

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 221**

51 Int. Cl.:

C07C 233/25 (2006.01)

C07C 255/59 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/IB2013/003031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13846466 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2906531**

54 Título: **Compuestos útiles en la síntesis de compuestos de benzamida**

30 Prioridad:

15.10.2012 US 201261713711 P

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

08.03.2018

73 Titular/es:

**RESVERLOGIX CORP. (100.0%)
300, 4820 Richard Road SW
Calgary, AB T3E 6L1 , CA**

72 Inventor/es:

**LOZANOV, MARIO, EMILOV;
SKUFCIA, ANTHONY, FRANK y
ZEILER, ANDREW, GEORGE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 658 221 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

Compuestos útiles en la síntesis de compuestos de benzamida

Campo técnico

Esta invención se refiere a nuevos compuestos útiles en la síntesis de compuestos de benzamida.

5 Antecedentes

Los compuestos de benzamida han sido involucrados como intermediarios para la síntesis de muchos medicamentos terapéuticos farmacéuticos. Por ejemplo, en la patente estadounidense No. 3,966,965 se informó que la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida es un intermediario en la síntesis de los derivados de ácido oxámico para la prevención de hipersensibilidad en reacciones alérgicas. Las solicitudes de patentes más recientes describen este compuesto como un intermediario valioso de camino a nuevos agentes cardiovasculares (US2008/0188467 y WO2008/92231 de Resverlogix Corp).

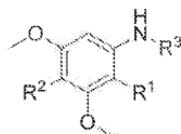
La 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida puede prepararse a partir del anhídrido 4,6-dimetoxiisatoico. El anhídrido 4,6-dimetoxiisatoico puede prepararse mediante una reacción del ácido 4,6-dimetoxiantranílico con fosgeno (patente estadounidense No. 4,191,840 y Org. Synth. 1947, 27, 45). Como alternativa, para preparar 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida, puede convertirse 3,5-dimetoxianilina en su sal clorhidrato, después de lo cual se hace reaccionar la sal con cloruro de oxalilo para dar 4,6-dimetoxiisatina. La isatina puede convertirse luego en el compuesto objetivo a través de un intermediario inestable de carboxilo mediante reacción con hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno, seguida por un acoplamiento mediado por EDCI/HOBt para formar 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (WO2008/92231).

Métodos conocidos previamente para la síntesis de compuestos de benzamida y derivados han involucrado frecuentemente intermediarios inestables, procedimientos ineficientes y, en algunos casos, una gran cantidad de pasos, lo cual da lugar a rendimientos más bajos y a costes incrementados de fabricación. Por lo tanto, existe una necesidad continua de métodos para hacer compuestos de benzamida y derivados que sean eficientes, que no requieran el uso de reactivos exóticos o inestables, que usen reactivos de bajo coste y proporcionen procedimientos simplificados ambientalmente.

25 Divulgación de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos que son útiles en un método para sintetizar compuestos de benzamida. En un aspecto, la invención proporciona un método para hacer compuestos de benzamida que usen reactivos de bajo coste. Más específicamente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para la síntesis de compuestos de benzamida que comprenden menos pasos de reacción y/o más eficientes pasos de reacción, menos separaciones, rendimientos más altos y pureza mejorada. Estas y otras características de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción, de los dibujos y reivindicaciones adjuntas.

En algunas formas de realización los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I:



Fórmula I

35

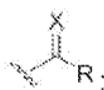
en la cual:

R¹ se selecciona de Br y CN;

R² se selecciona de H y Br;

R³ se selecciona de H y

40



en la cual

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X se selecciona de O y S;

con la condición de que:

5 cuando R¹ es CN, entonces R² es H; y

cuando R¹ es Br, entonces R³ es



y

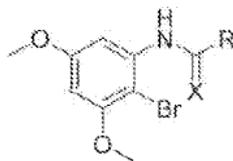
en la cual, si R¹ es Br y R² es H, entonces R³ es



10

en la cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y X se selecciona de O y S.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-A:



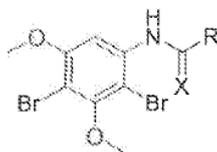
Fórmula I-A

15 en la cual:

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X se selecciona de O y S.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-B



Fórmula I-B

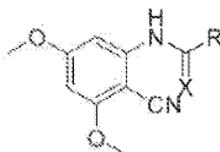
20

en la cual:

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X se selecciona de O y S.

En otras formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-C:



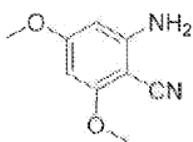
Fórmula I-C

en la cual:

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

5 X se selecciona de O y S,

En una forma específica de realización, el compuesto de la presente invención es



(2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo).

10 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-A, en la cual X es oxígeno.

En otras formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-B, en la cual X es oxígeno.

En otras formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-C, en la cual X es oxígeno.

15 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-A, en la cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-B, en la cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.

20 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la fórmula I-C, en la cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.

Formas de realización de la invención

La invención proporciona compuestos útiles en la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y otros compuestos de benzamida.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se producen mediante los siguientes métodos:

25 (i) proteger 3,5-dimetoxianilina con un agente protector para formar una 3,5-dimetoxianilina protegida,

(ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para formar una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada,

(iii) cianación de la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para formar una 3,5-dimetoxianilina cianada protegida,

30 (iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina cianada protegida para formar una 3,5-dimetoxianilina cianada,

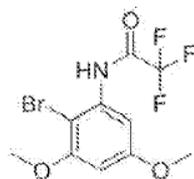
(v) cristalizar la 3,5-dimetoxianilina cianada,

y

(vi) hidratar la 3,5-dimetoxianilina cianada para formar 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

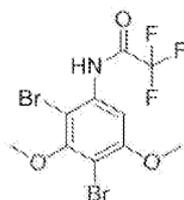
Dependiendo del compuesto inicial y el compuesto de benzamida deseado que va a sintetizarse, algunos grupos funcionales pueden necesitar protegerse. Alguien experto en la técnica puede usar cualquier método conocido para proteger algun(os) grupo(s) funcional(es) de reacciones no deseadas durante los pasos de halogenación, cianación y/o hidratación.

5 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de:



A

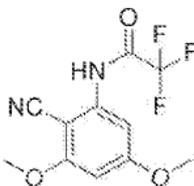
2-bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [A],



B

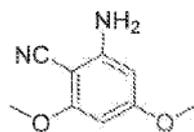
10

2,4-dibromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [B],



C

2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [C], y



D

15

2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo [D].

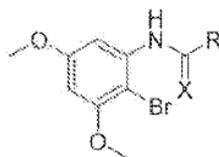
En un ejemplo, la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida comprende proteger 3,5-dimetoxianilina con al menos un agente protector para formar un compuesto de anilina protegido. El paso de protección comprende hacer reaccionar 3,5-dimetoxianilina con un agente protector tal como anhídrido trifluoroacético usando trietilamina en tolueno para formar un compuesto de anilina protegido, o en este ejemplo 3,5-dimetoxianilina forma 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida. En una forma de realización, una solución que comprende el tolueno se lleva directamente al siguiente paso, el paso de halogenación, seguido de lavados acuosos. En otra forma de realización, se lleva una solución que comprende el tolueno directamente al siguiente paso, el paso de halogenación, sin lavados acuosos.

20

25 Como alternativa, alguien versado en la técnica puede retirar, reducir o incrementar la cantidad de tolueno y/u otros intermediarios, y/o retirar el agua antes de halogenar el compuesto; el agua se retira, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica de tolueno y agua. Aunque una forma de realización de un grupo protector en este ejemplo es trifluoroacetilo para proteger el grupo funcional NH₂ del compuesto de anilina, también pueden usarse otros grupos

protectores tales como acetilo, diversos monohaloacetilo, dihaloacetilo y trihaloacetilo. Se ha descubierto que el grupo protector trifluoroacetilo da lugar a una selectividad mejorada durante el paso procedimental de halogenación sobre el grupo protector acetilo.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-A:



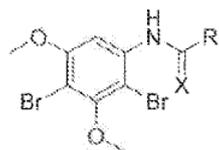
Fórmula I-A

en la cual:

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X se selecciona de O y S.

10 En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-B:



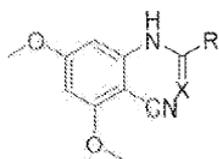
Fórmula I-B

en la cual:

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

15 X se selecciona de O y S.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-C:



Fórmula I-C

en la cual:

20 R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X se selecciona de O y S.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona de:

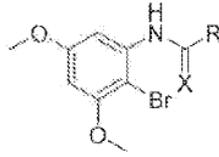
2-bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida,

2,4-dibromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida,

25 2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida, y

2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-A:



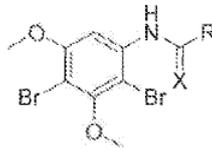
Fórmula I-A

en la cual:

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

5 X es O,

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-B:



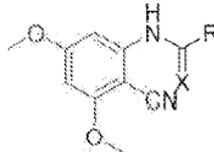
Fórmula I-B

en la cual:

10 R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X es O.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-C:



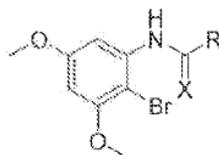
Fórmula I-C

15 en la cual:

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

X es O.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-A:



Fórmula I-A

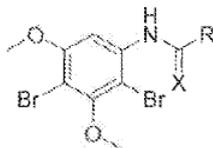
20

en la cual:

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂; y

X se selecciona de O y S.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-B:



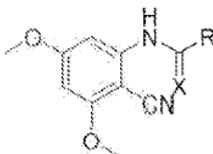
Fórmula I-B

en la cual:

5 R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂; y

X se selecciona de O y S.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula I-C:



Fórmula C

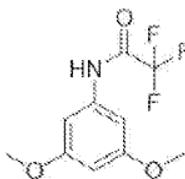
10 en la cual:

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂; y

X se selecciona de O y S.

Los siguientes ejemplos se presentan para propósitos de ilustración y no se destinan para imponer limitaciones al alcance de esta invención.

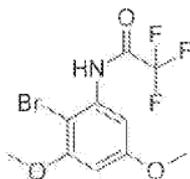
15 Ejemplo 1



3,5-Dimetoxitrifluoroacetanilida

20 En una probeta de 2 L, con camisa, se cargó 3,5-dimetoxianilina (120 g), tolueno (1335 g), y trietilamina (87 g). La mezcla fue agitada a 18-20°C hasta disolver todos los sólidos. Fue adicionado anhídrido trifluoroacético (185 g) durante al menos 1 hora, manteniendo una temperatura de reacción de 18-25°C. La reacción fue agitada durante al menos 1 hora y se verificó luego mediante HPLC la terminación de la reacción. Se cargó agua (250 g) a la mezcla y la reacción fue calentada a 40-45°C y agitada durante al menos 10 minutos. La agitación se detuvo y las fases se separaron. La fase acuosa de fondo fue retirada y se cargó agua (250 g) a la capa de producto de tolueno. La mezcla fue agitada a 40-45°C durante al menos 10 minutos y las fases fueron separadas retirando la fase acuosa de fondo. La solución en tolueno de producto 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida fue enfriada luego por debajo de 0 °C en preparación para el paso de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida del procedimiento. RMN-¹H (Acetona-d₆): d 10.10 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 2 H), 6.38 (m, 1H), 3.77 (s, 6H). GC-MS: 249.15.

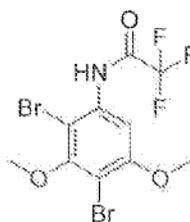
Ejemplo 2



A

2-Bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [A]

5 La solución en tolueno de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida que estaba contenida en un matraz de 2 L, con camisa, fue
 10 enfriada a -5 a 0°C. Se cargó N-bromosuccinimida (145 g) sólida a la suspensión fría de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida
 15 en porciones de 5-10 g durante el transcurso de al menos 1 h. Fue mantenida una temperatura de menos de 0°C
 durante la adición. Después de terminada la adición, se permitió que la mezcla se calentara a 15-23°C y se agitó
 durante al menos 1 hora. La terminación de la reacción fue monitoreada mediante HPLC. Cuando terminó la reacción,
 se cargó agua (235 g) a la mezcla y la reacción se calentó a 35-45°C y se mantuvo durante al menos 10 min. La
 20 agitación fue detenida y se permitió que las fases fueran separadas. La fase acuosa de fondo se retiró y se cargó agua
 (235 g) a la solución en tolueno de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida. La mezcla fue agitada a 35-45°C durante al
 menos 10 min y las fases fueron separadas retirando la fase acuosa más baja. La solución en tolueno de 2-bromo-3,5-
 dimetoxitrifluoroacetanilida fue transferida a un matraz de fondo redondo, con cuatro cuellos, de 2 L, equipado con un
 aparato de destilación y una manta de calentamiento. La solución fue calentada a reflujo y el tolueno fue destilado hasta
 25 obtener una temperatura del recipiente de 125-140°C. La mezcla fue enfriada a menos de 80°C bajo nitrógeno y fue
 cargada N,N'-dimetilformamida (DMF; 1215 g) en el recipiente. La mezcla fue agitada y enfriada a menos de 80°C. Esta
 solución fue usada en el paso de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo del procedimiento. RMN-¹H Acetona-de) δ 9.69 (br s,
 1H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); RMN-¹³C (Acetona-de) δ 161.2, 158.2,
 156.0 (q, J = 37.3 Hz), 138.2, 117.0 (q, J = 288 Hz), 104.1, 99.2, 98.6, 57.0, 56.2.

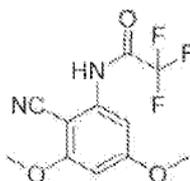


B

2,4-Dibromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [B]

El compuesto B puede aislarse como un subproducto útil a partir de la síntesis de compuesto A, por ejemplo, mediante
 20 cromatografía. GC-MS m/z 407.00 (m), 328 (m-Br).

Ejemplo 3

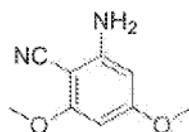


C

2-Ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida [C]

30 A la solución en DMF de 2-bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida en un matraz de fondo redondo de 2 L se cargaron 89
 g de cianuro de cobre (CuCN). La mezcla fue calentada a 98-120°C y mantenida durante al menos 6 horas. La
 terminación de la reacción fue verificada usando análisis de HPLC. Al terminar, la reacción fue enfriada a menos de 60
 °C y se aplicó vacío al recipiente y se destiló DMF. Se continuó la destilación hasta un volumen de recipiente de
 aproximadamente 570 mL. El residuo del recipiente fue enfriado a menos de 40°C. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11.63 (br s,
 1H), 6.69 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). GC-MS: 274.15 (m).

Ejemplo 4



D

2-Amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo [D]

- 5 A un matraz separado de 2 L, con camisa, se cargó agua (1065 g) y etilendiamina (390 g). La solución acuosa fue calentada y mantenida a 50-55°C. El residuo en el recipiente de 2-ciano-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida/DMF del paso anterior fue cargado en la mezcla acuosa durante al menos 15 minutos. La solución de reacción fue agitada a 50-55°C durante al menos 2 h. Se realizó un análisis de verificación de terminación de la reacción usando HPLC. Al terminar la
- 10 reacción, la mezcla se ajustó a 35-37°C y se mantuvo para la formación de suspensión. La suspensión resultante fue enfriada lentamente a 5-15°C durante al menos 2 h. La mezcla fue mantenida a 5-15°C durante 2 h y luego fue aislado el producto 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo por medio de filtración. La torta de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo fue lavada con agua para retirar el licor madre. La torta mojada final fue secada y analizada mediante HPLC. El procedimiento produjo 123 g de producto 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo [D] con un rendimiento de 88% a partir de la 3,5-dimetoxianilina inicial. RMN-¹H (Acetona-d₆) δ 6.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.9, 1H), 5.44 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); RMN-¹³C (Acetona-d₆) δ 166.0, 164.1, 154.5, 116.3, 92.3, 88.8, 79.8, 26.2, 55.8. GC-MS: 178.15 (m).

Recristalización de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo [D].

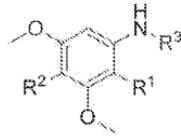
- 20 A un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos, de 1 L, se cargó 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo (90 g) y alcohol isopropílico (720 mL). El matraz estaba equipado con un condensador y una manta de calentamiento. Se adicionó carbón (1.8 g) a la mezcla en agitación y la mezcla fue calentada hasta reflujo (82-83°C). La mezcla se mantuvo durante 1 h a reflujo y luego se enfrió a 75-77°C y se mantuvo durante al menos 6 horas. Luego se filtró el carbón y se recogió el filtrado en un matraz limpio de fondo redondo, de cuatro cuellos, de 1 L. El filtrado fue enfriado lentamente a 60-62°C y se mantuvo hasta que ocurrió la cristalización. La suspensión resultante fue enfriada lentamente a 0-5°C durante al menos 2 horas. La mezcla fue mantenida a 0-5°C durante al menos 0.5 h y filtrada para recoger el producto. La torta de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo fue lavada con alcohol isopropílico y secada en un horno al vacío a 50 °C y 22
- 25 pulgadas de Hg de vacío. El procedimiento produjo 83.8 g de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo purificado (84% de rendimiento). [D].

- 30 A excepción de lo que puede indicarse expresamente de otra manera, los artículos "uno" o "una", si se usan y tal como se usan aquí, no están destinados a limitar y no deben interpretarse como limitantes de la descripción o de una reivindicación a un solo elemento al cual se refiere el artículo. Más bien, los artículos "uno" o "una", si se usan y tal como se usan en la presente, están destinados a cubrir uno o más de tales elementos, a menos que el texto indique expresamente algo diferente.

Esta invención es susceptible de una variación considerable dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



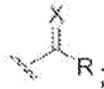
Fórmula I

5 en la cual:

R¹ se selecciona de Br y CN;

R² se selecciona de H y Br;

R³ se selecciona de H y



10 en la cual

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂;

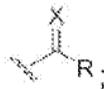
y

X se selecciona de O y S;

con la condición de que:

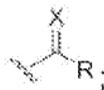
15 cuando R¹ es CN, entonces R² es H; y

cuando R¹ es Br, entonces R³ es



y

en la cual, si R¹ es Br y R² es H, entonces R³ es



20

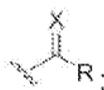
en la cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y X se selecciona de O y S.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R¹ es Br;

R² es H;

25 R³ es



en la cual

R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂; y

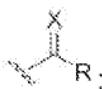
X se selecciona de O y S.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

5 R¹ es Br;

R² es Br;

R³ es



en la cual

10 R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂;

y

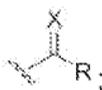
X se selecciona de O y S.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R¹ es CN;

15 R² es H;

R³ is



en la cual

R se selecciona de H, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, CClH₂, CBr₃, CBr₂H, y CBrH₂;

20 y

X se selecciona de O y S.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual el compuesto se selecciona de:

2-bromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida,

2,4-dibromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida,

25 2-ciano-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida, y

2-amino-4,6-dimetoxiben-zonitrilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 2, en el cual X es oxígeno.

7. Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual X es oxígeno.

8. Un compuesto según la reivindicación 4, en la cual X es oxígeno.

30 9. Un compuesto según la reivindicación 2, en el cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.

10. Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.

11. Un compuesto según la reivindicación 4, en el cual R se selecciona de CF₃, CF₂H, CFH₂, CCl₃, CCl₂H, y CClH₂.
12. El compuesto según la reivindicación 5, en el cual el compuesto es 2-bromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida.
13. El compuesto según la reivindicación 5, en el cual el compuesto es 2,4-dibromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida.
14. El compuesto según la reivindicación 5, en el cual el compuesto es 2-ciano-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida.
- 5 15. El compuesto según la reivindicación 5, en el cual el compuesto es 2-amino-4,6-dimetoxiben-zonitrilo.