presencia de un disolvente, y preferentemente en presencia de sales metálicas; o,

20 mediante la (etapa (iii-c))

de eliminación del grupo $S(O)_mR$ de los compuestos de fórmula (VI) en la que m representa 0 o 1 mediante hidrogenación catalítica en presencia de un disolvente y opcionalmente de una base o de un ácido, y etapa (iv)

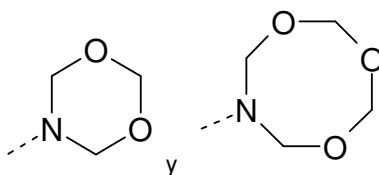
sustitución del grupo Q con hidrógeno para obtener los compuestos de fórmula (X),

25 o
 hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IV) (etapa (ii-aa)) con los compuestos de fórmula (V-1)



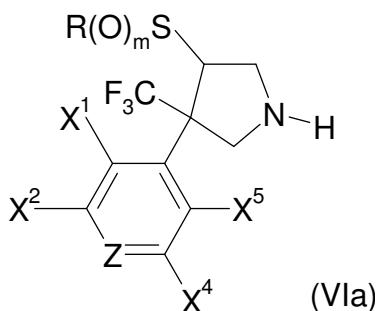
en la que

30 R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente y
 Q^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_1-C_6-(O-CH_2)_n$, o
 R^1 y Q^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo seleccionado entre



en las que la línea de puntos es el enlace al átomo de carbono adyacente al átomo de Si en la fórmula (V-1);

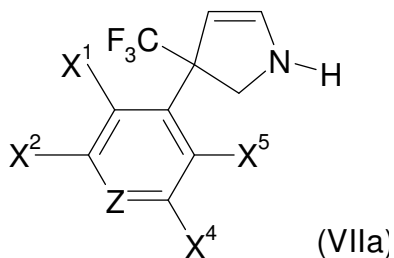
en presencia de un ácido o de una sal de fluoruro para obtener los compuestos de fórmula (VIa)



5

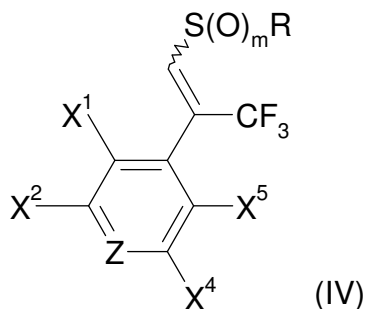
en la que X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , R, m y Z tienen los significados mencionados anteriormente, que se convierten en los compuestos de fórmula (X) mediante la (etapa (iii-aa))

10 de calentamiento de los compuestos de fórmula (VIa) en la que m representa 1, opcionalmente en presencia de una base, si es apropiado en presencia de un disolvente (etapa (iii-aa-1)), para obtener los compuestos de fórmula (VIIa)



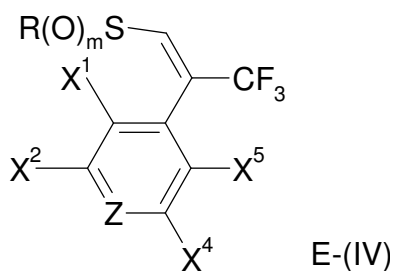
15 en la que X^1 , X^2 , X^4 , X^5 y Z tienen los significados mencionados anteriormente, que se someten a una hidrogenación catalítica o a una reacción de reducción usando una fuente de hidruro en un disolvente apropiado (etapa (iii-aa-2)).

2. Compuestos de fórmula (IV)



20 en la que X^1 , X^2 , Z, X^4 , X^5 , R y m tienen los significados mencionados anteriormente, con la condición de que uno de X^1 , X^2 , X^4 y X^5 no represente hidrógeno.

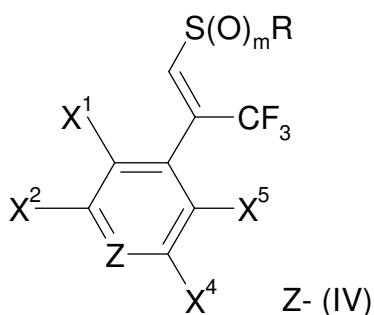
3. Compuestos de fórmula E-(IV)



en la que X^1 , X^2 , Z , X^4 , X^5 , R y m tienen los significados mencionados anteriormente, con la condición de que uno de X^1 , X^2 , X^4 y X^5 no represente hidrógeno.

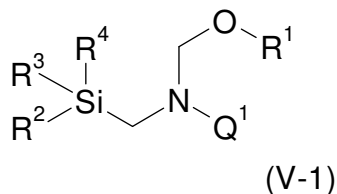
4. Compuestos de fórmula Z-(IV)

5



en la que X^1 , X^2 , Z , X^4 , X^5 , R y m tienen los significados mencionados anteriormente, con la condición de que uno de X^1 , X^2 , X^4 y X^5 no represente hidrógeno.

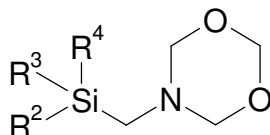
5. Compuestos de fórmula (V-1)



10

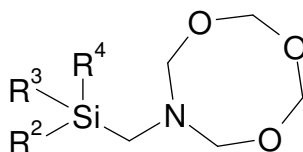
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q^1 tienen los significados mencionados anteriormente.

6. Compuestos de fórmula



en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente.

15 7. Compuestos de fórmula



en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente.