

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 288**

51 Int. Cl.:
C07D 301/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/EP2013/077083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13814101 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2943476**

54 Título: **Proceso para la preparación de oxiranos y triazoles sustituidos**

30 Prioridad:

**09.01.2013 EP 13150663
02.12.2013 EP 13195331
12.12.2013 EP 13196978**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2020

73 Titular/es:

**BASF AGRO B.V. (100.0%)
Groningensingel 1
6835 EA Arnhem, NL**

72 Inventor/es:

**ZIERKE, THOMAS;
GEBHARDT, JOACHIM;
SCHAEFER, PETER;
VOGELBACHER, UWE JOSEF;
RACK, MICHAEL y
LOHMANN, JAN KLAAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 742 288 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

Proceso para la preparación de oxiranos y triazoles sustituidos

La presente invención se refiere a un proceso para proporcionar oxiranos usando una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de KOH, y opcionalmente convirtiendo los oxiranos resultantes en compuestos de triazol haciendo reaccionar los oxiranos sustituidos con 1H-1,2,4-triazol en condiciones básicas. Además, la invención se refiere a un reactivo acuoso de metilsulfato de trimetilsulfonio y su uso para la conversión de grupos oxo en oxiranos.

Los oxiranos sustituidos proporcionados por el procedimiento de acuerdo con la presente invención son compuestos intermedios valiosos para la síntesis de compuestos de triazol que tienen actividad pesticida, en particular fungicida. Los compuestos de triazol que son accesibles a través de un intermedio de oxirano se describen, por ejemplo, en WO 2013/010862 (PCT/EP2012/063526), WO 2013/010894 (PCT/EP2012/063635), WO 2013/010885 (PCT/EP2012/063620), WO 2013/024076 (PCT/EP2012/065835), WO 2013/024075 (PCT/EP2012/065834), WO 2013/024082 (PCT/EP2012/065850), WO 2013/024077 (PCT/EP2012/065836), WO 2013/024081 (PCT/EP2012/065848), WO 2013/024080 (PCT/EP2012/065847), WO 2013/024083 (PCT/EP2012/065852) y EP 2559688 (EP 11177556.5), que están dirigidos a compuestos fungicidas específicamente sustituidos de 2-[2-halógeno-4-fenoxi-fenil]-1-[1,2,4]triazol-1-il-etanol. El documento WO 2013/007767 (PCT/EP2012/063626) está dirigido a compuestos fungicidas de 2-[2-halogenoalquilo-4-fenoxi-fenil]-1-[1,2,4]triazol-1-il-etanol sustituidos, que también se pueden sintetizar a través de un compuesto intermedio de oxirano respectivo. Un proceso común para la síntesis de oxiranos a partir de compuestos carbonílicos, tales como aldehídos y cetonas, es la reacción con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de una base (JACS 1965, 87, p 1353ff). Este reactivo es muy caro y no es adecuado a escalas industriales. Un reactivo alternativo es el metilsulfato de trimetilsulfonio que se puede obtener a partir de sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo (Heterocycles 8, 1977, pág. 397 y siguientes). Sin embargo, este reactivo (punto de fusión de 100 a 104°C) es muy higroscópico y difícil de manejar en forma sólida (Synth. Communications, 15, 1985, p. 753). Por ejemplo, una dosis exacta de dicho reactivo solo es posible bajo la exclusión de la humedad atmosférica. En J. Agric. Food Chem. 2009, 57, 4854-4860 ciertos derivados de 2-arilfenil-éter-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol se sintetizan a través de un oxirano.

G.-P. Yu et al. describen en J. Agric. Food Chem., 2009, 57, 4854-4860, la preparación de oxiranos mediante la reacción de un compuesto carbonilo con una sal de trimetilsulfonio en condiciones básicas. Para este propósito, en un primer enfoque sintético, se hace reaccionar una cetona con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de hidróxido de sodio usado como una solución acuosa al 20%. Esto resulta en el uso de cantidades bastante altas de agua. En un enfoque alternativo, se hacen reaccionar una cetona y metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de hidróxido de potasio. El hidróxido de potasio se utiliza como polvo y la reacción se lleva a cabo en éter etílico como disolvente y, por lo tanto, en ausencia de agua.

Synthetic Communications 15, 1985, p. 749 et seq. en general, describe la reacción del metil sulfato de trimetilsulfonio con aldehídos y cetonas utilizando una solución de NaOH al 50% en condiciones de transferencia de fase. Sin embargo, no con cualquier cetona o aldehído, se pueden lograr rendimientos satisfactorios, en particular, se hacen reaccionar los aldehídos que son más reactivos. Según este documento, se usa NaOH como base para la reacción y se usan altas cantidades de agua porque la base se agrega como solución acuosa al 50%. Además, en el proceso se utiliza un alto exceso de base y preferiblemente cloruro de metileno, lo cual no es adecuado para un proceso industrial también debido a problemas ambientales.

A.A. Afonkin et al. en Russian Journal of Organic Chemistry, vol. 44, no. 12, 2008, pp 1776 a 1779, está dirigido a la síntesis de algunos aril(heteroaril)oxiranos ricos en electrones en condiciones de transferencia de fase y homogéneas utilizando metilsulfato de trimetilsulfonio como reactivo. En esta referencia, se describe la reacción de los aldehídos que generalmente son más reactivos que las cetonas. El NaOH se utiliza como solución acuosa al 50%, es decir, están presentes altas cantidades de agua. El documento DE3733755 se dirige a un proceso para la preparación de 2-(4-clorofenil-etil)-2-tert-butil-oxirano a partir de la cetona respectiva usando metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de hidróxido de potasio, Sulfuro de dimetilo y agua. De acuerdo con este documento, la cantidad de agua presente en la reacción debe estar entre 1.0 y 1.5 mol por mol de cetona, de lo contrario los rendimientos no son lo suficientemente altos. Sin embargo, tales cantidades restringidas de agua no son favorables para un proceso industrial.

J. Forrester et al. dilucidan en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1995, 2289-2291 el mecanismo de la reacción de dimetilsulfóxido y sulfato de dimetilo y describe i.a. la conversión de 2,4-diclorofenil-pentan-1-ona en el correspondiente oxirano por reacción con metilsulfato de trimetilsulfonio formado previamente o formado in situ en presencia de hidróxido de potasio, diclorometano, tert-butanol y agua. La relación molar de agua a la cetona es de 1:1.

A.V. Kuzenkov describe en Chemistry of Heterocyclic compuestos 2003, 39(11), 1492-1495 la síntesis de varios 2-azolil-1-piridiletan-1-oles a través de la epoxidación de piridilcetonas con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de tert-butóxido de potasio en DMSO. No hay agua presente.

El documento EP-A-0113640 se refiere a la conversión de diclorofenilcetonas en los correspondientes oxiranos usando yoduro de trimetiloxosulfonio en presencia de hidruro de sodio como base en DMSO anhidro como disolvente. No hay agua presente.

5 B.D. Brandes et al. describen en *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8(23), 3927-3933 la síntesis de óxido de 3-cloroestireno enantiopuro. Un enfoque del óxido de estireno es la reacción del 3-clorobenzaldehído con el iluro de trimetilsulfonio. Específicamente, el 3-clorobenzaldehído se hace reaccionar con una solución acuosa de hidrogenosulfato de trimetilsulfonio en un sistema de transferencia de fase utilizando 100 ml de NaOH al 50%, cloruro de metileno y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase.

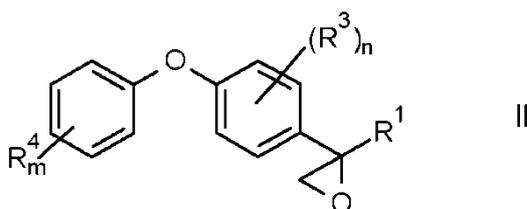
El documento WO 02/085891 se refiere a la síntesis de 3,4-dimetilfeniloxirano en condiciones de transferencia de fase a partir de 3,4-dimetilbenzaldehído y utilizando metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de agua, NaOH al 50%, cloruro de metileno y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase.

10 En consecuencia, los métodos conocidos de la literatura a veces no son adecuados para la síntesis eficiente de oxiranos sustituidos porque el rendimiento no es suficiente y/o las condiciones y parámetros de reacción tales como el contenido de agua y/o la proporción de los reactivos e ingredientes entre sí no son adecuados para una escalada a cantidades industrialmente relevantes. Entre otras cosas, debido a que algunos oxiranos son intermedios valiosos para la síntesis de compuestos de triazol con una actividad fungicida prometedor, existe una necesidad continua de procesos mejorados que hagan fácilmente disponibles tales compuestos intermedios y compuestos disponibles.

15 Un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de oxiranos que son intermedios valiosos para la preparación de compuestos fungicidas de triazol activos a partir de los respectivos compuestos que contienen grupos oxo.

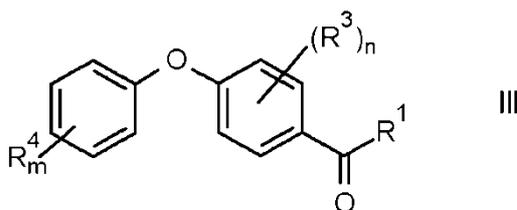
20 Se ha encontrado ahora sorprendentemente una síntesis altamente eficiente para la conversión de compuestos específicos que contienen grupos oxo en oxiranos que son útiles como intermedios en la síntesis de ciertos compuestos pesticidas de triazol.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos II.



que comprende la siguiente etapa:

(i) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula III



25

con metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula IV



30 en solución acuosa en presencia de KOH, en donde se usan más de 1.5 equivalentes, pero a lo sumo 4 equivalentes de agua en relación con un equivalente del compuesto III, en donde las variables R¹, R³, R⁴, n y m se definen como sigue:

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₄, fenil-C₂-C₄-alquenilo o fenil-C₂-C₄-alquinilo;

35 en donde las unidades estructurales alifáticas de R¹ no están más sustituidas o llevan uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

halógeno R^{12a}, OH, CN, nitro, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄;

en donde las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R¹ no están más sustituidas o llevan uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el número máximo de grupos R^{12b} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

R^{12b} halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄

5 R³ se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO₂, OH, SH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(cicloalquilo C₃-C₆), N(cicloalquilo C₃-C₆)₂, S(O)_p(alquilo C₁-C₄), C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₄)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₄)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)-(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂); en donde cada uno de R³ no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{3a};

en donde p es 0, 1 o 2,

y en donde

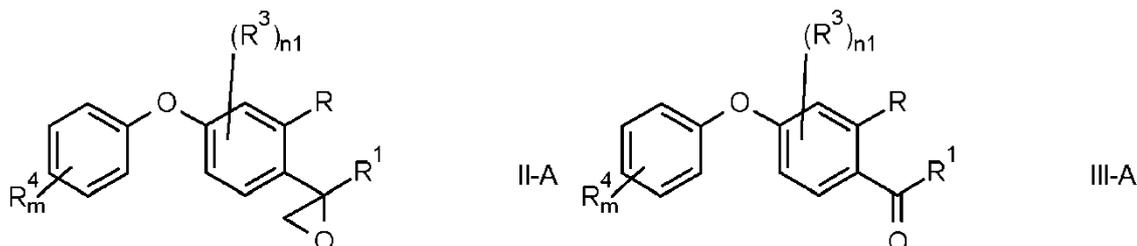
10 R^{3a} se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO₂, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R⁴ se selecciona independientemente de los sustituyentes como se define para R³, en donde dicho R⁴ no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{4a}, en donde cada R^{4a} se selecciona independientemente de los sustituyentes como se define para R^{3a};

15 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

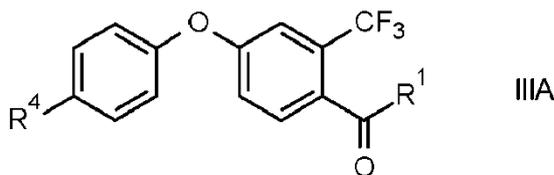
m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

Más específicamente, los compuestos II y III son los siguientes:



20 en donde R se selecciona entre halógeno y haloalquilo-(C₁-C₂), en particular Cl, Br, F o CF₃, más específicamente Cl o CF₃, y R¹, R³, R⁴ y m son como se definen y preferiblemente se definen aquí, y n1 es 0, 1, 2 o 3.

En una realización, los compuestos de fórmula III son de subfórmula IIIA



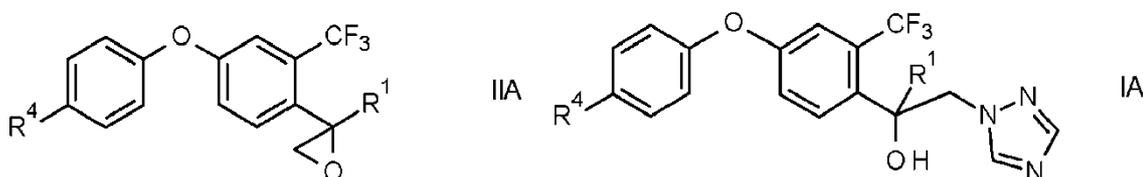
en donde R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ y R⁴ es F o Cl.

25 De acuerdo con una realización, R¹ es alquilo C₁-C₆, más específicamente alquilo C₁-C₄, en particular seleccionado de CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, CH(CH₃)₂, n-butilo, iso-butilo y tert-butilo, más particularmente seleccionado de CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂ y C(CH₃)₃. De acuerdo con una realización adicional, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo), C₄H₇ (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R¹ es C₃H₅ (ciclopropilo) o C₄H₇ (ciclobutilo).

R⁴ es F o Cl, en particular Cl.

30 En particular, R¹ se selecciona de CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo y R⁴ es Cl.

Esta realización se aplica a la fórmula II y I en consecuencia:



con los significados anteriores de R¹ y R⁴.

En la etapa del proceso (i) de acuerdo con la presente invención, un compuesto oxo de fórmula III se hace reaccionar con metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula IV.IV



5 en solución acuosa en presencia de KOH.

En el proceso de la invención, se usan más de 1.5 eq de agua por 4 eq de agua, más específicamente más de 1.5 eq a 3.5 eq de agua, incluso más particularmente más de 1.5 eq de agua por 2.5 eq de agua por mol de compuesto III. En particular, las relaciones de 1.6 a 3.8, más específicamente de 1.7 a 3.3 eq, más específicamente de 1.8 a 2.8 eq o 1.9 a 2.5 de agua por mol de compuesto III pueden ser favorables de acuerdo con la presente invención.

10 El reactivo IV se usa preferiblemente en una cantidad de 1.1 a 2.5, en particular de 1.2 a 2, más específicamente de 1.3 a 1.6 equivalentes de IV por 1 equivalente (mol) del compuesto III.

En general, el reactivo de fórmula IV se puede preparar a partir de sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo. De acuerdo con una realización de la invención, el reactivo IV se prepara in situ añadiendo sulfato de dimetilo a la mezcla de reacción que contiene sulfuro de dimetilo. El Sulfuro de dimetilo se utiliza generalmente en exceso.

15 De acuerdo con la presente invención, se prefiere usar como reactivo IV una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio III que contiene 33 a 37% en peso, preferiblemente 34 a 36% en peso, más específicamente 34 a 35.3% en peso, también más específicamente 34.3 a 35.9% en peso, de catión trimetilsulfonio.

Dichas soluciones acuosas estables de los reactivos son nuevas. Por lo tanto, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio III que contiene de 33 a 37% en peso, preferiblemente de 34 a 36% en peso, más específicamente de 34 a 35.3% en peso, también más específicamente de 34.3 a 35.9% en peso, de catión trimetilsulfonio.

20 En particular, la solución del reactivo IV de la invención contiene 33 a 37% en peso, preferiblemente 34 a 36% en peso, más específicamente 34 a 35.3% en peso, también más específicamente 34.3 a 35.9% en peso, de catión trimetilsulfonio. Por consiguiente, la cantidad de metilsulfato de trimetilsulfonio en el reactivo, medida como la suma del catión trimetilsulfonio y el anión metilsulfato, es de aproximadamente 80 a 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 83 a 88% en peso, más específicamente de 83 a 86% en peso. La cuantificación puede realizarse, por ejemplo, por medio de espectroscopía de RMN cuantitativa.

30 La viscosidad de la solución de reactivo acuoso IV de la invención es comparativamente baja. Las soluciones de la invención son estables a temperatura ambiente, en particular a 25°C, y pueden almacenarse durante más tiempo. En particular, la solución de reactivo de la invención no se cristaliza durante el almacenamiento durante un tiempo más prolongado, como varias semanas, por ejemplo, hasta 12 semanas, a temperaturas de 10 a 25°C.

El reactivo se puede preparar añadiendo sulfato de dimetilo a agua y sulfuro de dimetilo. El Sulfuro de dimetilo se usa normalmente en exceso, generalmente de 2 a 8, más preferiblemente de 4 a 6, más específicamente de 4.5 a 5.5, equivalentes.

35 En la preparación de la solución acuosa del reactivo IV de acuerdo con la invención, se usa agua preferiblemente de 1.3 a 2.2 eq, más preferiblemente de 1.45 a 2.0 eq, en relación con el sulfato de dimetilo.

Preferiblemente, la temperatura de la mezcla de reacción cuando se añade el sulfato de dimetilo es la temperatura ambiente, en particular de 25°C a 40°C.

El reactivo acuoso se separa como la fase inferior y puede usarse adicionalmente como tal.

40 Siguiendo el estado de la técnica, no fue posible proporcionar soluciones acuosas estables de reactivo IV que se puedan usar en el proceso para la síntesis de oxiranos a partir de compuestos que contienen grupos oxo. Se ha encontrado ahora sorprendentemente en el marco de la presente invención que puede proporcionarse una solución acuosa estable de reactivo IV si se mantienen rangos específicos de agua como se definió anteriormente en relación con el sulfato de dimetilo.

45 Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el uso general de la solución acuosa de la invención de metilsulfato de trimetilsulfonio IV para la síntesis de un oxirano a partir del respectivo compuesto oxo, más específicamente un compuesto II a partir de un compuesto III como se define aquí.

50 El uso de la solución acuosa de la invención del reactivo IV ha demostrado ser muy eficiente también para condiciones de reacción elevadas, ya que es estable y ya que contiene una cantidad definida de reactivo, de modo que el reactivo IV se pueda dosificar con facilidad y precisión a la mezcla de reacción.

Por lo tanto, es una realización preferida, si en la etapa (i) del proceso de la invención, el reactivo IV se agrega como una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio III que contiene 33 a 37% en peso, preferiblemente 34 a 36% en peso, más específicamente 34 a 35.3% en peso, también más específicamente 34.3 a 35.9% en peso de catión trimetilsulfonio o cualquier realización preferida del mismo definida en el presente documento.

5 La base usada en la etapa (i) de acuerdo con la invención es KOH. En una realización preferida, el KOH se usa en forma sólida, preferiblemente como gránulos sólidos, copos, micronódulos y/o polvo. Se prefiere si se usan al menos 3 equivalentes de base, preferiblemente al menos 3.2 eq, más específicamente al menos 3.4 eq por 1 equivalente de compuesto III. Puede preferirse si la cantidad de base es de 3 a 6 eq, más específicamente de 3 a 5 eq por mol de compuesto III.

10 La base, en particular KOH sólido, se usa de manera que se mantiene el rango de la invención de agua presente en la reacción. Luego, parte de la base se disuelve en la solución de reacción y otra parte todavía está presente en forma sólida durante la reacción.

De acuerdo con una realización del procedimiento de la invención, también se usa sulfuro de dimetilo como disolvente en la etapa (i). De acuerdo con una realización adicional, se usa un disolvente adicional. En particular, es adecuado un disolvente orgánico aprótico, tal como, por ejemplo, dietiléter, metil-tert-butiléter, clorobenceno, xileno o tolueno.

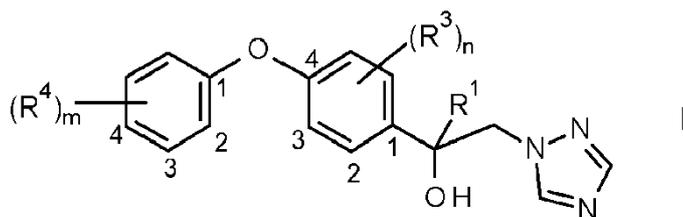
15 La temperatura de reacción en la etapa (i) se mantiene preferiblemente a un máximo de 50°C, en particular a un máximo de 45, más preferiblemente a un máximo de 40°C. En general, también se prefiere tener una temperatura de reacción de al menos 20°C, en particular al menos temperatura ambiente, en particular al menos 25°C. En una realización adicional, la temperatura es de al menos 30°C. Puede ser preferible si la temperatura es de al menos 35°C.

20 Mediante el procedimiento de la invención, los oxiranos de fórmula II se pueden preparar con altos rendimientos. Preferiblemente, los rendimientos son al menos 60%, más preferiblemente 70%, incluso más preferidos al menos 75%, incluso más preferidos al menos 80%.

El orden de adición de los reactivos a la mezcla de reacción es variable. En una realización, la base se agrega a la solución del compuesto III y primero el solvente y luego se agrega el reactivo IV. De acuerdo con otra realización, el reactivo IV se agrega primero a la solución del compuesto III y luego se agrega la base. De acuerdo con una realización adicional, una solución de compuesto III y el reactivo IV se agregan simultáneamente a la base. En la última realización, la base se suspende preferiblemente en suficiente disolvente y se agita durante la adición de los reactivos.

El oxirano obtenido de acuerdo con el proceso de la invención (etapa (i)) se puede convertir adicionalmente en un triazol de fórmula I. Por consiguiente, de acuerdo con una realización adicional de la invención, el proceso comprende además la siguiente etapa:

(ii) hacer reaccionar el oxirano de fórmula II resultante de la etapa (i) con 1H-1,2,4-triazol y una base inorgánica, dando como resultado compuestos de fórmula I,



En la etapa (ii), el oxirano se hace reaccionar con 1H-1,2,4-triazol y una base inorgánica.

35 La base inorgánica utilizada en la etapa (ii) se selecciona preferiblemente de NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃, más específicamente de NaOH y KOH. De acuerdo con una realización, se usa NaOH. De acuerdo con una realización adicional, se usa KOH.

De acuerdo con una realización específica, se usa la sal sódica de 1H-1,2,4-triazol como base, en donde dicha sal sódica se prepara utilizando triazol y una base preferiblemente seleccionada de NaOH, NaH y Na-alcoholatos. Véase también DE 3042302.

40 La cantidad de base utilizada en la etapa (ii) es preferiblemente igual o menor que 1 eq, en particular menor que 1 eq, más preferiblemente igual o menor que 0.8 eq, aún más preferiblemente igual o menor que 0.6 equivalentes por 1 equivalente de compuesto II. También se prefieren cantidades de base iguales o inferiores a 0.4 equivalentes, en particular iguales o inferiores a 0.2 equivalentes, específicamente iguales o inferiores a 0.1 eq por 1 equivalente de compuesto II. Preferiblemente, se usan al menos 0.1 eq, más preferiblemente al menos 0.2 equivalentes, en particular al menos 0.3, más específicamente al menos 0.4 eq base por 1 equivalente de compuesto II.

Tabla S1:

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-1	Cl	CF ₃	H
S1-2	Cl	CF ₃	CH ₃
S1-3	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃
S1-4	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-5	Cl	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
S1-6	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₃
S1-7	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
S1-8	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S1-9	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-10	Cl	CF ₃	CF ₃
S1-11	Cl	CF ₃	CHF ₂
S1-12	Cl	CF ₃	CH ₂ F
S1-13	Cl	CF ₃	CHCl ₂
S1-14	Cl	CF ₃	CH ₂ Cl
S1-15	Cl	CF ₃	CH ₂ OH
S1-16	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
S1-17	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-18	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
S1-19	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃)OH
S1-20	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-21	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN
S1-22	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CN
S1-23	Cl	CF ₃	CH ₂ CN
S1-24	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CN
S1-25	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN,
S1-26	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CN
S1-27	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CN
S1-28	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-29	Cl	CF ₃	CH ₂ OCH ₃
S1-30	Cl	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-31	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)OCH ₃
S1-32	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
S1-33	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-34	Cl	CF ₃	CH ₂ OCF ₃
S1-35	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
S1-36	Cl	CF ₃	CH ₂ OCCL ₃
S1-37	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
S1-38	Cl	CF ₃	CH=CH ₂
S1-39	Cl	CF ₃	CH ₂ CH=CH ₂
S1-40	Cl	CF ₃	CH ₂ CH=CHCH ₃
S1-41	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
S1-42	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
S1-43	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-44	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₃
S1-45	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=CH ₂
S1-46	Cl	CF ₃	CH=C(CH ₃) ₂
S1-47	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-48	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
S1-49	Cl	CF ₃	C(Cl)=CH ₂
S1-50	Cl	CF ₃	C(H)=CHCl
S1-51	Cl	CF ₃	C(Cl)=CHCl
S1-52	Cl	CF ₃	CH=CCl ₂
S1-53	Cl	CF ₃	C(Cl)=CCl ₂
S1-54	Cl	CF ₃	C(H)=CH(F)
S1-55	Cl	CF ₃	C(H)=CF ₂
S1-56	Cl	CF ₃	C(F)=CF ₂

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-57	Cl	CF ₃	C(F)=CHF
S1-58	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OH
S1-59	Cl	CF ₃	CH=CHOCH ₃
S1-60	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCH ₃
S1-61	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCF ₃
S1-62	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCCl ₃
S1-63	Cl	CF ₃	CH=CH(C ₃ H ₅)
S1-64	Cl	CF ₃	CH=CH(C ₄ H ₇)
S1-65	Cl	CF ₃	CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-66	Cl	CF ₃	CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
S1-67	Cl	CF ₃	CH=CH(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-68	Cl	CF ₃	CH=CH(1-F-C ₄ H ₆)
S1-69	Cl	CF ₃	C≡CH
S1-70	Cl	CF ₃	C≡CCH ₃
S1-71	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₃
S1-72	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CH
S1-73	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃
S1-74	Cl	CF ₃	C≡CCH(CH ₃) ₂
S1-75	Cl	CF ₃	C≡CC(CH ₃) ₃
S1-76	Cl	CF ₃	C≡C(C ₃ H ₅)
S1-77	Cl	CF ₃	C≡C(C ₄ H ₇)
S1-78	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-79	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-80	Cl	CF ₃	C≡CCl
S1-81	Cl	CF ₃	C≡CBr
S1-82	Cl	CF ₃	C≡C-I
S1-83	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCl
S1-84	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CBr
S1-85	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡C-I
S1-86	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCH ₃
S1-87	Cl	CF ₃	C≡CCH(OH)CH ₃
S1-88	Cl	CF ₃	C≡CCH(OCH ₃)CH ₃
S1-89	Cl	CF ₃	C≡COCH ₃
S1-90	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡COCH ₃
S1-91	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCCl ₃
S1-92	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCF ₃
S1-93	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ (C ₃ H ₅)

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-94	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ (C ₄ H ₇)
S1-95	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-96	Cl	CF ₃	C≡C(1-F-C ₃ H ₄)
S1-97	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-98	Cl	CF ₃	C≡C(1-F-C ₄ H ₆)
S1-99	Cl	CF ₃	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)
S1-100	Cl	CF ₃	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)
S1-101	Cl	CF ₃	C ₅ H ₉ (ciclopentilo)
S1-102	Cl	CF ₃	ciclohexilo
S1-103	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ (CH(CH ₃)- ciclopropilo)
S1-104	Cl	CF ₃	CH ₂ -C ₃ H ₅ (CH ₂ - ciclopropilo)
S1-105	Cl	CF ₃	1-(Cl)-ciclopropilo
S1-106	Cl	CF ₃	1-(F)-ciclopropilo
S1-107	Cl	CF ₃	1-(CH ₃)-ciclopropilo
S1-108	Cl	CF ₃	1-(CN)-ciclopropilo
S1-109	Cl	CF ₃	2-(Cl)- ciclopropilo
S1-110	Cl	CF ₃	2-(F)- ciclopropilo
S1-111	Cl	CF ₃	1-(Cl)- ciclobutilo
S1-112	Cl	CF ₃	1-(F)- ciclobutilo
S1-113	Cl	CF ₃	2-(Cl)- ciclobutilo
S1-114	Cl	CF ₃	3-(Cl)- ciclobutilo
S1-115	Cl	CF ₃	2-(F)- ciclobutilo
S1-116	Cl	CF ₃	3-(F)- ciclobutilo
S1-117	Cl	CF ₃	3,3-Cl ₂ - ciclobutilo
S1-118	Cl	CF ₃	3,3-F ₂ - ciclobutilo
S1-119	Cl	CF ₃	2-(CH ₃)- ciclopropilo
S1-120	Cl	CF ₃	1-(CH ₃)- ciclobutilo
S1-121	Cl	Cl	2-(CH ₃)- ciclobutilo
S1-122	Cl	Cl	3-(CH ₃)- ciclobutilo
S1-123	Cl	Cl	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo
S1-124	Cl	Cl	2-(CN)-ciclopropilo
S1-125	Cl	Cl	1-ciclopropil- ciclopropilo
S1-126	Cl	Cl	2-ciclopropil- ciclopropilo

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-127	Cl	Cl	CH(CH ₃) (ciclobutilo)
S1-128	Cl	Cl	CH ₂ - (ciclobutilo)
S1-129	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (ciclopropilo)
S1-130	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (ciclobutilo)
S1-131	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl- ciclopropilo)
S1-132	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F- ciclopropilo)
S1-133	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl- ciclobutilo)
S1-134	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F-ciclobutilo)
S1-135	Cl	Cl	CHCH ₃ -(1-Cl- ciclopropilo)
S1-136	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ -(1-F- ciclopropilo)
S1-137	Cl	Cl	C ₆ H ₅
S1-138	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄
S1-139	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-140	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-141	Cl	Cl	4-F-C ₆ H ₄
S1-142	Cl	Cl	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
S1-143	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
S1-144	Cl	Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-145	Cl	Cl	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-146	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-147	Cl	Cl	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-148	Cl	Cl	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-149	Cl	Cl	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-150	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-151	Cl	Cl	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-152	Cl	Cl	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
S1-153	Cl	Cl	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
S1-154	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅
S1-155	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
S1-156	Cl	Cl	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
S1-157	Cl	Cl	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
S1-158	Cl	Cl	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
S1-159	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-160	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃
S1-161	Cl	Cl	H
S1-162	Cl	Cl	CH ₃
S1-163	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
S1-164	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-165	Cl	Cl	CH(CH ₃) ₂
S1-166	Cl	Cl	C(CH ₃) ₃
S1-167	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
S1-168	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S1-169	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-170	Cl	Cl	CF ₃
S1-171	Cl	Cl	CHF ₂
S1-172	Cl	Cl	CH ₂ F
S1-173	Cl	Cl	CHCl ₂
S1-174	Cl	Cl	CH ₂ Cl
S1-175	Cl	Cl	CH ₂ OH
S1-176	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
S1-177	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-178	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ OH
S1-179	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)OH
S1-180	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-181	Cl	Cl	CH(CH ₃)CN
S1-182	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CN
S1-183	Cl	Cl	CH ₂ CN
S1-184	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CN
S1-185	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN,
S1-186	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ CN
S1-187	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)CN
S1-188	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
S1-189	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃
S1-190	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-191	Cl	Cl	CH(CH ₃)OCH ₃
S1-192	Cl	Cl	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
S1-193	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-194	Cl	Cl	CH ₂ OCF ₃
S1-195	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
S1-196	Cl	Cl	CH ₂ OCCl ₃

I ⁿ No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-197	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
S1-198	Cl	Cl	CH=CH ₂
S1-199	Cl	Cl	CH ₂ CH=CH ₂
S1-200	Cl	Cl	CH ₂ CH=CHCH ₃
S1-201	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
S1-202	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
S1-203	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-204	Cl	Cl	CH=CHCH ₃
S1-205	Cl	Cl	C(CH ₃)=CH ₂
S1-206	Cl	Cl	CH=C(CH ₃) ₂
S1-207	Cl	Cl	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-208	Cl	Cl	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
S1-209	Cl	Cl	C(Cl)=CH ₂
S1-210	Cl	Cl	C(H)=CHCl
S1-211	Cl	Cl	C(Cl)=CHCl
S1-212	Cl	Cl	CH=CCl ₂
S1-213	Cl	Cl	C(Cl)=CCl ₂
S1-214	Cl	Cl	C(H)=CH(F)
S1-215	Cl	Cl	C(H)=CF ₂
S1-216	Cl	Cl	C(F)=CF ₂
S1-217	Cl	Cl	C(F)=CHF
S1-218	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OH
S1-219	Cl	Cl	CH=CHOCH ₃
S1-220	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCH ₃
S1-221	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCF ₃
S1-222	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCCl ₃
S1-223	Cl	Cl	CH=CH(C ₃ H ₅)
S1-224	Cl	Cl	CH=CH(C ₄ H ₇)
S1-225	Cl	Cl	CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-226	Cl	Cl	CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
S1-227	Cl	Cl	CH=CH(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-228	Cl	Cl	CH=CH(1-F-C ₄ H ₆)
S1-229	Cl	Cl	C≡CH
S1-230	Cl	Cl	C≡CCH ₃
S1-231	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCH ₃
S1-232	Cl	Cl	CH ₂ C≡CH
S1-233	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃

I ⁿ No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-234	Cl	Cl	C≡CCH(CH ₃) ₂
S1-235	Cl	Cl	C≡CC(CH ₃) ₃
S1-236	Cl	Cl	C≡C(C ₃ H ₅)
S1-237	Cl	Cl	C≡C(C ₄ H ₇)
S1-238	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-239	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-240	Cl	Cl	C≡CCl
S1-241	Cl	Cl	C≡CBr
S1-242	Cl	Cl	C≡C-I
S1-243	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCl
S1-244	Cl	Cl	CH ₂ C≡CBr
S1-245	Cl	Cl	CH ₂ C≡C-I
S1-246	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCH ₃
S1-247	Cl	Cl	C≡CCH(OH)CH ₃
S1-248	Cl	Cl	C≡CCH(OCH ₃)CH ₃
S1-249	Cl	Cl	C≡COCH ₃
S1-250	Cl	Cl	CH ₂ C≡COCH ₃
S1-251	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCCL ₃
S1-252	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCF ₃
S1-253	Cl	Cl	C≡CCH ₂ (C ₃ H ₅)
S1-254	Cl	Cl	C≡CCH ₂ (C ₄ H ₇)
S1-255	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-256	Cl	Cl	C≡C(1-F-C ₃ H ₄)
S1-257	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-258	Cl	Cl	C≡C(1-F-C ₄ H ₆)
S1-259	Cl	Cl	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)
S1-260	Cl	Cl	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)
S1-261	Cl	Cl	C ₅ H ₉ (ciclopentilo)
S1-262	Cl	Cl	cyclohexyl
S1-263	Cl	Cl	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ (CH(CH ₃)- ciclopropilo)
S1-264	Cl	Cl	CH ₂ -C ₃ H ₅ (CH ₂ - ciclopropilo)
S1-265	Cl	Cl	1-(Cl)- ciclopropilo
S1-266	Cl	Cl	1-(F)- ciclopropilo
S1-267	Cl	Cl	1-(CH ₃)- ciclopropilo
S1-268	Cl	Cl	1-(CN)- ciclopropilo

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-269	Cl	Cl	2-(Cl)-ciclopropilo
S1-270	Cl	Cl	2-(F)-ciclopropilo
S1-271	Cl	Cl	1-(Cl)-ciclobutilo
S1-272	Cl	Cl	1-(F)-ciclobutilo
S1-273	Cl	Cl	2-(Cl)-ciclobutilo
S1-274	Cl	Cl	3-(Cl)-ciclobutilo
S1-275	Cl	Cl	2-(F)-ciclobutilo
S1-276	Cl	Cl	3-(F)-ciclobutilo
S1-277	Cl	Cl	3,3-Cl ₂ -ciclobutilo
S1-278	Cl	Cl	3,3-F ₂ -ciclobutilo
S1-279	Cl	Cl	2-(CH ₃)-ciclopropilo
S1-280	Cl	Cl	1-(CH ₃)-ciclobutilo
S1-281	Cl	Cl	2-(CH ₃)-ciclobutilo
S1-282	Cl	Cl	3-(CH ₃)-ciclobutilo
S1-283	Cl	Cl	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo
S1-284	Cl	Cl	2-(CN)-ciclopropilo
S1-285	Cl	Cl	1-ciclopropil-ciclopropilo
S1-286	Cl	Cl	2-ciclopropil-ciclopropilo
S1-287	Cl	Cl	CH(CH ₃)(ciclobutilo)
S1-288	Cl	Cl	CH ₂ -(ciclobutilo)
S1-289	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ -(ciclopropilo)
S1-290	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ -(ciclobutilo)
S1-291	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl-ciclopropilo)
S1-292	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F-ciclopropilo)
S1-293	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl-ciclobutilo)

I ^o No.	R ⁴	R ³	R ¹
S1-294	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F-ciclobutilo)
S1-295	Cl	Cl	CHCH ₃ -(1-Cl-ciclopropilo)
S1-296	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ -(1-F-ciclopropilo)
S1-297	Cl	Cl	C ₆ H ₅
S1-298	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄
S1-299	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-300	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-301	Cl	Cl	4-F-C ₆ H ₄
S1-302	Cl	Cl	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
S1-303	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
S1-304	Cl	Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-305	Cl	Cl	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-306	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-307	Cl	Cl	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-308	Cl	Cl	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-309	Cl	Cl	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-310	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-311	Cl	Cl	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-312	Cl	Cl	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
S1-313	Cl	Cl	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
S1-314	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅
S1-315	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
S1-316	Cl	Cl	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
S1-317	Cl	Cl	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
S1-318	Cl	Cl	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
S1-319	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃
S1-320	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃

Según las condiciones de reacción de la invención, es posible reducir la cantidad de I^o a favor del producto I deseado. Por consiguiente, según el proceso de la invención, es posible mejorar altamente el rendimiento del triazol I en comparación con los procesos comunes de la técnica anterior.

- 5 Además, se ha encontrado que si el producto de reacción I resultante de la etapa (ii) se cristaliza como se describe de acuerdo con la invención, el producto se puede obtener con altos rendimientos y pureza.

En consecuencia, de acuerdo con una realización preferida de la invención, los compuestos I que resultan de la etapa (ii) se cristalizan en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, un alcohol alifático, acetonitrilo, acetato de etilo y/o ciclohexano, en particular tolueno y/o un alcohol alifático.

En particular, el alcohol alifático se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o cualquier mezcla de los mismos. En particular, el alcohol alifático se selecciona de metanol y etanol.

5 En general, para la etapa de cristalización, el disolvente, en particular la dimetilformida como se describe anteriormente, primero se evapora en gran parte, preferiblemente a presión reducida. Preferiblemente, se elimina al menos el 55% del disolvente, más preferiblemente al menos el 60% del disolvente, más específicamente al menos el 70% del disolvente. Específicamente, se puede preferir, si se elimina al menos el 80%, más específicamente al menos el 90% del solvente, tal como DMF. El solvente se puede reciclar para usar nuevamente en la etapa del proceso (ii), si es necesario después de que se haya rectificado aún más antes.

10 Luego, se agregan agua y el respectivo solvente adecuado, como un éter, por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, metil-tert-butiléter (MTBE), cloruro de metileno y/o tolueno, en particular tolueno. También el acetato de etilo puede ser apropiado como disolvente. El producto I se obtiene luego preferiblemente por cristalización directamente a partir del concentrado, por ejemplo, mezcla de reacción de tolueno. También preferido y adecuado de acuerdo con la invención es el cambio de disolvente a, por ejemplo, metanol o etanol (ver arriba) para la cristalización de los productos.

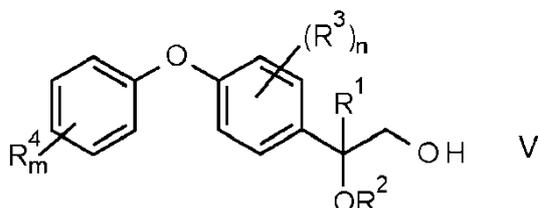
De acuerdo con una realización, se añaden cristales semilla para la etapa de cristalización.

15 Usando la etapa de cristalización de la invención de acuerdo con el procedimiento de la invención, en particular cuando se llevan a cabo las etapas del proceso (ii), la formación del triazol simétrico I" no deseado puede reducirse a igual o inferior al 10%, más preferiblemente igual o menos del 8%, incluso más preferiblemente igual o menos del 5%, aún más preferiblemente igual o menos del 2%.

20 Preferiblemente, la relación del compuesto aislado I a I" es al menos 20:1, más preferiblemente al menos 30:1, incluso más preferiblemente 50:1, más específicamente 70:1. En particular, la relación del compuesto I a I" es al menos 30:1.

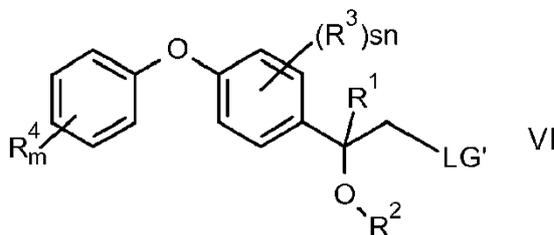
Siguiendo el proceso de la invención que comprende la etapa (i), también pueden llevarse a cabo métodos comunes para hacer reaccionar adicionalmente los oxiranos II con los productos finales I.

Por ejemplo, el anillo epóxido de los compuestos II se puede escindir por reacción con alcoholes R²OH, preferiblemente en condiciones ácidas para dar como resultado los compuestos V:

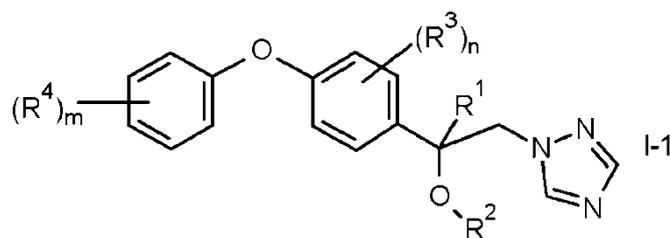


A continuación, los compuestos V resultantes se hacen reaccionar con agentes halogenantes o agentes sulfonantes tales como PBr₃, PCl₃, cloruro de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de tionilo, para obtener compuestos VI en donde LG' es un grupo saliente nucleófilo reemplazable tal como halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferiblemente cloro, bromo o yodo, particularmente preferiblemente bromo o alquilsulfonilo. Luego, los compuestos VI se hacen reaccionar con 1H-1,2,4-triazol para obtener los compuestos I conocidos en la técnica y/o descritos anteriormente:

30



Para obtener compuestos de fórmula I, en donde el grupo alcohol se deriva en un grupo éter para dar como resultado compuestos de fórmula 1-1,



en donde las variables R^1 , R^3 , R^4 , n y m están definidas y preferiblemente se definen aquí, y en donde

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4 , fenil- C_2-C_4 -alqueno o fenil- C_2-C_4 -alquinilo;

5 en donde las unidades estructurales alifáticas de R^2 no están más sustituidas o llevan uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

halógeno R^{12a} , OH, CN, nitro, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4 ;

10 en donde las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R^2 no están más sustituidas o llevan uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el número máximo de grupos R^{12b} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

halógeno R^{12b} , OH, CN, nitro, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halogenalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4 ;

Se puede realizar la siguiente etapa:

15 (iii) derivar el compuesto de fórmula I de la etapa (i) en condiciones básicas con R^2 -LG, en donde LG es un grupo saliente nucleófilo reemplazable;

LG representa un grupo saliente nucleófilo reemplazable tal como halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferiblemente cloro, bromo o yodo, particularmente preferiblemente bromo. Preferiblemente, se usa una base en la etapa (iii) tal como, por ejemplo, NaH.

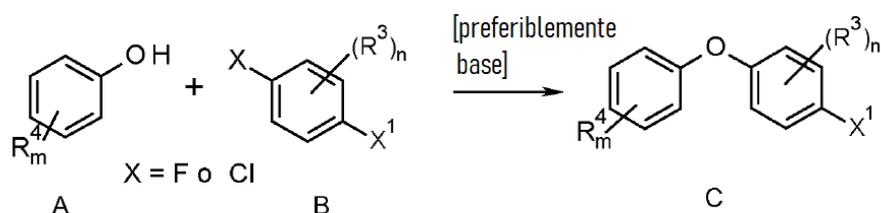
20 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres, en particular éteres cíclicos. Los posibles disolventes son, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), dietil éter, TBME (tert-butil metil éter), CPME (ciclopentil metil éter), DME (1,2-dimetoxietano) y 1,4-dioxano. Otros disolventes que pueden ser adecuados son, por ejemplo, diisopropil éter, di-n-butil éter y/o diglima. A menudo, el uso de THF o 2-metil-THF es particularmente adecuado. Además, también puede ser adecuado usar combinaciones de dos o más solventes diferentes, como, por

25 ejemplo, cualquier combinación de los solventes enumerados anteriormente o cualquiera de los éteres listados con hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano o hidrocarburos aromáticos como tolueno o xilenos.

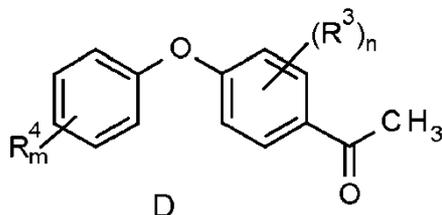
El experto en la materia está familiarizado con la reacción en la etapa (iii) y puede variar las condiciones de reacción de manera análoga a las síntesis conocidas.

30 Los compuestos III que contienen grupos oxo de partida para los procesos de la invención se pueden sintetizar como se describe en la bibliografía mencionada anteriormente y en las solicitudes de patente. En general, el experto en la materia puede obtenerlos por diversas vías en analogía con los procedimientos conocidos de la técnica anterior (véase J.Agric. Food Chem. (2009) 57, 4854-4860; EP 0 275 955 A1; DE 40 03 180 A1; EP 0 113 640 A2; EP 0 126 430 A2). A continuación, se dan las rutas de síntesis para la obtención de los precursores.

35 En un primer proceso, por ejemplo, los fenoles A se hacen reaccionar, en una primera etapa, con derivados B, en donde X^1 representa I o Br, en particular Br (=derivados bromo III), preferiblemente en presencia de una base para dar lugar a los compuestos C.



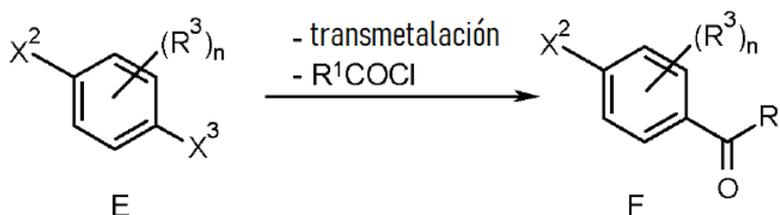
A continuación, los compuestos C resultantes, en particular X¹ es Br, se transforman luego en reactivos de Grignard mediante la reacción con reactivos de transmetalación tales como haluros de isopropilmagnesio y luego se hacen reaccionar con cloruro de acetilo, preferiblemente en condiciones anhidras y preferiblemente en presencia de un catalizador tales como CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl y mezclas de los mismos, para obtener acetofenonas D.



5

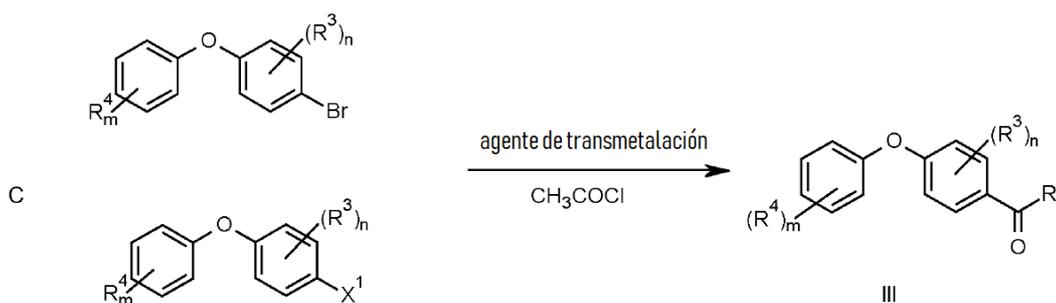
En un segundo proceso la obtención de los precursores es como sigue: En una primera etapa, un derivado de halo E, en donde X² es halógeno, en particular F, y X³ es halógeno, en particular Br, se hace reaccionar con un agente de transmetalación tal como por ejemplo bromuro de isopropilmagnesio seguido de un agente de cloruro de acilo R¹COCl (por ejemplo, cloruro de acetilo) preferiblemente en condiciones anhidras y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl y mezclas de los mismos, para obtener cetonas F.

10

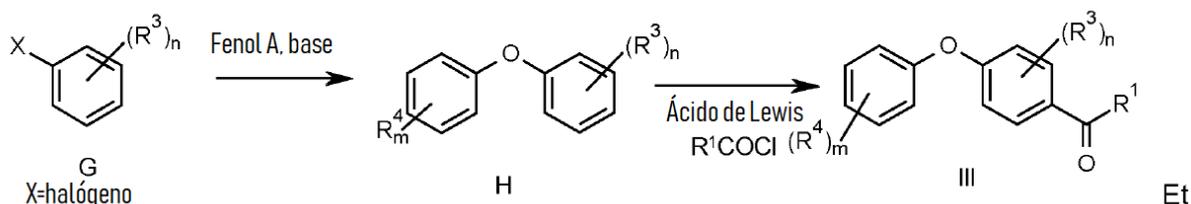


A continuación, las cetonas F se hacen reaccionar con fenoles A, preferiblemente en presencia de una base para obtener los compuestos III, en donde R¹ es como se define y se define preferiblemente, respectivamente, en el presente documento.

15 Los compuestos III también pueden obtenerse en analogía con el primer proceso descrito para los compuestos D (condiciones preferidas para la etapa del proceso, véase más arriba). Esto se ilustra a continuación:



Alternativamente, los compuestos III se pueden sintetizar a través de una acilación de Friedel Crafts de la siguiente manera:



20

donde H puede sintetizarse mediante la sustitución nucleófila del grupo X en el compuesto G (Angewandte Chemie, International Edition, 45(35), 5803-5807; 2006, US 20070088015 A1, Journal of the American Chemical Society,

134(17), 7384 7391; 2012). Luego, una adición catalizada con ácido de Lewis de un haluro de ácido, conducirá preferiblemente a los compuestos III (Journal of Chemical Research, Synopses, (8), 245; 1992, WO2010096777 A1).

Si los compuestos individuales no pueden obtenerse directamente por las rutas descritas anteriormente, pueden prepararse por derivación de otros compuestos.

- 5 En caso de que el tratamiento de la mezcla de reacción en cualquiera de las etapas de reacción del proceso de la invención o de los otros procesos descritos sea adecuado, puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos de manera general por el experto en la materia. Normalmente, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como tolueno y xilenos) y el residuo, si es apropiado, se purifica por recristalización y/o cromatografía.
- 10 En las definiciones de las variables proporcionadas en este documento, se utilizan términos colectivos que son generalmente representativos de los sustituyentes en cuestión. El término "C_n-C_m" indica el número de átomos de carbono posibles en cada caso en el sustituyente o unidad estructural sustituyente en cuestión.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 15 El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Del mismo modo, el término "alquilo C₂-C₄" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono, tal como etilo, propil(n-propilo), 1-metiletilo(iso-propilo), butilo, 1-metilpropil(sec-butilo), 2-metilpropil(iso-butilo), 1,1-dimeteletilo(tert-butilo).
- 20

- El término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o 6 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente. Ejemplos son grupos "haloalquilo C₁-C₂" tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloro-fluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-bromoetilo, 1-fluoretilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo o pentafluoroetilo.
- 25

- El término "alqueno C₂-C₆" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición. Ejemplos son grupos "alqueno C₂-C₄", tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenil(alilo), 1-metilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo.
- 30

- El término "alquino C₂-C₆" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple. Ejemplos son grupos alquino C₂-C₄, tales como etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inil(propargilo), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo.
- 35

- El término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a radicales hidrocarbonados saturados monocíclicos que tienen 3 a 8 miembros de anillo de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término "cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄" se refiere a un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono (como se define anteriormente), en donde un átomo de hidrógeno del radical alquilo es reemplazado por un radical cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono (como se define arriba).

- 40 El término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está unido a través de un oxígeno, en cualquier posición en el grupo alquilo. Ejemplos son grupos "alcoxi C₁-C₄", tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimeteletoxi.

- El término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical alcoxi C₁-C₆ como se definió anteriormente, en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente. Algunos ejemplos son grupos "haloalcoxi-C₁-C₄", como OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, cloro-fluorometoxi, dicloro-fluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoro-etoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tri-cloroetoxi, OC₂F₅, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, 1-clorometil-2-cloroetoxi, 1-bromometil-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi o nonafluorobutoxi.
- 50

- El término "fenil-alquilo C₁-C₆" se refiere a alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se definió anteriormente), en donde un átomo de hidrógeno del radical alquilo es reemplazado por un radical fenilo. Del mismo modo, los términos "fenil-C₂-C₆-alqueno" y "fenil-C₂-C₆-alquino" se refieren a alqueno y alquino, respectivamente, en donde un átomo de hidrógeno de los radicales mencionados es reemplazado por un radical fenilo.
- 55

Los significados y los significados preferidos descritos a continuación para las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y m se aplican a los compuestos y los precursores de los compuestos I y productos secundarios en el proceso de la invención detallado anterior.

5 R^1 de acuerdo con la presente invención es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenilo- C_1-C_4 -alquilo, fenil- C_2-C_4 -alqueno o fenil- C_2-C_4 -alquino, en donde las unidades estructurales alifáticas de R^1 pueden llevar uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que independientemente de uno otros se seleccionan entre halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4 ; y en donde las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R^1 pueden llevar uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el número máximo de grupos R^{12b} idénticos o diferentes, que independientemente entre sí se seleccionan de halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4 .

De acuerdo con una realización, R^1 es H.

15 De acuerdo con una realización adicional de la invención, R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_4 , fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4 , fenil-alqueno C_2-C_4 y fenil-alquino C_2-C_4 , en donde los R^1 no están sustituidos en cada caso o están sustituidos por R^{12a} y/o R^{12b} como se define y se define preferiblemente en este documento. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

20 De acuerdo con una realización particular, R^1 es alquilo C_1-C_6 , en particular alquilo C_1-C_4 , tal como CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$ o $C(CH_3)_3$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^1 es alquilo C_1-C_6 , en particular alquilo C_1-C_4 , que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 , en particular haloalquilo C_1-C_4 , más particularmente haloalquilo C_1-C_2 tal como CF_3 o CHF_2 . De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R^1 es alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , tal como CH_2-OCH_3 . Otras realizaciones específicas de la misma se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

25 De acuerdo con otra realización más, R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , en particular cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 . Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , en particular cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 , que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el máximo posible número de grupos R^{12a} idénticos o diferentes en el resto alquilo y/o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco o hasta el número máximo posible de grupos R^{12b} idénticos o diferentes en el resto cicloalquilo. R^{12a} y R^{12b} son en cada caso como se definen y preferiblemente se definen aquí. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

30 De acuerdo con otra realización, R^1 es alqueno C_2-C_6 , en particular alqueno C_2-C_4 , tal como $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CHCH_3$ o $C(CH_3)=CH_2$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^1 es alqueno C_2-C_6 , en particular alqueno C_2-C_4 , que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R^1 es haloalqueno C_2-C_6 , en particular haloalqueno C_2-C_4 . De acuerdo con otra realización específica del mismo, R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 -alqueno C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_8 -alqueno C_2-C_6 , en particular cicloalquilo C_3-C_6 -alqueno C_2-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_6 -alqueno C_2-C_4 . Otras realizaciones específicas de la misma se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

35 Según todavía otra realización, R^1 es alquino C_2-C_6 , en particular alquino C_2-C_4 , tal como $C\equiv CH$, $C\equiv CCH_3$, $CH_2-C\equiv C-H$ o $CH_2-C\equiv C-CH_3$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^1 es alquino C_2-C_6 , en particular alquino C_2-C_4 , que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R^1 es haloalquino C_2-C_6 , en particular haloalquino C_2-C_4 . De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 -alquino C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_8 -alquino C_2-C_6 , en particular cicloalquilo C_3-C_6 -alquino C_2-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_6 -alquino C_2-C_4 . Otras realizaciones específicas de la misma se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

40 De acuerdo con otra realización más, R^1 es fenil-alquilo C_1-C_4 , en particular fenil-alquilo C_1-C_2 , tal como bencilo, en donde el resto alquilo en cada caso no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a} como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona entre halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C_1-C_4 , en particular OCH_3 , y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o porta uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí, en particular se selecciona entre halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C_1-C_4 , en particular OCH_3 , alquilo C_1-C_4 , en particular CH_3 o C_2H_5 , y CN. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

45 De acuerdo con otra realización más, R^1 es fenil-alqueno C_2-C_4 , en particular fenil-alqueno C_2-C_3 , tal como fenileteno, en donde el resto alqueno no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a} como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona entre halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C_1-C_4 , en

particular OCH₃, y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o porta uno, dos o tres R^{12b} como definido y preferiblemente definido aquí, en particular seleccionado de halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN.

5 De acuerdo con otra realización más, R¹ es fenil-C₂-C₄-alquinilo, en particular fenil-C₂-C₃-alquinilo, tal como feniletinilo, en donde el resto alquinilo no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a}, como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular seleccionado de halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃ y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona de halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

10 De acuerdo con otra realización más, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo), C₄H₇ (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo) o C₄H₇ (ciclobutilo), que está sustituido por uno, dos, tres, cinco o más hasta el número máximo posible de grupos idénticos o diferentes R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R¹ es halocicloalquilo C₃-C₈, en particular halocicloalquilo C₃-C₆, tal como halociclopropilo, en particular 1-F-ciclopropilo o 1-Cl-ciclopropilo. De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈-cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, en donde cada uno de dichos restos cicloalquilo-cicloalquilo no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se definen y preferiblemente se definen en el presente documento, tales como 1-ciclopropil-ciclopropilo o 2-ciclopropil-ciclopropilo. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

20 De acuerdo con otra realización más, R¹ es fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o porta uno, dos, tres, cuatro o cinco R^{12b} seleccionado independientemente como se define y preferiblemente se define aquí, en particular se selecciona de halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

25 En una realización adicional de la invención, R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, en donde el R¹ está en cada caso no sustituido o están sustituidos por R^{12a} y/o R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí. En cada caso, los sustituyentes también pueden tener los significados preferidos para el sustituyente respectivo tal como se definió anteriormente. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P1.

30 Las realizaciones particularmente preferidas de R¹ de acuerdo con la invención están en la Tabla P1 a continuación, en la que cada línea de líneas P1-1 a P1-160 corresponde a una realización particular de la invención, en la que P1-1 a P1-160 también están en cualquier combinación de una realización preferida de la presente invención.

Tabla P1:

línea	R ¹
P1-1	H
P1-2	CH ₃
P1-3	CH ₂ CH ₃
P1-4	CH ₂ CH ₂ CH ₃
P1-5	CH(CH ₃) ₂
P1-6	C(CH ₃) ₃
P1-7	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
P1-8	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
P1-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
P1-10	CF ₃
P1-11	CHF ₂
P1-12	CH ₂ F
P1-13	CHCl ₂
P1-14	CH ₂ Cl
P1-15	CH ₂ OH
P1-16	CH ₂ CH ₂ OH
P1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

línea	R ¹
P1-18	CH(CH ₃)CH ₂ OH
P1-19	CH ₂ CH(CH ₃)OH
P1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
P1-21	CH(CH ₃)CN
P1-22	CH ₂ CH ₂ CN
P1-23	CH ₂ CN
P1-24	CH ₂ CH ₂ CN
P1-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN,
P1-26	CH(CH ₃)CH ₂ CN
P1-27	CH ₂ CH(CH ₃)CN
P1-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
P1-29	CH ₂ OCH ₃
P1-30	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P1-31	CH(CH ₃)OCH ₃
P1-32	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
P1-33	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P1-34	CH ₂ OCF ₃

línea	R ¹
P1-35	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
P1-36	CH ₂ OCCl ₃
P1-37	CH ₂ CH ₂ OCCl ₃
P1-38	CH=CH ₂
P1-39	CH ₂ CH=CH ₂
P1-40	CH ₂ CH=CHCH ₃
P1-41	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
P1-42	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
P1-43	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P1-44	CH=CHCH ₃
P1-45	C(CH ₃)=CH ₂
P1-46	CH=C(CH ₃) ₂
P1-47	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P1-48	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
P1-49	C(Cl)=CH ₂
P1-50	C(H)=CHCl
P1-51	C(Cl)=CHCl
P1-52	CH=CCl ₂
P1-53	C(Cl)=CCl ₂
P1-54	C(H)=CH(F)
P1-55	C(H)=CF ₂
P1-56	C(F)=CF ₂
P1-57	C(F)=CHF
P1-58	CH=CHCH ₂ OH
P1-59	CH=CHOCH ₃
P1-60	CH=CHCH ₂ OCH ₃
P1-61	CH=CHCH ₂ OCF ₃
P1-62	CH=CHCH ₂ OCCl ₃
P1-63	CH=CH(C ₃ H ₅)
P1-64	CH=CH(C ₄ H ₇)
P1-65	CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
P1-66	CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
P1-67	CH=CH(1-Cl-C ₄ H ₆)
P1-68	CH=CH(1-F-C ₄ H ₆)
P1-69	C≡CH
P1-70	C≡CCH ₃
P1-71	CH ₂ C≡CCH ₃
P1-72	CH ₂ C≡CH
P1-73	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃
P1-74	C≡CCH(CH ₃) ₂
P1-75	C≡CC(CH ₃) ₃

línea	R ¹
P1-76	C≡C(C ₃ H ₅)
P1-77	C≡C(C ₄ H ₇)
P1-78	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
P1-79	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
P1-80	C≡CCl
P1-81	C≡CBr
P1-82	C≡C-I
P1-83	CH ₂ C≡CCl
P1-84	CH ₂ C≡CBr
P1-85	CH ₂ C≡C-I
P1-86	C≡CCH ₂ OCH ₃
P1-87	C≡CCH(OH)CH ₃
P1-88	C≡CCH(OCH ₃)CH ₃
P1-89	C≡COCH ₃
P1-90	CH ₂ C≡COCH ₃
P1-91	C≡CCH ₂ OCCl ₃
P1-92	C≡CCH ₂ OCF ₃
P1-93	C≡CCH ₂ (C ₃ H ₅)
P1-94	C≡CCH ₂ (C ₄ H ₇)
P1-95	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
P1-96	C≡C(1-F-C ₃ H ₄)
P1-97	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
P1-98	C≡C(1-F-C ₄ H ₆)
P1-99	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)
P1-100	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)
P1-101	C ₅ H ₉ (ciclopentilo)
P1-102	ciclohexilo
P1-103	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ (CH(CH ₃)- ciclopropilo)
P1-104	CH ₂ -C ₃ H ₅ (CH ₂ - ciclopropilo)
P1-105	1-(Cl)- ciclopropilo
P1-106	1-(F)- ciclopropilo
P1-107	1-(CH ₃)- ciclopropilo
P1-108	1-(CN)- ciclopropilo
P1-109	2-(Cl)- ciclopropilo
P1-110	2-(F)- ciclopropilo
P1-111	1-(Cl)- ciclobutilo
P1-112	1-(F)- ciclobutilo
P1-113	2-(Cl)- ciclobutilo
P1-114	3-(Cl)- ciclobutilo
P1-115	2-(F)- ciclobutilo

línea	R ¹
P1-116	3-(F)-ciclobutilo
P1-117	3,3-Cl ₂ -ciclobutilo
P1-118	3,3-F ₂ -ciclobutilo
P1-119	2-(CH ₃)-ciclopropilo
P1-120	1-(CH ₃)-ciclobutilo
P1-121	2-(CH ₃)-ciclobutilo
P1-122	3-(CH ₃)-ciclobutilo
P1-123	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo
P1-124	2-(CN)-ciclopropilo
P1-125	1-ciclopropil-ciclopropilo
P1-126	2-ciclopropil-ciclopropilo
P1-127	CH(CH ₃)(ciclobutilo)
P1-128	CH ₂ (ciclobutilo)
P1-129	CH ₂ CH ₂ -ciclopropilo
P1-130	CH ₂ CH ₂ -(ciclobutilo)
P1-131	CH ₂ -(1-Cl-ciclopropilo)
P1-132	CH ₂ -(1-F-ciclopropilo)
P1-133	CH ₂ -(1-Cl-ciclobutilo)
P1-134	CH ₂ -(1-F-ciclobutilo)
P1-135	CHCH ₃ -(1-Cl-ciclopropilo)
P1-136	C(CH ₃) ₂ -(1-F-ciclopropilo)
P1-137	C ₆ H ₅
P1-138	4-Cl-C ₆ H ₄

línea	R ¹
P1-139	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-140	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-141	4-F-C ₆ H ₄
P1-142	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
P1-143	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
P1-144	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-145	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
P1-146	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-147	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
P1-148	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-149	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
P1-150	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-151	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
P1-152	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
P1-153	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
P1-154	CH ₂ C ₆ H ₅
P1-155	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
P1-156	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
P1-157	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
P1-158	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
P1-159	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃
P1-160	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃

- R² en los compuestos I-1 preparados de acuerdo con la presente invención o en sus precursores, es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₄, fenil-alqueno C₂-C₄ o fenil-alquino C₂-C₄, en donde los grupos alifáticos de R² pueden llevar uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que, independientemente entre sí, se seleccionan entre halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄; y en donde las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R² pueden llevar uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el número máximo de grupos R^{12b} idénticos o diferentes, que independientemente uno de otro se seleccionan de halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄.
- 5
- 10 De acuerdo con una realización adicional de la invención, R² se selecciona de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₄, fenil-alqueno C₂-C₄ y fenil-alquino C₂-C₄, en donde los R² están en cada caso sin sustituir o están sustituidos con R^{12a} y/o R^{12b} como se define y se define preferiblemente aquí. En realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.
- 15 De acuerdo con una realización particular, R² es alquilo C₁-C₆, en particular alquilo C₁-C₄, tal como CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R² es alquilo C₁-C₆, en particular alquilo C₁-C₄, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R² es haloalquilo C₁-C₆, en particular haloalquilo C₁-C₄, más particularmente
- 20 haloalquilo C₁-C₂. De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R² es alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, tal como CH₂OCH₃ o CH₂CH₂OCH₃. Según todavía otra realización específica del mismo, R² es hidroxil-alquilo C₁-C₆, en particular hidroxil-alquilo C₁-C₄, tal como CH₂CH₂OH. Otras realizaciones específicas de la misma se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.
- 25 De acuerdo con otra realización, R² es cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, en particular cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R² es cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, en particular cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, más particularmente cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₂, que está sustituido por uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes en el resto alquilo y/o sustituido por uno, dos,

tres, cuatro o cinco o hasta el número máximo posible de idénticos o diferentes grupos R^{12b} en el resto cicloalquilo. R^{12a} y R^{12b} son en cada caso como se definen y preferiblemente se definen aquí. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.

5 De acuerdo con otra realización, R² es alqueno C₂-C₆, en particular alqueno C₂-C₄, tal como CH₂CH=CH₂, CH₂C(CH₃)=CH₂ o CH₂CH=CHCH₃. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R² es alqueno C₂-C₆, en particular alqueno C₂-C₄, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R² es haloalqueno C₂-C₆, en particular haloalqueno C₂-C₄, tal como CH₂C(Cl)=CH₂ y CH₂C(H)=CHCl. De acuerdo con otra realización específica del mismo, R² es cicloalquil C₃-C₈-alqueno C₂-C₆ o halocicloalquilo C₃-C₈-alqueno C₂-C₆, en particular cicloalquil C₃-C₆-alqueno C₂-C₄ o halocicloalquilo C₃-C₆-alqueno C₂-C₄. Otras realizaciones específicas de la misma se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.

15 De acuerdo con otra realización más, R² es alquino C₂-C₆, en particular alquino C₂-C₄, tal como CH₂C≡CH o CH₂C≡CCH₃. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R² es alquino C₂-C₆, en particular alquino C₂-C₄, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R² es haloalquino C₂-C₆, en particular haloalquino C₂-C₄. De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R² es cicloalquil C₃-C₈-alquino C₂-C₆ o halocicloalquilo C₃-C₈-alquino C₂-C₆, en particular cicloalquilo C₃-C₆-alquino C₂-C₄ o halocicloalquilo C₃-C₆-alquino C₂-C₄. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.

20 De acuerdo con otra realización más, R² es fenil-alquilo C₁-C₄, en particular fenil-alquilo C₁-C₂, tal como bencilo, en donde el resto alquilo en cada caso no está sustituido o porta uno, dos o tres R^{12a} como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona entre halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o porta uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí, en particular se selecciona entre halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.

30 De acuerdo con otra realización más, R² es fenil-alqueno C₂-C₄, en particular fenil-alqueno C₂-C₃, tal como feniletieno, en donde el resto alqueno no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a} como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona entre halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o porta uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente definida en este documento, en particular seleccionada de halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN.

35 De acuerdo con otra realización, R² es fenil-C₂-C₄-alquino, en particular fenil-C₂-C₃-alquino, tal como feniletinilo, en donde el resto alquino no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a}, como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona entre halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, y CN, y en donde el fenilo en cada caso no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí, en particular se selecciona entre halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN.

40 De acuerdo con otra realización más, R² es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo), C₄H₇ (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R² es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo) o C₄H₇ (ciclobutilo), que está sustituido con uno, dos, tres o cinco o más hasta el número máximo posible de grupos idénticos o diferentes R^{12b} como se define y preferiblemente se define aquí. De acuerdo con una realización específica del mismo, R² es halocicloalquilo C₃-C₈, en particular halocicloalquilo C₃-C₆, tal como halociclopropilo, en particular 1-F-ciclopropilo o 1-Cl-ciclopropilo. De acuerdo con una realización específica adicional del mismo, R² es cicloalquilo C₃-C₈-cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, en donde cada uno de dichos restos cicloalquil-cicloalquilo no está sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define en el presente documento.

50 De acuerdo con otra realización más, R² es fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o porta uno, dos, tres, cuatro o cinco R^{12b} seleccionado independientemente como se define y se define preferiblemente en este documento, en particular se selecciona de halógeno, en particular Cl y F, alcoxi C₁-C₄, en particular OCH₃, alquilo C₁-C₄, en particular CH₃ o C₂H₅, y CN.

55 En una realización adicional de la invención, R² se selecciona de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, en donde los R² están en cada caso no sustituidos o están sustituidos por R^{12a} y/o R^{12b} como se define y preferiblemente se define en el presente documento. En cada caso, los sustituyentes también pueden tener los significados preferidos para el sustituyente respectivo tal como se definió anteriormente. Realizaciones específicas de los mismos se pueden encontrar en la siguiente Tabla P2.

R^{12a} son los posibles sustituyentes para cualquier resto alifático de R¹ y/o R² y se pueden definir independientemente para R¹ y R².

El R^{12a} de acuerdo con la invención se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄.

5 De acuerdo con una realización, R^{12a} se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ y alcoxi halogenado C₁-C₂. Específicamente, R^{12a} se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, CN, alcoxi C₁-C₂, ciclopropilo, ciclopropilo 1-F, ciclopropilo 1-Cl y alcoxi halogenado C₁-C₂.

R^{12b} son los posibles sustituyentes para cualquier resto cicloalquilo y/o fenilo de R¹ y/o R² y pueden definirse independientemente para R¹ y R².

10 El R^{12b} de acuerdo con la invención se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ y halogenoalcoxi C₁-C₄.

De acuerdo con una realización, R^{12b} se selecciona independientemente de halógeno, CN, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halogenoalquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ y halogenoalcoxi C₁-C₂. Específicamente, R^{12b} se selecciona independientemente de F, Cl, OH, CN, nitro, CH₃, OCH₃, ciclopropilo, 1-F-ciclopropilo, 1-Cl-ciclopropilo y halogenometoxi.

15 Las realizaciones particularmente preferidas de R² de acuerdo con la invención están en la Tabla P2 a continuación, en donde cada línea de las líneas P2-1 a P2-87 corresponde a una realización particular de la invención, en la que P2-1 a P2-87 también están en cualquier combinación de una realización preferida de la presente invención.

Tabla P2:

línea	R ²
P2-1	CH ₃
P2-2	CH ₂ CH ₃
P2-3	CH(CH ₃) ₂
P2-4	CH ₂ CH ₂ CH ₃
P2-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
P2-6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
P2-7	CF ₃ .
P2-8	CHF ₂
P2-9	CFH ₂
P2-10	CCl ₃ .
P2-11	CHCl ₂
P2-12	CClH ₂
P2-13	CH ₂ CF ₃
P2-14	CH ₂ CHF ₂
P2-15	CH ₂ CCl ₃
P2-16	CH ₂ CHCl ₂
P2-17	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P2-18	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
P2-19	CH(CH ₃)OCH ₃
P2-20	CH ₂ OCH ₃
P2-21	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

línea	R ²
P2-22	CH ₂ OCF ₃
P2-23	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
P2-24	CH ₂ OCCL ₃
P2-25	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
P2-26	CH ₂ CH ₂ OH
P2-27	CH ₂ OH
P2-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH,
P2-29	CH(CH ₃)CH ₂ OH
P2-30	CH ₂ CH(CH ₃)OH
P2-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
P2-32	CH ₂ CN,
P2-33	CH ₂ CH ₂ CN,
P2-34	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN,
P2-35	CH(CH ₃)CH ₂ CN,
P2-36	CH ₂ CH(CH ₃)CN,
P2-37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
P2-38	CH=CH ₂
P2-39	C(CH ₃)=CH ₂
P2-40	CH=CHCH ₃
P2-41	CH ₂ CH=CH ₂
P2-42	CH ₂ CH=CHCH ₃

línea	R ²
P2-43	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
P2-44	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
P2-45	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P2-46	CH=C(CH ₃) ₂
P2-47	CH=C(Cl) ₂
P2-48	C(CH ₃)=CH ₂
P2-49	CH ₂ C(Cl)=CH ₂
P2-50	CH ₂ C(H)=CHCl
P2-51	CH=CHCH ₂ OH
P2-52	CH=C(CH ₃)OH
P2-53	CH=CHOCH ₃
P2-54	CH=CHCH ₂ OCH ₃
P2-55	CH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃
P2-56	CH=CHOCH ₃
P2-57	CH=CHCH ₂ OCF ₃
P2-58	CH=CHOCCl ₃
P2-59	CH=CHCH ₂ OCCL ₃
P2-60	CH ₂ CH=CH(C ₃ H ₅)
P2-61	CH ₂ CH=CH(C ₄ H ₇)
P2-62	CH ₂ CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
P2-63	CH ₂ CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
P2-64	C≡CH
P2-65	CH ₂ C≡CH

línea	R ²
P2-66	CH ₂ C≡CCH ₃
P2-67	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃
P2-68	CH ₂ C≡CCl
P2-69	CH ₂ C≡CF
P2-70	CH ₂ C≡C-I
P2-71	CH ₂ C≡CCH ₂ OH
P2-72	C≡COCH ₃
P2-73	CH ₂ C≡COCH ₃
P2-74	CH ₂ C≡CCCH ₂ OCH ₃
P2-75	C≡COCF ₃
P2-76	CH ₂ C≡COCF ₃
P2-77	C≡COCCl ₃
P2-78	CH ₂ C≡COCCl ₃
P2-79	CH ₂ - (ciclopropilo)
P2-80	CH ₂ - (ciclobutilo)
P2-81	CH ₂ - (1-Cl-ciclopropilo)
P2-82	CH ₂ - (1-F-ciclopropilo)
P2-83	CH ₂ C ₆ H ₅
P2-84	CH ₂ - (4-Cl)-C ₆ H ₄
P2-85	CH ₂ - (4-F)-C ₆ H ₄
P2-86	CH ₂ - (4-CH ₃)-C ₆ H ₄
P2-87	CH ₂ - (4-OCH ₃)-C ₆ H ₄

Las realizaciones particularmente preferidas de la combinación de R¹ y R² de acuerdo con la invención se dan en la Tabla A continuación, en la que cada línea de las líneas A-1 a A-56 corresponde a una realización particular de la invención, en la que A-1 a A-56 también están en cualquier combinación, una realización preferida para combinaciones de R¹ y R² de la presente invención.

5

Tabla A:

línea	R ¹	R ²
A-1	H	CH ₃
A-2	CH ₃	CH ₃
A-3	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A-4	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-5	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)	CH ₃
A-6	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)	CH ₃
A-7	C≡CCH ₃	CH ₃
A-8	C(CH ₃) ₃	CH ₃
A-9	CF ₃	CH ₃

línea	R ¹	R ²
A-10	CHF ₂	CH ₃
A-11	CH=CHCH ₃	CH ₃
A-12	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₃
A-13	1-(Cl)- ciclopropilo	CH ₃
A-14	1-(F)- ciclopropilo	CH ₃
A-15	H	CH ₂ CH ₃
A-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A-17	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A-18	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃
A-19	C ₃ H ₅	CH ₂ CH ₃

línea	R ¹	R ²
	(ciclopropilo)	
A-20	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)	CH ₂ CH ₃
A-21	C≡CCH ₃	CH ₂ CH ₃
A-22	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃
A-23	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A-24	CHF ₂	CH ₂ CH ₃
A-25	CH=CHCH ₃	CH ₂ CH ₃
A-26	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ CH ₃
A-27	1-(Cl)- ciclopropilo	CH ₂ CH ₃
A-28	1-(F)- ciclopropilo	CH ₂ CH ₃
A-29	H	CH ₂ -CH=CH ₂
A-30	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-31	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-32	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-33	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)	CH ₂ -CH=CH ₂
A-34	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)	CH ₂ -CH=CH ₂
A-35	C≡CCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-36	C(CH ₃) ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-37	CF ₃	CH ₂ -CH=CH ₂

línea	R ¹	R ²
A-38	CHF ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-39	CH=CHCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-40	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-41	1-(Cl)- ciclopropilo	CH ₂ -CH=CH ₂
A-42	1-(F)- ciclopropilo	CH ₂ -CH=CH ₂
A-43	H	CH ₂ -C≡C-H
A-44	CH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-45	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-46	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-47	C ₃ H ₅ (ciclopropilo)	CH ₂ -C≡C-H
A-48	C ₄ H ₇ (ciclobutilo)	CH ₂ -C≡C-H
A-49	C≡CCH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-50	C(CH ₃) ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-51	CF ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-52	CHF ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-53	CH=CHCH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-54	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-55	1-(Cl)- ciclopropilo	CH ₂ -C≡C-H
A-56	1-(F)- ciclopropilo	CH ₂ -C≡C-H

De acuerdo con la invención, puede haber cero, uno, dos, tres o cuatro R³ presentes, es decir, para n es 0, 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con una realización, n es 0.

5 De acuerdo con una realización adicional, n es 1. De acuerdo todavía con una realización adicional, n es 1 o 2.

De acuerdo con otra realización adicional, n es 2 o 3. De acuerdo con una realización específica de la misma, n es 2, de acuerdo con una realización específica adicional, n es 3.

De acuerdo con una realización de la invención, un R³ está unido a la posición 2 (R³¹).

De acuerdo con una realización específica del mismo, n es 1, de acuerdo con otra realización específica, n es 2.

10 De acuerdo con una realización de la invención, un R³ está unido a la posición 3 (R³²).

De acuerdo con una realización específica de la misma, n es 1, de acuerdo con una realización específica adicional, n es 2.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, un R³ está unido a la posición 5 (R³⁴).

De acuerdo con una realización específica del mismo, n es 1, de acuerdo con otra realización específica, n es 2.

15 De acuerdo con otra realización adicional, n es 1, 2 o 3 y un R³ está en la posición 2 o 6.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R³ están unidos en la posición 2,3.

De acuerdo con una realización específica de la misma, n es 2, de acuerdo con otra realización específica, n es 3.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R³ están unidos en la posición 2,5.

De acuerdo con una realización específica del mismo, n es 2, de acuerdo con otra realización específica, n es 3.

20 De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R³ están unidos en la posición 2,6.

De acuerdo con una realización específica de la misma, n es 2, de acuerdo con otra realización específica, n es 3.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R³ están unidos en la posición 3,5.

De acuerdo con una realización específica del mismo, n es 2, de acuerdo con otra realización específica, n es 3.

5 Para cada R³ (o R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, respectivamente) que está presente en los compuestos, las siguientes realizaciones y preferencias se aplican independientemente del significado de cualquier otro R³ (o R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, respectivamente) que pueden estar presentes en el anillo fenilo. Además, las realizaciones y preferencias particulares dadas aquí para R³ (o R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, respectivamente) se aplican independientemente para cada uno de n=1, n=2, n=3 y n=4.

10 De acuerdo con la invención, cada R³ se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO₂, OH, SH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(cicloalquilo C₃-C₆), N(cicloalquilo C₃-C₆)₂, S(O)_p(alquilo C₁-C₄), C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₄)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₄)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)-(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂); en donde cada uno de R³ no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{3a}; en donde R^{3a} se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO₂, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

De acuerdo con una realización, R³ se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, S(alquilo C₁-C₂), S(O)(alquilo C₁-C₂), S(O)₂(alquilo C₁-C₂), C(=O)(alquilo C₁-C₂), C(=O)(OH) y C(=O)(O-alquilo C₁-C₂).

20 De acuerdo con otra realización, R³ se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO₂, OH, SH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(cicloalquilo C₃-C₆), N(cicloalquilo C₃-C₆)₂, S(O)_p(alquilo C₁-C₄) (p=0, 1 o 2), C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₄)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₄)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)-(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂); en donde cada uno de R³ no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{3a}, en donde R^{3a} es como se define y preferiblemente se define aquí.

30 De acuerdo con otra realización adicional, R³ se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, S(alquilo C₁-C₂), S(O)(alquilo C₁-C₂), S(O)₂(alquilo C₁-C₂), C(=O)(alquilo C₁-C₂), C(=O)(OH) y C(=O)(O-alquilo C₁-C₂). De acuerdo con una realización adicional, R³ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, S(alquilo C₁-C₄), S(O)(alquilo C₁-C₄) y S(O)₂(alquilo C₁-C₄).

De acuerdo con una realización específica, R³ es halógeno, en particular Br, F o Cl, más específicamente para Cl.

De acuerdo con otra realización específica, R³ es CN.

De acuerdo con una realización específica adicional, R³ es alquilo C₁-C₆, en particular alquilo C₁-C₄, tal como CH₃.

35 De acuerdo con una realización específica adicional, R³ es haloalquilo C₁-C₆, en particular haloalquilo C₁-C₄, tal como CF₃, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂ o CH₂Cl.

De acuerdo con una realización específica adicional, R³ es alcoxi C₁-C₆, en particular alcoxi C₁-C₄, más específicamente alcoxi C₁-C₂ tal como OCH₃ o OCH₂CH₃.

40 De acuerdo con otra realización específica, R³ es haloalcoxi C₁-C₆, en particular haloalcoxi C₁-C₄, más específicamente haloalcoxi C₁-C₂ tal como OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCCl₃, OCHCl₂ u OCH₂Cl, en particular OCF₃, OCHF₂, OCCl₃ u OCHCl₂.

De acuerdo con otra realización adicional, R³ es alqueno C₂-C₆ o haloalqueno C₂-C₆, en particular alqueno C₂-C₄ o haloalqueno C₂-C₄, tal como CH=CH₂.

45 De acuerdo con otra realización adicional, R³ es alquino C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆, en particular alquino C₂-C₄ o haloalquino C₂-C₄, tal como C≡CH.

De acuerdo con otra realización adicional, R³ se selecciona de C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₄)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₄)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂), en particular seleccionado de C(=O)(alquilo C₁-C₂), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₂), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₂)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₂)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂). De acuerdo con una realización específica del mismo, R³ es C(=O)(OH) o C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), en particular C(=O)(OCH₃).

De acuerdo con otra realización adicional, R³ se selecciona de S(alquilo C₁-C₂), S(O)(alquilo C₁-C₂) y S(O)₂(alquilo C₁-C₂), en particular SCH₃, S(O)(CH₃) y S(O)₂(CH₃).

5 R^{3a} se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO₂, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄ y halogenoalcoxi C₁-C₄, en particular seleccionado de halógeno, CN, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₂ y halogenoalcoxi C₁-C₂. Específicamente, R^{3a} se selecciona independientemente de F, Cl, CN, OH, CH₃, halometilo, ciclopropilo, halociclopropilo, OCH₃ y halogenometoxi.

10 Las realizaciones particularmente preferidas de R^3 de acuerdo con la invención están en la Tabla P3 a continuación, en la que cada línea de líneas P3-1 a P3-16 corresponde a una realización particular de la invención, en la que P3-1 a P3-16 también están en cualquier combinación entre sí una realización preferida de la presente invención. De este modo, para cada R^3 que está presente en los compuestos, estas realizaciones y preferencias específicas se aplican independientemente del significado de cualquier otro R^3 que pueda estar presente en el anillo de fenilo:

Tabla P3:

No.	R^3
P3-1	Cl
P3-2	F
P3-3	CN
P3-4	NO ₂
P3-5	CH ₃
P3-6	CH ₂ CH ₃
P3-7	CF ₃
P3-8	CHF ₂
P3-9	OCH ₃
P3-10	OCH ₂ CH ₃
P3-11	OCF ₃
P3-12	OCHF ₂
P3-13	SCH ₃
P3-14	SOCH ₃
P3-15	SO ₂ CH ₃
P3-16	CO ₂ CH ₃

15 Las realizaciones particularmente preferidas de $(R^3)_n$ de acuerdo con la invención se encuentran en la Tabla P33 a continuación, en donde cada línea de las líneas P33-1 a P33-60 corresponde a una realización particular de la invención, en donde P33-1 a P33-60 también están en cualquier combinación de una realización preferida de la presente invención.

Tabla P33:

No.	(R ³) _n
P33-1	-*
P33-2	2-Cl
P33-3	3-Cl
P33-4	2-F
P33-5	3-F
P33-6	2-CN
P33-7	3-CN
P33-8	2-NO ₂
P33-9	3-NO ₂
P33-10	2-SCH ₃
P33-11	3-SCH ₃
P33-12	2-SOCH ₃
P33-13	3-SOCH ₃
P33-14	2-SO ₂ CH ₃
P33-15	3-SO ₂ CH ₃
P33-16	2-CO ₂ CH ₃
P33-17	3-CO ₂ CH ₃
P33-18	2,3-Cl ₂
P33-19	2,5-Cl ₂
P33-20	3,5-Cl ₂
P33-21	2,6-Cl ₂
P33-22	2,3-F ₂
P33-23	2,5-F ₂
P33-24	3,5-F ₂
P33-25	2,6-F ₂
P33-26	2-F-3-Cl

No.	(R ³) _n
P33-27	2-F-6-Cl
P33-28	2-Cl-3-F
P33-29	2-CH ₃
P33-30	3-CH ₃
P33-31	2-CH ₂ CH ₃
P33-32	3-CH ₂ CH ₃
P33-33	2-CF ₃
P33-34	3-CF ₃
P33-35	2-CHF ₂
P33-36	3-CHF ₂
P33-37	2-OCH ₃
P33-38	3-OCH ₃
P33-39	2-OCH ₂ CH ₃
P33-40	3-OCH ₂ CH ₃
P33-41	2-OCF ₃
P33-42	3-OCF ₃
P33-43	2-OCHF ₂
P33-44	3-OCHF ₂
P33-45	2,3-(CH ₃) ₂
P33-46	2,6-(CH ₃) ₂
P33-47	2,3-(CH ₂ CH ₃) ₂
P33-48	2,6-(CH ₂ CH ₃) ₂
P33-49	2,3-(CF ₃) ₂
P33-50	2,6-(CF ₃) ₂
P33-51	2,3-(CHF ₂) ₂
P33-52	2,6-(CHF ₂) ₂

No.	(R ³) _n
P33-53	2,3-(OCH ₃) ₂
P33-54	2,6-(OCH ₃) ₂
P33-55	2,3-(OCH ₂ CH ₃) ₂
P33-56	2,6-(OCH ₂ CH ₃) ₂

No.	(R ³) _n
P33-57	2,3-(OCF ₃) ₂
P33-58	2,6-(OCF ₃) ₂
P33-59	2,3-(OCHF ₂) ₂
P33-60	2,6-(OCHF ₂) ₂

Cada R⁴ de acuerdo con la presente invención se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO₂, OH, SH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(cicloalquilo C₃-C₆), N(cicloalquilo C₃-C₆)₂, S(O)_p(alquilo C₁-C₄), C(=O)(alquilo C₁-C₄),

$C(=O)(OH)$, $C(=O)(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $C(=O)(NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4))$, $C(=O)(N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2)$, $C(=O)(NH(\text{cicloalquilo } C_3\text{-}C_6))$ y $C(=O)(N(\text{cicloalquilo } C_3\text{-}C_6)_2)$; en donde cada uno de R^4 no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{4a} independientemente seleccionado de halógeno, CN, NO_2 , OH, alquilo $C_1\text{-}C_4$, haloalquilo $C_1\text{-}C_4$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_8$, halocicloalquilo $C_3\text{-}C_8$, alcoxi $C_1\text{-}C_4$ y haloalcoxi $C_1\text{-}C_4$.

5 De acuerdo con la invención, puede haber cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco R^4 presente, es decir, para m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En particular, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con una realización, m es 0.

10 De acuerdo con una realización adicional, m es 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, más específicamente 1 o 2. De acuerdo con una realización específica de los mismos, m es 1, de acuerdo con una realización específica adicional, m es 2.

De acuerdo con otra realización adicional, m es 2, 3 o 4.

De acuerdo con otra realización adicional, m es 3.

De acuerdo con una realización de la invención, un R^4 está unido a la posición para (posición 4).

De acuerdo con una realización adicional de la invención, un R^4 está unido a la meta-posición (posición 3).

15 De acuerdo con una realización adicional de la invención, un R^4 está unido a la posición orto (posición 2).

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 2,4.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 2,3.

Según una forma de realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 2,5.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 2,6.

20 De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 3,4.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, dos R^4 están unidos en la posición 3,5.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, tres R^4 están unidos en la posición 2,4,6.

25 Para cada R^4 que está presente en los compuestos, las siguientes realizaciones y preferencias se aplican independientemente del significado de cualquier otro R^4 que pueda estar presente en el anillo de fenilo. Además, las realizaciones y preferencias particulares dadas aquí para R^4 se aplican independientemente para cada uno de $m=1$, $m=2$, $m=3$, $m=4$ y $m=5$.

30 De acuerdo con una realización, R^4 se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO_2 , OH, SH, alquilo $C_1\text{-}C_6$, alcoxi $C_1\text{-}C_6$, alquenilo $C_2\text{-}C_6$, alquinilo $C_2\text{-}C_6$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_8$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_8$, NH_2 , NH (alquilo $C_1\text{-}C_4$), N(alquilo $C_1\text{-}C_4$)₂, NH(cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$), N(cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$)₂, $S(O)_p$ (alquilo $C_1\text{-}C_4$) ($p=0, 1$ o 2), $C(=O)$ (alquilo $C_1\text{-}C_4$), $C(=O)(OH)$, $C(=O)(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_4)$, $C(=O)(NH(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4))$, $C(=O)(N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_4)_2)$, $C(=O)(NH(\text{cicloalquilo } C_3\text{-}C_6))$ y $C(=O)(N(\text{cicloalquilo } C_3\text{-}C_6)_2)$; en donde cada uno de R^4 no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{4a} seleccionados independientemente, en donde R^{4a} es como se define y preferiblemente se define aquí.

35 De acuerdo con una realización adicional, R^4 se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO_2 , alquilo $C_1\text{-}C_4$, alcoxi $C_1\text{-}C_4$, alquenilo $C_2\text{-}C_4$, alquinilo $C_2\text{-}C_4$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$, NH_2 , NH(alquilo $C_1\text{-}C_4$)₂, N(alquilo $C_1\text{-}C_2$)₂, $S(O)_p$ (alquilo $C_1\text{-}C_2$) ($p=0, 1$ o 2), $C(=O)$ (alquilo $C_1\text{-}C_2$), $C(=O)(OH)$ y $C(=O)(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_2)$, en donde cada uno de R^4 no está sustituido o está sustituido por uno, dos, tres o cuatro R^{4a} seleccionados independientemente, en donde R^{4a} es como se define y preferiblemente se define aquí.

40 De acuerdo con una realización adicional, R^4 se selecciona independientemente de halógeno, CN, NO_2 , alquilo $C_1\text{-}C_4$, haloalquilo $C_1\text{-}C_4$, alcoxi $C_1\text{-}C_4$, haloalcoxi $C_1\text{-}C_4$, alquenilo $C_2\text{-}C_4$, haloalquenilo $C_2\text{-}C_4$, alquinilo $C_2\text{-}C_4$, haloalquinilo $C_2\text{-}C_4$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$, halocicloalquilo $C_3\text{-}C_6$, S(alquilo $C_1\text{-}C_2$), S(O)(alquilo $C_1\text{-}C_2$), S(O)₂(alquilo $C_1\text{-}C_2$), $C(=O)$ (alquilo $C_1\text{-}C_2$), $C(=O)(OH)$ y $C(=O)(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_2)$.

45 0180] De acuerdo con una realización adicional, R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , alquilo $C_1\text{-}C_2$, haloalquilo $C_1\text{-}C_2$, alcoxi $C_1\text{-}C_2$, haloalcoxi $C_1\text{-}C_2$, S(alquilo $C_1\text{-}C_2$), S(O)(alquilo $C_1\text{-}C_2$), S(O)₂(alquilo $C_1\text{-}C_2$), $C(=O)(OH)$ y $C(=O)(O\text{-alquilo } C_1\text{-}C_2)$.

De acuerdo con una realización adicional, R^4 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo $C_1\text{-}C_4$, haloalquilo $C_1\text{-}C_4$, alcoxi $C_1\text{-}C_4$, haloalcoxi $C_1\text{-}C_4$, S(alquilo $C_1\text{-}C_4$), S(O)(alquilo $C_1\text{-}C_4$) y S(O)₂(alquilo $C_1\text{-}C_4$).

De acuerdo con otra realización específica, R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, en particular de Br, F y Cl, más específicamente de F y Cl.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es CN.

De acuerdo con una realización adicional, R⁴ es NO₂.

5 De acuerdo con una realización adicional, R⁴ es OH.

De acuerdo con una realización adicional, R⁴ es SH.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alquilo C₁-C₆, en particular alquilo C₁-C₄, tal como CH₃. Otros alquilos apropiados son etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo.

10 De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es haloalquilo C₁-C₆, en particular haloalquilo C₁-C₄, tal como CF₃, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂ o CH₂Cl.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alquilo C₁-C₆, preferiblemente alquilo C₁-C₄, sustituido por OH, más preferiblemente CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, CH₂CH₂CH₂CH₂OH. En una realización especial, R⁴ es CH₂OH. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alquilo C₁-C₆, preferiblemente alquilo C₁-C₄ sustituido con CN, más preferiblemente CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₂CN, CH(CH₃)CH₂CN, CH₂CH(CH₃)CN, CH₂CH₂-CH₂C₂. En una realización especial, R⁴ es CH₂CH₂CN. En una realización especial adicional, R⁴ es CH(CH₃)CN. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, más preferiblemente alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄. En una realización especial, R⁴ es CH₂OCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CH₂OCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH(CH₃)OCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH(CH₃)OCH₂CH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CH₂OCH₂CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es haloalcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, más preferiblemente alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄. En una realización especial, R⁴ es CH₂OCF₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CH₂OCF₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂OCCl₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CH₂OCCl₃.

25 De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, en particular alcoxi C₁-C₄, más específicamente alcoxi C₁-C₂ tal como OCH₃ o OCH₂CH₃.

De acuerdo con otra realización específica, R⁴ es haloalcoxi C₁-C₆, en particular haloalcoxi C₁-C₄, más específicamente haloalcoxi C₁-C₂ tal como OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCCl₃, OCHCl₂ u OCH₂Cl, en particular OCF₃, OCHF₂, OCCl₃ u OCHCl₂.

30 De acuerdo con otra realización adicional, R⁴ es alqueno C₂-C₆ o haloalqueno C₂-C₆, en particular alqueno C₂-C₄ o haloalqueno C₂-C₄, tal como CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₃ o C(CH₃)=CH₂.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alqueno C₂-C₆, preferiblemente alqueno C₂-C₄, sustituido por OH, más preferiblemente, CH=CHOH, CH=CHCH₂OH, C(CH₃)=CHOH, CH=C(CH₃)OH. En una realización especial, R⁴ es CH=CHOH. En una realización especial adicional, R⁴ es CH=CHCH₂OH. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alcoxi C₁-C₄-alqueno C₂-C₆, más preferiblemente alcoxi C₁-C₄-alqueno C₂-C₄. En una realización especial, R⁴ es CH=CHOCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH=CHCH₂OCH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es haloalcoxi C₁-C₄-alqueno C₂-C₆, más preferiblemente haloalcoxi C₁-C₄-alqueno C₂-C₄. En una realización especial, R⁴ es CH=CHOCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH=CHCH₂OCF₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH=CHOCCl₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH=CHCH₂OCCl₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es cicloalquil C₃-C₈-alqueno C₂-C₆, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆-alqueno C₂-C₄. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es halocicloalquilo C₃-C₆-alqueno C₂-C₄, preferiblemente halocicloalquilo C₃-C₆-alqueno C₂-C₆.

De acuerdo con otra realización adicional, R⁴ es alquino C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆, en particular alquino C₂-C₄ o haloalquino C₂-C₄, tal como C≡CH, CH₂CCH o CH₂CCCH₃.

45 De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alquino C₂-C₆, preferiblemente alquino C₂-C₄, sustituido con OH, más preferiblemente, CCOH, CH₂CCOH. En una realización especial, R⁴ es CCOH. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CCOH. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es alcoxi C₁-C₄-alquino C₂-C₆, más preferiblemente alcoxi C₁-C₄-alquino C₂-C₄. En una realización especial, R⁴ es CCOCH₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CCOCH₃. De acuerdo con otra realización específica, R⁴ es haloalcoxi C₁-C₄-alquino C₂-C₆, más preferiblemente haloalcoxi C₁-C₄-alquino C₂-C₄. En una realización especial, R⁴ es CCOCF₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂CCOCF₃. En una realización especial adicional, R⁴ es CCOCCl₃. En una realización especial adicional, R⁴ es halocicloalquilo C₃-C₆-alquino C₂-C₄, preferiblemente halocicloalquilo C₃-C₆-alquino C₂-C₄.

De acuerdo con otra realización, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización especial, R⁴ es ciclopropilo. En una realización especial adicional, R⁴ es ciclobutilo. En una realización especial adicional, R⁴ es ciclopentilo. En una realización especial adicional, R⁴ es ciclohexilo.

- 5 De acuerdo con otra realización, R⁴ es cicloalcoxi C₃-C₈, preferiblemente cicloalcoxi C₃-C₆. En una realización especial, R⁴ es O-ciclopropilo.

- De acuerdo con una realización específica, R⁴ es halocicloalquilo C₃-C₈, más preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆ totalmente o parcialmente halogenado. En una realización especial, R⁴ es ciclopropilo total o parcialmente halogenado. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-Cl-ciclopropilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 2-Cl-ciclopropilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-F-ciclopropilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 2-F-ciclopropilo. En una realización especial adicional, R⁴ es ciclobutilo total o parcialmente halogenado. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-Cl-ciclobutilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-F-ciclobutilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 3,3-Cl₂-ciclobutilo. En una realización especial adicional, R⁴ es 3,3-F₂-ciclobutilo. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con alquilo C₁-C₄, más preferiblemente es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con alquilo C₁-C₄. En una realización especial, R⁴ es 1-CH₃-ciclopropilo. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con CN, más preferiblemente es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con CN. En una realización especial, R⁴ es 1-CN-ciclopropilo. De acuerdo con otra realización específica, R⁴ es cicloalquil C₃-C₈-cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆-cicloalquilo C₃-C₆. En una realización especial, R⁴ es ciclopropil-ciclopropilo. En una realización especial, R⁴ es 2-ciclopropil-ciclopropilo.
- 10 De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈-halocicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆-halocicloalquilo C₃-C₆.

De acuerdo con otra realización, R⁴ es cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, preferiblemente cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄. En una realización especial, R⁴ es CH(CH₃)(ciclopropilo). En una realización especial adicional, R⁴ es CH₂(ciclopropilo).

- 25 De acuerdo con una realización preferida adicional, R⁴ es cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄ en donde el resto alquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos idénticos o diferentes R^a como se define y preferiblemente en el presente documento y el resto cicloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^b idénticos o diferentes tal como se define y preferiblemente en el presente documento.
- 30 De acuerdo con una realización específica, R⁴ es cicloalquil C₃-C₈-haloalquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-haloalquilo C₁-C₄. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es halocicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄. En una realización especial, R⁴ es ciclopropil-alquilo C₁-C₄ total o parcialmente halogenado. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-Cl-ciclopropil-alquilo C₁-C₄. En una realización especial adicional, R⁴ es 1-F-ciclopropil-alquilo C₁-C₄.

- 35 Según una otra realización, R⁴ es NH₂.

De acuerdo con otra realización, R⁴ es NH(alquilo C₁-C₄). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(CH₃). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(CH₂CH₃). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(CH₂CH₂CH₃). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(CH(CH₃)₂). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(CH₂CH₂CH₂CH₃). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(C(CH₃)₃).

- 40 De acuerdo con otra realización, R⁴ es N(alquilo C₁-C₄)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(CH₂CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(CH₂CH₂CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(CH(CH₃)₂)₂.

De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(C(CH₃)₃)₂.

- 45 De acuerdo con otra realización, R⁴ es NH(cicloalquilo C₃-C₈), preferiblemente NH(cicloalquilo C₃-C₆). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(ciclopropilo). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(ciclobutilo). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(ciclopentilo).

De acuerdo con una realización específica, R⁴ es NH(ciclohexilo).

- 50 De acuerdo con otra realización, R⁴ es N(cicloalquilo C₃-C₈)₂, preferiblemente N(cicloalquilo C₃-C₆)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(ciclopropilo)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(ciclobutilo)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(ciclopentilo)₂.

De acuerdo con una realización específica, R⁴ es N(ciclohexil)₂.

De acuerdo con otra realización adicional, R⁴ se selecciona de C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₄)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₄)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂),

en particular seleccionado de C(=O)(alquilo C₁-C₂), C(=O)(OH), C(=O)(O-alquilo C₁-C₂), C(=O)(NH(alquilo C₁-C₂)), C(=O)(N(alquilo C₁-C₂)₂), C(=O)(NH(cicloalquilo C₃-C₆)) y C(=O)(N(cicloalquilo C₃-C₆)₂). De acuerdo con una realización específica del mismo, R⁴ es C(=O)(OH) o C(=O)(O-alquilo C₁-C₄), en particular C(=O)(OCH₃).

5 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)(-alquilo C₁-C₄). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)CH₂CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)CH₂CH₂CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)CH(CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)C(CH₃)₃.

De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)OH.

10 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)(-O-alquilo C₁-C₄). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)OCH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)OCH₂CH₃.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)OCH₂CH₂CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)OCH(CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)OC(CH₃)₃.

15 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)-NH(alquilo C₁-C₄). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)NHCH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NHCH₂CH₃.

De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NHCH₂CH₂CH₃. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NHCH(CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NHC(CH₃)₃.

20 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)-N(alquilo C₁-C₄)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)N(CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(CH₂CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(CH₂CH₂CH₃)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(CH(CH₃)₂)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(C(CH₃)₃)₂.

25 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)-NH(cicloalquilo C₃-C₆). De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)NH(ciclopropilo). De acuerdo con otra realización específica, R⁴ es C(=O)NH(ciclobutilo). De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NH(ciclopentilo). De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)NH(ciclohexilo).

30 De acuerdo con otra realización, R⁴ es C(=O)-N(cicloalquilo C₃-C₆)₂. De acuerdo con una realización específica, R⁴ es C(=O)N(ciclopropilo)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(ciclobutilo)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(ciclopentilo)₂. De acuerdo con una realización específica adicional, R⁴ es C(=O)N(ciclohexilo)₂.

De acuerdo con otra realización, R⁴ se selecciona de S(alquilo C₁-C₂), S(O)(alquilo C₁-C₂) y S(O)₂(alquilo C₁-C₂), en particular SCH₃, S(O)(CH₃) y S(O)₂(CH₃). De acuerdo con una realización específica, R⁴ se selecciona de S(haloalquilo C₁-C₂), S(O)(haloalquilo C₁-C₂) y S(O)₂(haloalquilo C₁-C₂), tal como SO₂CF₃.

35 Las realizaciones particularmente preferidas de R⁴ De acuerdo con la invención están en la Tabla P4 a continuación, en la que cada línea de líneas P4-1 a P4-16 corresponde a una realización particular de la invención, en la que P4-1 a P4-16 también están en cualquier combinación entre sí una realización preferida de la presente invención. De este modo, para cada R⁴ que está presente en los compuestos, estas realizaciones y preferencias específicas se aplican independientemente del significado de cualquier otro R⁴ que pueda estar presente en el anillo de fenilo:

Tabla P4:

No.	R ⁴
P4-1	Cl
P4-2	F
P4-3	CN
P4-4	NO ₂
P4-5	CH ₃
P4-6	CH ₂ CH ₃
P4-7	CF ₃

No.	R ⁴
P4-8	CHF ₂
P4-9	OCH ₃
P4-10	OCH ₂ CH ₃
P4-11	OCF ₃
P4-12	OCHF ₂
P4-13	SCH ₃
P4-14	SOCH ₃
P4-15	SO ₂ CH ₃
P4-16	CO ₂ CH ₃

Las realizaciones particularmente preferidas de (R⁴)_m de acuerdo con la invención están en la Tabla P44 a continuación, en la que cada línea de líneas P44-1 a P44-155 corresponde a una realización particular de la invención, en la que P44-1 a P44-155 También están en cualquier combinación una realización preferida de la presente invención.

Tabla P44

No.	(R ⁴) _m
P44-1	-*

No.	(R ⁴) _m
P44-2	2-Cl

No.	(R ⁴) _m
P44-3	3-Cl

5

No.	(R ⁴) _m
P44-4	4-Cl
P44-5	2-F
P44-6	3-F
P44-7	4-F
P44-8	2-CN
P44-9	3-CN
P44-10	4-CN
P44-11	2-NO ₂
P44-12	3-NO ₂
P44-13	4-NO ₂
P44-14	2-SCH ₃
P44-15	3-SCH ₃
P44-16	4-SCH ₃
P44-17	2-SOCH ₃
P44-18	3-SOCH ₃
P44-19	4-SOCH ₃
P44-20	2-SO ₂ CH ₃
P44-21	3-SO ₂ CH ₃
P44-22	4-SO ₂ CH ₃
P44-23	2-CO ₂ CH ₃
P44-24	3-CO ₂ CH ₃
P44-25	4-CO ₂ CH ₃
P44-26	2,3-Cl ₂
P44-27	2,4-Cl ₂
P44-28	2,5-Cl ₂
P44-29	3,4-Cl ₂
P44-30	3,5-Cl ₂
P44-31	2,6-Cl ₂
P44-32	2,3-F ₂
P44-33	2,4-F ₂
P44-34	2,5-F ₂
P44-35	3,4-F ₂
P44-36	3,5-F ₂
P44-37	2,6-F ₂
P44-38	2-F-3-Cl
P44-39	2-F-4-Cl
P44-40	3-F-4-Cl
P44-41	2-F-6-Cl
P44-42	2-Cl-3-F
P44-43	2-Cl-4-F
P44-44	3-Cl-4-F

No.	(R ⁴) _m
P44-45	2,3,4-Cl ₃
P44-46	2,4,5-Cl ₃
P44-47	3,4,5-Cl ₃
P44-48	2,4,6-Cl ₃
P44-49	2,3,4-F ₃
P44-50	2,4,5-F ₃
P44-51	3,4,5-F ₃
P44-52	2,4,6-F ₃
P44-53	2,3,4-F ₃
P44-54	2,4-F ₂ -3-Cl
P44-55	2,6-F ₂ -4-Cl
P44-56	2,5-F ₂ -4-Cl
P44-57	2,4-Cl ₂ -3-F
P44-58	2,6-Cl ₂ -4-F
P44-59	2,5-Cl ₂ -4-F
P44-60	2-CH ₃
P44-61	3-CH ₃
P44-62	4-CH ₃
P44-63	2-CH ₂ CH ₃
P44-64	3-CH ₂ CH ₃
P44-65	4-CH ₂ CH ₃
P44-66	2-CF ₃
P44-67	3-CF ₃
P44-68	4-CF ₃
P44-69	2-CHF ₂
P44-70	3-CHF ₂
P44-71	4-CHF ₂
P44-72	2-OCH ₃
P44-73	3-OCH ₃
P44-74	4-OCH ₃
P44-75	2-OCH ₂ CH ₃
P44-76	3-OCH ₂ CH ₃
P44-77	4-OCH ₂ CH ₃
P44-78	2-OCF ₃
P44-79	3-OCF ₃
P44-80	4-OCF ₃
P44-81	2-OCHF ₂
P44-82	3-OCHF ₂
P44-83	4-OCHF ₂
P44-84	2,3-(CH ₃) ₂
P44-85	2,4-(CH ₃) ₂

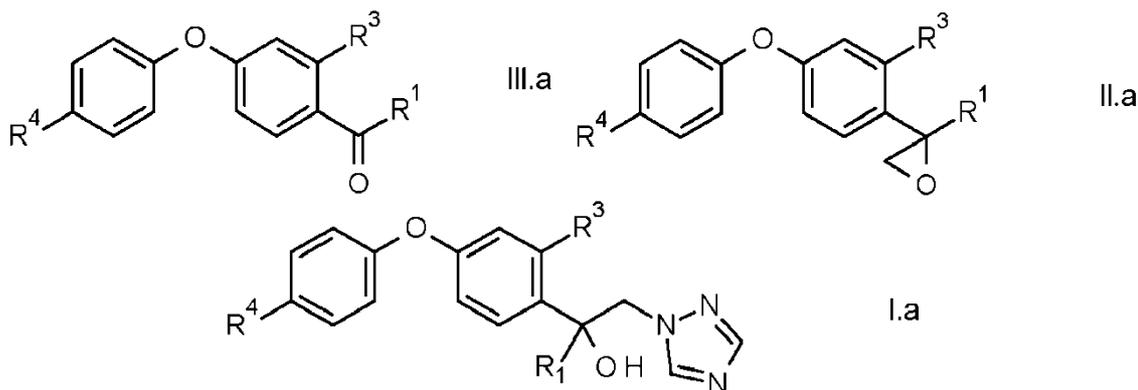
No.	(R ⁴) _m
P44-86	3,4-(CH ₃) ₂
P44-87	2,6-(CH ₃) ₂
P44-88	2,3-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-89	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-90	3,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-91	2,6-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-92	2,3-(CF ₃) ₂
P44-93	2,4-(CF ₃) ₂
P44-94	3,4-(CF ₃) ₂
P44-95	2,6-(CF ₃) ₂
P44-96	2,3-(CHF ₂) ₂
P44-97	2,4-(CHF ₂) ₂
P44-98	3,4-(CHF ₂) ₂
P44-99	2,6-(CHF ₂) ₂
P44-100	2,3-(OCH ₃) ₂
P44-101	2,4-(OCH ₃) ₂
P44-102	3,4-(OCH ₃) ₂
P44-103	2,6-(OCH ₃) ₂
P44-104	2,3- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-105	2,4- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-106	3,4- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-107	2,6- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-108	2,3-(OCF ₃) ₂
P44-109	2,4-(OCF ₃) ₂
P44-110	3,4-(OCF ₃) ₂
P44-111	2,6-(OCF ₃) ₂
P44-112	2,3-(OCHF ₂) ₂
P44-113	2,4-(OCHF ₂) ₂
P44-114	3,4-(OCHF ₂) ₂
P44-115	2,6-(OCHF ₂) ₂
P44-116	2,3,4-(CH ₃) ₃
P44-117	2,4,5-(CH ₃) ₃
P44-118	3,4,5-(CH ₃) ₃
P44-119	2,4,6-(CH ₃) ₃
P44-120	2,3,4- (CH ₂ CH ₃) ₃
P44-121	2,4,5-

No.	(R ⁴) _m
	(CH ₂ CH ₃) ₃
P44-122	3,4,5-(CH ₂ CH ₃) ₃
P44-123	2,4,6-(CH ₂ CH ₃) ₃
P44-124	2,3,4-(CF ₃) ₃
P44-125	2,4,5-(CF ₃) ₃
P44-126	3,4,5-(CF ₃) ₃
P44-127	2,4,6-(CF ₃) ₃
P44-128	2,3,4-(CHF ₂) ₃
P44-129	2,4,5-(CHF ₂) ₃
P44-130	3,4,5-(CHF ₂) ₃
P44-131	2,4,6-(CHF ₂) ₃
P44-132	2,3,4-(OCH ₃) ₃

No.	(R ⁴) _m
P44-133	2,4,5-(OCH ₃) ₃
P44-134	3,4,5-(OCH ₃) ₃
P44-135	2,4,6-(OCH ₃) ₃
P44-136	2,3,4-(OCH ₂ CH ₃) ₃
P44-137	2,4,5-(OCH ₂ CH ₃) ₃
P44-138	3,4,5-(OCH ₂ CH ₃) ₃
P44-139	2,4,6-(OCH ₂ CH ₃) ₃
P44-140	2,3,4-(OCF ₃) ₃
P44-141	2,4,5-(OCF ₃) ₃
P44-142	3,4,5-(OCF ₃) ₃

No.	(R ⁴) _m
P44-143	2,4,6-(OCF ₃) ₃
P44-144	2,3,4-(OCHF ₂) ₃
P44-145	2,4,5-(OCHF ₂) ₃
P44-146	3,4,5-(OCHF ₂) ₃
P44-147	2,4,6-(OCHF ₂) ₃
P44-148	2-CF ₃ -4-Cl
P44-149	2-CF ₃ -4-F
P44-150	2-Cl-4-CF ₃
P44-151	2-F-4-CF ₃
P44-152	2-CN-4-Cl
P44-153	2-CN-4-F
P44-154	2-Cl-4-CN
P44-155	2-F-4-CN

En particular, en el proceso de la invención, los compuestos III.a se usan para obtener los compuestos II.a y, a continuación, se pueden hacer reaccionar más a los compuestos Ia, y opcionalmente se hacen reaccionar más a los compuestos I-1 respectivos (que contienen "OR²" véase más arriba):



10 En donde los sustituyentes son como se definen y preferiblemente se definen anteriormente. En particular, los sustituyentes tienen los siguientes significados preferidos. Allí, los significados específicos de los sustituyentes respectivos son, en cada caso, por sí mismos, pero también en cualquier combinación entre sí, realizaciones particulares de la presente invención.

15 De acuerdo con una realización particular de la invención, en los compuestos I (o 1-1), II y III, respectivamente, R¹ es alquil(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₆) o alquini(C₂-C₄). Preferiblemente, R¹ es alquil(C₁-C₄), cicloalquil(C₃) o alquini(C₃). En una realización específica del mismo, R¹ es CH₃. En una realización específica adicional, R¹ es C₂H₅. En otra realización específica adicional, R¹ es n-(C₃H₇). En otra realización específica adicional, R¹ es i-(C₃H₇). En otra realización específica adicional, R¹ es C(CH₃)₃. En otra realización adicional, R¹ es ciclopropilo. En otra realización adicional, R¹ es C≡C-CH₃.

20 De acuerdo con una realización particular de la invención, en los compuestos 1-1, R² es alquil(C₁-C₃), alqueni(C₂-C₄) o alquini(C₂-C₄), en particular hidrógeno, alquil(C₁-C₃), alqueni(C₂-C₃) o alquini(C₂-C₄). Preferiblemente, R² es alquil(C₁-C₃). En una realización específica adicional, R² es CH₃. En otra realización específica adicional, R² es C₂H₅. En otra realización específica adicional, R² es n-(C₃H₇). En otra realización específica adicional, R² es i-(C₃H₇). En otra realización específica adicional, R² es CH₂CH=CH₂ (alilo). En otra realización específica adicional, R² es CH₂C(CH₃)=CH₂. En otra realización específica adicional, R² es CH₂C≡CH.

De acuerdo con una realización particular de la invención, en los compuestos I (o 1-1), II y III, respectivamente, R³ es Cl o CF₃. En una realización, R³ es Cl. En la realización adicional, R³ es CF₃.

25 De acuerdo con una realización particular de la invención, en los compuestos I (o 1-1), II y III, respectivamente, R⁴ es Cl o F. En una realización, R⁴ es Cl. En la realización adicional, R⁴ es F.

Específicamente, los siguientes compuestos I.1 a I.18 y I.19 a I.31 pueden prepararse ventajosamente usando el proceso de acuerdo con la presente invención:

- compuesto I.1 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-ol;
- compuesto I.2 1-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol;
- 5 compuesto I.3 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- compuesto I.4 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol;
- compuesto I.5 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- compuesto I.6 1-[2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-metoxi-pent-3-inil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.7 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- 10 compuesto I.8 1-[2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-ciclopropil-2-metoxi-etil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.9 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-propil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.10 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,3-dimetil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,
- compuesto I.11 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-2-metoxietil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.12 1-[2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi) fenil]-2-metoxi-3,3-dimetil-butil]-1,2,4-triazol;
- 15 compuesto I.13 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-butil]1,2,4-triazol;
- compuesto I.14 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pent-3-in-2-ol;
- compuesto I.15 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-pent-3-inil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.16 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)but-3-in-2-ol;
- compuesto I.17 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- 20 y el compuesto I.18 2-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol.
- compuesto I.19 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- compuesto I.20 1-[2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-metoxi-propil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.21 1-[2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-metoxi-butil]-1,2,4-triazol;
- compuesto I.22 1-[2 [2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-metoxi-pentil]-1,2,4-triazol;
- 25 compuesto I.23 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1,1,1-trifluoro-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- compuesto I.24 clorhidrato de 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-3-fluoro-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- compuesto I.25 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-4-in-2-ol;
- compuesto I.26 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-metoxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- compuesto I.27 2-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-metoxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- 30 compuesto I.28 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-ol;
- compuesto I.29 y 2-[4-(4-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- compuesto I.30 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;
- y el compuesto I.31 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-ol.

Específicamente, los siguientes compuestos IC.1 a IC.7 pueden prepararse ventajosamente usando el procedimiento de acuerdo con la presente invención:

- compuesto IC.1 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol;
- compuesto IC.2 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol;

compuesto IC.3 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

compuesto IC.4 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

compuesto IC.5 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-propil]-1,2,4-triazol;

compuesto IC.6 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-2-metoxietil]-1,2,4-triazol;

5 compuesto IC.7 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-butil]1,2,4-triazol.

Los compuestos I comprenden centros quirales y se obtienen generalmente en forma de racematos. Los enantiómeros R- y S- de los compuestos se pueden separar y aislar en forma pura con métodos conocidos por los expertos, por ejemplo, mediante el uso de HPLC quiral. Además, los componentes I pueden estar presentes en diferentes modificaciones cristalinas, que pueden diferir en la actividad biológica.

10 Los compuestos obtenidos con el procedimiento de la invención pueden estar presentes en diversas modificaciones de cristal.

Además, utilizando la etapa de cristalización de la invención, pueden aparecer solvatos, en particular a partir de uno cualquiera de los compuestos I.1 a I.18. En particular, el solvato se forma utilizando un alcohol alifático como se detalla anteriormente, en particular metanol o etanol.

15 Se descubrió sorprendentemente que el proceso de la presente invención permite preparar una forma cristalina específica de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il) propano-2-ol (compuesto 1.3), en lo sucesivo también denominada forma A del compuesto 1.3, que aún no se ha descrito de forma confidencial y que tiene propiedades beneficiosas en comparación con las formas sólidas conocidas del compuesto 1.3. 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propano-2-ol es un compuesto de fórmula I, donde R¹ es metilo, (R³)_n es trifluorometilo, que se encuentra en la metaposición con respecto al radical fenoxi y es (R⁴)_m cloro, que se encuentra para con respecto al átomo de oxígeno.

20 La forma A del compuesto 1.3 puede caracterizarse por su difractograma de rayos X en polvo a 25°C utilizando radiación de Cu-K_α. Dicho difractograma de rayos X en polvo muestra al menos seis, en particular al menos 8, más en particular al menos 10 o 12 y especialmente todos los quince reflejos siguientes, dados en la siguiente tabla 1 como valores de 2θ y espaciados d:

25

Tabla 1: Reflexiones relevantes en el patrón XRPD de la forma cristalina de la Forma A del compuesto 1.3

2θ valores [°]	d[Å]
9.16±0.2	9.65
13.95±0.2	6.35
15.35±0.2	5.77
16.04±0.2	5.52
16.51±0.2	5.37
17.17±0.2	5.17
18.26±0.2	4.86
18.89±0.2	4.70
20.59±0.2	4.31
21.11±0.2	4.21
21.49±0.2	4.14

2θ valores [°]	$d[\text{Å}]$
22.33±0.2	3.98
22.60±0.2	3.93
23.26±0.2	3.82
26.46±0.2	3.37

Un experto en la materia entiende que la radiación Cu-K α es una radiación electromagnética que tiene una intensidad máxima a una longitud de onda de 1.54178 Å.

5 La forma cristalina A del compuesto 1.3 es más fácil de manejar que la forma previamente conocida del compuesto 1.3 (conocido, por ejemplo, de PCT/EP2012/063626), ya que durante la producción la forma A se obtiene en forma de cristales discretos o cristalitos que han aumentado el tamaño de partícula en comparación con otras formas del compuesto 1.3. El aumento del tamaño de las partículas y el hábito compacto de la forma A facilita la filtración del licor madre y permite un secado más fácil del material sólido.

10 En comparación con las formas conocidas del compuesto 1.3, es probable que la forma pura A muestre una mayor estabilidad con respecto a la conversión en otra modificación. La estabilidad de las formulaciones que contienen el compuesto 1.3 en la forma A es probablemente mayor que la estabilidad de las formulaciones que contienen mezclas de diferentes modificaciones del compuesto 1.3. Debe entenderse que los términos "forma pura A" significan que la proporción de la modificación en cuestión, basada en la cantidad total del compuesto 1.3, es al menos el 80% en peso, en particular al menos el 90% en peso y especialmente al menos el 95% en peso.

15 Además, la forma A del compuesto 1.3 se puede distinguir de las formas conocidas del compuesto 1.3 por diferencias en una o más de las siguientes propiedades: solubilidad, presión de vapor, velocidad de disolución, estabilidad frente a un cambio de fase en una modificación diferente, estabilidad durante la trituración, la estabilidad de la suspensión, las propiedades ópticas y mecánicas, la higroscopicidad, la forma y el tamaño del cristal, la capacidad de filtración, la densidad, el punto de fusión, la estabilidad a la descomposición, el color e incluso la reactividad química o la actividad biológica.

20 Los estudios en cristales individuales de la forma A del compuesto 1.3 demuestran que la estructura cristalina subyacente es ortorrómbica. La celda unitaria tiene el grupo espacial Iba2. Los datos característicos de la estructura cristalina de la forma A (determinada a 100 K, radiación Cu-K α) se recopilan en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Características cristalográficas de la forma A del compuesto 1.3

Parámetros	Forma A
clase	ortorrómbica
grupo espacial	Iba2
a	38.612(2) Å
b	8.5677(5) Å
c	10.6625(6) Å
α	90°
β	90°
γ	90°

Parámetros	Forma A
volumen	3527.3(3) Å ³
Z	8
Factor R	10.81 %
a, b, c = longitud de celda unitaria	
α, β, γ = ángulo de celda unitario	
Z = número de moléculas en la celda unitaria	

5 La forma A del compuesto 1.3 muestra un termograma con un pico de fusión característico en el rango de 120 a 135°C. El punto de fusión, determinado como el inicio del pico de fusión, generalmente se encuentra en el rango de aproximadamente 125°C a 126°C. Los valores citados aquí se relacionan con los valores determinados por calorimetría diferencial (calorimetría de barrido diferencial: DSC, bandejas de aluminio prensadas pero ventiladas, rata de calentamiento de 10 K/min, ventiladas con nitrógeno 150 ml/min).

10 La forma A del compuesto 1.3 se preparó mediante el ejemplo C.1 como se describe más adelante, seguido de cristalización en una solución del compuesto 1.3 en disolventes de hidrocarburo aromático, como el tolueno. Preferiblemente, la cristalización se logra enfriando una solución caliente del compuesto 1.3 en el disolvente de hidrocarburo aromático. Preferiblemente, la solución caliente tiene una temperatura de al menos 60°, por ejemplo, de 70 a 110°C. Preferiblemente, el enfriamiento se realiza con una velocidad de enfriamiento controlada, siendo la velocidad de enfriamiento en particular de 1 a 20 k/h, en particular de 2 a 10 k/h. Se obtuvieron cristales individuales de la forma A del compuesto 1.3 a partir de la evaporación lenta de una solución del compuesto 1.3 en acetonitrilo.

15 La cristalización de la forma A puede promoverse o acelerarse sembrando con cristales semilla de la forma A del compuesto 1.3, por ejemplo, agregando cristales semilla de la forma 3 antes o durante la cristalización. Si se agregan cristales de semillas durante la cristalización, la cantidad de los mismos es típicamente de 0.001 a 10% en peso, a menudo de 0.005 a 5% en peso, en particular de 0.01 a 1% en peso y especialmente de 0.05 a 0.5% en peso, basado en la cantidad total del compuesto 1.3 a cristalizar.

20 También se encontró sorprendentemente que el proceso de la presente invención permite preparar una forma cristalina específica de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butano-2-ol (compuesto 1.5), en lo sucesivo también denominada forma A del compuesto 1.5, que todavía no se ha descrito y que tiene propiedades beneficiosas en comparación con las formas sólidas conocidas del compuesto 1.5. 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butano-2-ol es un compuesto de fórmula I, donde R¹ es isopropilo, (R³)_n es triflorometilo, que se ubica en la posición meta con respecto al radical fenoxi y es cloro (R⁴)_m, que se ubica para
25 con respecto al átomo de oxígeno.

La forma A del compuesto 1.5 se puede caracterizar por su difractograma de rayos X en polvo a 25°C y radiación de Cu-K_α, que muestra al menos seis, en particular al menos 8, más particularmente al menos 10 o 12 y especialmente todos los catorce siguientes reflejos, dados como valores 2θ y espaciados d en la siguiente tabla 3:

Tabla 3: Reflexiones relevantes en el patrón XRPD del compuesto 1.5 forma A

2θ valores [°]	d[Å]
6.26±0.2	14.11
11.68±0.2	7.58
12.52±0.2	7.07
13.64±0.2	6.49

2θ valores [°]	$d[\text{Å}]$
14.69±0.2	6.03
18.84±0.2	4.71
19.36±0.2	4.59
20.44±0.2	4.35
21.32±0.2	4.17
22.02±0.2	4.04
22.99±0.2	3.87
24.18±0.2	3.68
25.22±0.2	3.53
25.68±0.2	3.47

5 La forma cristalina A del compuesto 1.5 es más fácil de manejar que las formas previamente conocidas del compuesto 1.5 (conocido, por ejemplo, de PCT/EP2012/063626), ya que durante la producción la forma A se obtiene en forma de cristales discretos o cristalitos que han aumentado el tamaño de partícula en comparación con otras formas del compuesto 1.5. El aumento del tamaño de las partículas y el hábito compacto de la forma A facilita la filtración del licor madre y permite un secado más fácil del material sólido.

10 En comparación con las formas conocidas del compuesto 1.5, es probable que la forma pura A muestre una mayor estabilidad con respecto a la conversión en otra modificación. La estabilidad de las formulaciones que contienen el compuesto 1.5 en la forma A es probablemente mayor que la estabilidad de las formulaciones que contienen mezclas de diferentes modificaciones del compuesto 1.3. Debe entenderse que los términos "forma pura A" significan que la proporción de la modificación en cuestión, basada en la cantidad total de compuesto 1.5, es al menos el 80% en peso, en particular al menos el 90% en peso y especialmente en al menos el 95% en peso.

15 Además, la forma A del compuesto 1.5 se puede distinguir de las formas conocidas del compuesto 1.5 por diferencias en una o más de las siguientes propiedades: solubilidad, presión de vapor, velocidad de disolución, estabilidad frente a un cambio de fase en una modificación diferente, estabilidad durante la molienda, estabilidad de la suspensión, propiedades ópticas y mecánicas, higroscopicidad, forma y tamaño del cristal, filtrabilidad, densidad, punto de fusión, estabilidad a la descomposición, color e incluso reactividad química o actividad biológica.

20 Los estudios sobre cristales simples de la forma A demuestran que la estructura cristalina subyacente es monoclinica. La celda unitaria tiene el grupo espacial $P2_1/n$. Los datos característicos de la estructura cristalina de la forma A (determinada a 100 K, radiación Cu- $K\alpha$) se recopilan en la siguiente tabla 4.

Tabla 4: Características cristalográficas de la forma A del compuesto 1.5

Parámetros	Forma A
clase	Monoclínico
grupo espacial	$P2_1/n$
a	8.0285(2) Å

Parámetros	Forma A
b	27.8467(6) Å
c	9.1925(2) Å
α	90°
β	103.3169(10)°
γ	90°
volumen	1991.32(8) Å ³
Z	4
Factor R	2.80 %
a, b, c = longitud de celda unitaria α , β , γ = ángulo de celda unitaria Z = número de moléculas en la celda unitaria	

5 La forma A del compuesto 1.5 muestra un termograma con un pico de fusión característico en el rango de 109 a 116°C. El punto de fusión, determinado como el inicio del pico de fusión, generalmente se encuentra en el rango de aproximadamente 114°C a 115°C. Los valores citados aquí se relacionan con los valores determinados por calorimetría diferencial (calorimetría de barrido diferencial: DSC, bandejas de aluminio prensadas pero ventiladas, rata de calentamiento de 10 K/min, ventiladas con nitrógeno 150 ml/min).

10 La forma A del compuesto 1.5 se preparó mediante el ejemplo C.3 como se describe más adelante, seguido de la cristalización en una solución del compuesto 1.5 en alcohol inferior, tal como metanol. Preferiblemente, la cristalización se logra enfriando una solución caliente del compuesto 1.5 en el alcohol. Preferiblemente, la solución caliente tiene una temperatura de al menos 50°, por ejemplo, de 50 a 70°C. Preferiblemente, el enfriamiento se realiza con una velocidad de enfriamiento controlada, siendo la velocidad de enfriamiento en particular de 1 a 20 k/h, en particular de 2 a 10 k/h. Se obtuvieron cristales individuales de la forma A del compuesto 1.5 por difusión de heptano en una solución del compuesto 1.5 en 2-propanol.

15 La cristalización de la forma A puede promoverse o acelerarse sembrando con cristales semilla de la forma A del compuesto 1.5, por ejemplo, agregando cristales semilla de la forma A antes o durante la cristalización. Si se agregan cristales de semillas durante la cristalización, la cantidad de los mismos es típicamente de 0.001 a 10% en peso, a menudo de 0.005 a 5% en peso, en particular de 0.01 a 1% en peso y especialmente de 0.05 a 0.5% en peso, basado en la cantidad total de compuesto 1.5 a cristalizar.

20 Al igual que las formas conocidas de los compuestos 1.3 y 1.5, las formas A de los compuestos 1.3 y 1.5, respectivamente, son adecuadas como fungicidas, es decir, para controlar hongos nocivos, en particular para controlar hongos patógenos de plantas. Sin embargo, son superiores a estos en cuanto a sus propiedades de manejo y formulación.

Ejemplos:

25 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención y no restringen la invención de ninguna manera.
 Analítica:

El difractograma de rayos X en polvo de las formas A y B se registró con un difractómetro Panalytical X'Pert Pro en geometría de reflexión en el rango de $2\theta = 3^\circ - 35^\circ$ con un ancho de paso de 0.0167° utilizando radiación de Cu-K α (1.54178 Å) a 25°C. Los valores de 2θ registrados se utilizaron para calcular los valores de d. La intensidad de los picos (conteos de intensidad lineal) se representa en función del ángulo 2θ (eje x en $^\circ 2\theta$).

Los datos de difracción de rayos X de cristal único se recogieron a 100 K en un detector de CCD Bruker AXS, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ monocromada con grafito ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). La estructura se resolvió con métodos directos, se refinó y se expandió mediante el uso de técnicas de Fourier con el paquete de software SHELX (G.M. Sheldrick, SHELX-97, University of Göttingen 1997). La corrección de la absorción se realizó con el software SADABS.

- 5 DSC se realizó en un módulo Mettler Toledo DSC 823e. La muestra se colocó en bandejas de aluminio prensadas pero ventiladas. El tamaño de la muestra fue de 3 mg. El comportamiento térmico se analizó en el rango de 30-200°C utilizando una tasa de calentamiento de 10°C/min y una corriente de nitrógeno de 150 mL/min. Los valores del punto de fusión y las transiciones polimórficas se confirmaron mediante una etapa en caliente de Mettler en combinación con un microscopio óptico.

- 10 A) Preparación del reactivo IV.

Ejemplo A1:

- 15 Preparación de una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio (11.3% en peso de agua) 304 g de sulfuro de dimetilo y 30 g de agua (1.67 moles) se agitaron a 25°C. Luego, se agregaron 146 g de sulfato de dimetilo (1.15 moles) durante 60 minutos, en donde la temperatura aumentó hasta 35°C. Luego, se agitó durante 2 h a 35 a 38°C. Para lograr la separación de fases, se enfrió a 30°C y no se agitó. Se obtuvieron 246 g de la fase acuosa inferior.

El contenido de agua de la solución se midió por medio de la valoración Karl-Fischer y fue del 11.3% en peso. El contenido de metilsulfato de trimetilsulfonio se cuantificó en un 85.3% en peso; $(\text{SMe}_3)^+$: 35% en peso (cuant.-RMN en D_2O , di-sal de sal de ácido fumárico como estándar interno). La viscosidad de la solución a 25°C fue de 18.3 mPa*s.

Caracterización: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): $\delta/\text{ppm} = 2,9$ (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 4,66 (s, H_2O).

- 20 **Ejemplo A2:**

Preparación de una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio (14.9% en peso de agua)

- 25 Se agitaron 304 g de sulfuro de dimetilo y 41.3 g de agua (2.3 moles) a 25°C. Luego, se agregaron 146 g de sulfato de dimetilo (1.15 moles) durante 60 minutos, en donde la temperatura aumentó hasta 35°C. Luego, se agitó durante 2 h a 35 a 38°C. Para lograr la separación de fases, se enfrió a 30°C y no se agitó. Se obtuvieron 259 g de la fase acuosa inferior.

El contenido de agua de la solución se midió por medio de la valoración Karl-Fischer y fue del 14.9% en peso. El contenido de metilsulfato de trimetilsulfonio se cuantificó en un 83.2% en peso; $(\text{SMe}_3)^+$:34% en peso (cuant.-RMN en D_2O , di-sal de sal de ácido fumárico como estándar interno). La viscosidad de la solución a 25°C fue de 12.5 mPa*s.

Ejemplo A3:

- 30 Preparación de una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio (11.2% en peso de agua)

Se agitaron a 25°C 144 g de sulfuro de dimetilo, 30 g de agua (1.67 moles) y 236 g de tolueno. Luego, se agregaron 146 g de sulfato de dimetilo (1.15 moles) durante 60 minutos, en donde la temperatura aumentó hasta 46°C. Luego, se agitó 2 h a 30°C. Para lograr la separación de fases, se enfrió a 30°C y no se agitó. Se obtuvieron 245 g de la fase acuosa inferior.

- 35 El contenido de agua de la solución se midió por medio de la valoración Karl-Fischer y fue de 11.2% en peso. El contenido de metilsulfato de trimetilsulfonio se cuantificó en un 84.5% en peso; $(\text{SMe}_3)^+$:34.8% en peso (RMN cuantitativa en D_2O , sal di-Na de ácido fumárico como estándar interno).

Ejemplo comparativo:

Preparación de una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio (6.5% en peso de agua)

- 40 Se agitaron 304 g de sulfuro de dimetilo y 15.0 g de agua (0.83 moles) a 25°C. Luego, se agregaron 146 g de sulfato de dimetilo (1.15 moles) durante 60 minutos, en donde la temperatura fue como máximo de 35°C. Luego, se agitó durante 2 h a 35 a 38°C. Para lograr la separación de fases, se enfrió a 30°C y no se agitó. Se obtuvieron 237 g de la fase acuosa inferior.

- 45 El contenido de agua de la solución se midió mediante titulación Karl-Fischer y fue del 6.5% en peso. El contenido de metilsulfato de trimetilsulfonio se cuantificó en un 89.6% en peso; $(\text{SMe}_3)^+$:37.2% en peso (cuant.-RMN en D_2O , di-sal de sal de ácido fumárico como estándar interno). La viscosidad de la solución a 30°C fue de 35.1 mPa*s. La solución no fue estable a 25°C. Se formaron largos cristales especulares.

B) Síntesis de oxiranos

Ejemplo B1:

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]etanonona (0.87 mol) disuelta en 372 g de sulfuro de dimetilo junto con 250 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (86% en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo A1) se suministraron a 23°C. Se agregaron 15 g de gránulos de KOH, 85% en peso (2.65 moles) mientras se agitaba fuertemente. Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5°C. Luego, se continuó agitando durante 10 horas a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 1350 g de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 98°C. Se obtuvieron 324 g de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano que tiene aproximadamente 90% en peso (HPLC cuantitativa); rendimiento >99%.

Caracterización

Una muestra del producto crudo se disolvió a 40°C en diisopropil éter y se enfrió a -5°C. El producto se obtuvo como compuesto cristalino. Punto de fusión: 60°C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 1,63 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (d, 2H) 7,64 (d, 1H);

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 24,82 (q), 55,41 (t), 57,27 (s), 115,94 (d), 120,63 (d, 2C) 121,48 (d), 123,91 (s), 128,60 (s), 129,36 (s), 130,05 (d, 2C), 131,04 (d), 134,59 (s), 154,50 (s), 156,56 (s)

Ejemplo B2

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-oxirano

1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]ciclopropilmetanonona (0.80 mol) se disolvió en 343 g de sulfuro de dimetilo junto con 263.4 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (86% en peso, preparado de acuerdo con Ejemplo A1) se proporcionaron a 23°C. Se agregaron 212 g de gránulos de KOH, 85% en peso (3.21 moles) mientras se agitaba fuertemente. Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5°C a 7°C. Luego, se continuó agitando durante 8 h a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 1236 g de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró mediante destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 332 g de 82% en peso de producto (HPLC cuantitativa) (2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-oxirano); Rendimiento >95%.

Caracterización

Una muestra del producto crudo se disolvió a 60°C en isopropanol y se enfrió a 10°C. El producto se obtuvo como compuesto cristalino. Punto de fusión: 45°C

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 1,06 (t), 2,17 (t), 15,87 (d), 53,09 (t), 58,46 (s), 115,47 (d), 121,20 (d, 2C) 121,65 (d), 124,01 (s), 127,59 (s), 128,4 (s), 130,16 (d, 2C), 132,10 (d), 133,52 (s), 154,26 (s), 156,27 (s)

Ejemplo B3

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-isopropil-oxirano

1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona (0.078 mol) se disolvió en 62 g de sulfuro de dimetilo junto con 22.2 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (80% en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo A1) se proporcionaron a 27°C. Se añadieron 15.4 g de gránulos de KOH, 85% en peso (0.23 moles) mientras se agitaba fuertemente. Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5°C a 7°C. Luego, se continuó agitando durante 3.5 horas a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 45 g de agua a 25°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se diluyó con un poco de tolueno y se lavó nuevamente con 105 g de agua. Luego, la fase orgánica se concentró por destilación del disolvente a 50°C y hasta una presión de 2 mbar. Se obtuvieron 30 g de aproximadamente 81% (área-% de HPLC) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-isopropil-oxirano; Rendimiento de alrededor del 88%.

Caracterización:

Se analizó una muestra del producto bruto mediante espectroscopía de RMN. ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 17,32 (q), 17,55 (q), 31,57 (d), 52,93 (t), 62,71 (s), 116,28 (d), 120,73 (d, 2C) 121,69 (d), 123,95 (s), 127,41 (s), 129,41 (s), 130,12 (d, 2C), 131,97 (d), 134,12 (s), 154,67 (s), 156,56 (s) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 0,85-0,95 (dd, 6H), 2,22-2,35 (md, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (d, 2H) 7,55 (d, 1H)

Ejemplo B4

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

5 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]etanona (0.13 mol) disuelta en 55 g de sulfuro de dimetilo junto con 45 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (80% en peso, 17% en peso de H₂O), preparados de acuerdo con el Ejemplo A2), se proporcionaron a 23°C. Se añadieron 25 g de gránulos de KOH, 85% en peso (0.38 moles) mientras se agitaba fuertemente. Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5°C. Luego, se continuó agitando durante 8 h a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 199 g de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró mediante destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 56 g de 77% en peso (HPLC cuantitativa) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano; Rendimiento >95%.

Ejemplo B5:

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

15 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]etanona (0.45 moles) disuelto en 280 g de tolueno junto con 129 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (86% en peso), preparado de acuerdo con el Ejemplo A1, se proporcionaron a 24°C. Se añadieron 89 g de gránulos de KOH, 85% en peso (0.38 moles) mientras se agitaba fuertemente. Esto llevó a un aumento de la temperatura de alrededor de 4°C. Luego, se continuó agitando durante 21 h a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 500 g peso de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de tolueno se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 98°C y una presión de 50 mbar. Se obtuvieron 163 g de aproximadamente 89% en peso (HPLC cuantitativa) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-oxirano; Rendimiento >95%.

Ejemplo B6:

Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

25 Se proporcionó 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]etanona (0.128 mol) disuelta en 55.4 g de sulfuro de dimetilo a 22°C. Se añadieron 25.4 g de gránulos de KOH, 85% en peso (0.385 moles) mientras se agitaba fuertemente. Luego, se agregaron 42.1 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (85.6% en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo A1). Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 2 a 3°C. Luego, se continuó agitando durante 8 h a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 199 g de solución de NaCl al 20% a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 49.7 g de aproximadamente 82% en peso (HPLC cuantitativa) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano; Rendimiento de alrededor del 97%.

Ejemplo B7:

35 Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-oxirano

40 Se proporcionó 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]ciclopropilmetanona (0.122 mol) disuelta en 52 g de sulfuro de dimetilo a 22°C. Se agregaron 32.2 g de gránulos de KOH, 85% en peso (0.488 moles) mientras se agitaba fuertemente. Luego, se agregaron 40.1 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (85.6% en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo A1). Esto llevó a un aumento de la temperatura de aproximadamente 3 a 5°C. Luego, se continuó agitando durante 8 h a 38°C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC). Después de eso, se añadieron 187 g de 20% en peso de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 50.0 g, aproximadamente 82% en peso (HPLC cuantitativa) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano; Rendimiento de alrededor del 91%.

45 C) Síntesis de triazoles

Ejemplo C1: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (compuesto 1.3)

50 Se proporcionaron 235.3 g (95.4% en peso; 0.683 moles) de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano en 496 g de DMF y se calentaron a 60°C. Luego, uno tras otro, se añadieron 60.6 g (99% en peso; 0.869 moles) de triazol y 13.4 g (0.335 moles) de polvo de NaOH bajo agitación. La mezcla de reacción se calentó a 125°C y luego se agitó durante 4 h en total a esta temperatura. Una muestra de HPLC mostró una conversión casi completa al producto deseado (relación triazol-1-ilo/triazol-4-ilo aproximadamente 10:1). Alrededor del 80% de la DMF se evaporó a 65°C/4 mbar. A la mezcla de reacción concentrada, se agregaron 714 g de tolueno y 400 g de agua. A continuación, la fase acuosa se separó a 60°C. La fase de tolueno se lavó de nuevo con 200 g de agua. La fase acuosa se separó y la solución de tolueno se concentró a 70°C/50 mbar en una solución que contenía aproximadamente el 50% del producto.

Los sólidos precipitados se volvieron a disolver calentando a 80°C. La solución se enfrió de 80°C a 0°C con una velocidad de 5°K/h bajo agitación. La suspensión de sólidos se agitaba fácilmente y se separó por filtración con succión y se lavó 2 veces con 2 x 100 g de tolueno fresco y frío. El compuesto sólido se secó a 25°C/50 mbar.

Rendimiento: 456 g (98% en peso; triazol-4-il-isómero: no detectable); 82% del teórico.

5 Punto de fusión: 126 a 127°C.

El material cristalino así obtenido se analizó mediante DSC y mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). Las reflexiones se resumen en la tabla 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 1,64 (s, 3H), 4,55 (s, OH), 4,44 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,92-7,61 (m, 7H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

10 ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 27,8 (q), 59,02 (t), 74,77 (s), 118,21 (d), 120,50 (d), 120,82 (d, 2C), ,123,95 (CF₃), 128,96 (s), 129,54(s), 130,09 (d, 2C), 130,42 (d), 137,30 (s), 144,34 (d), 151,46 (d), 154,24 (s), 156,49 (s)

Se obtuvieron cristales individuales de la forma A del compuesto 1.3 por evaporación de una solución del compuesto del título en acetonitrilo a temperatura ambiente. Los datos de difracción de rayos X de cristal único se recopilaron como se describe anteriormente y los parámetros cristalográficos se calcularon a partir de ellos. Los parámetros cristalográficos así calculados se resumen en la tabla 2.

15

Ejemplo C2: 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol

Se añadieron 12.8 g (98% en peso; 0.182 mol) de triazol y 2.86 g (0.07 mol) de polvo de NaOH a 217.5 de una solución de DMF al 22.8% en peso de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil) fenil]-2-ciclopropil-oxirano (0.14 mol) a 25°C. Después de calentar a 125°C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 h en total. Una muestra de HPLC mostró una conversión casi completa al producto deseado (relación triazol-1-ilo/triazol-4-ilo aproximadamente 7.3:1). Alrededor del 90% de la DMF se evaporó a 125°C/60 mbar. A la mezcla de reacción concentrada, se agregaron 140 g de tolueno y 86 g de agua a 40°C. A continuación, la fase acuosa se separó a 80°C. La solución de tolueno se concentró hasta 86°C/40 mbar. Se obtuvieron alrededor de 133 g de destilado. El residuo se enfrió a 60°C y se añadieron 25 g de metanol. Después de enfriar a 45°C, se agregaron cristales de siembra y la mezcla de reacción se mantuvo a 45°C durante 30 min. Luego, la mezcla se enfrió a 0°C en 5 h y se agitó durante 12 h. La suspensión de sólidos se agitó fácilmente y se separó por filtración con succión y se lavó 1 vez con 21 g de metanol a una temperatura de 0°C. El compuesto sólido se secó a 55°C y 15 mbar.

20

25

Rendimiento: 42.4 g (94.6% en peso; aproximadamente 3% en peso de MeOH; relación triazol-1-ilo/triazol-4-ilo aproximadamente 39:1); 68% del teórico.

30 Punto de fusión: 86 a 87°C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 0,28-0,42 (m, 4H), 1,38-1,43 (m, 1H), 4,2-4,4 (s, ancho, OH), 4,49 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 6,92-7,76 (m, 7H), 7,92 (s, 1H), 8,0 (s, 1H)

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = -0,12 (t), 1,61 (t), 18,91 (d), 58,78 (t), 75,09 (s), 118,14 (d), 120,34 (d), 120,9 (d, 2C), ,123,97 (CF₃), 129,20 (s), 129,53(s), 130,08 (d, 2C), 130,92 (d), 137,06 (s), 144,18 (d), 151,84 (d), 154,24 (s), 156,44 (s)

35

Ejemplo C2a: cristalización de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol

206.5 g de una solución en tolueno de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol (41.8% en peso; 0.204 mol) preparados como se describe en el ejemplo C2 se concentraron hasta 60°C/10 mbar. El residuo se enfrió a 50°C y se disolvió en una mezcla de 50 g de etanol y 9 g de agua. Después de enfriar a 30°C, se añadieron cristales de siembra y la mezcla de reacción se mantuvo a 30°C durante 60 min. Luego, la mezcla se enfrió a 0°C con una velocidad de 2.5°K/min 5 h y se agitó a 0°C durante 4 días. La suspensión de sólidos se agitó fácilmente y se separó por filtración con succión y se lavó 1 vez con 39 g de etanol a una temperatura de 0°C. El compuesto sólido se secó a 60°C/10 mbar.

40

45 Se obtuvieron 76.4 g (93.7% en peso; relación triazol-1-ilo/triazol-4-ilo aproximadamente 44:1) de cristales incoloros que contienen etanol en una relación molar relativa al producto de aproximadamente 1/3 (detectado por espectroscopía ¹H-RMN); Rendimiento de cristalización del 83%.

Punto de fusión: 81.5°C

Ejemplo C3: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (compuesto 1.5)

50 Se disolvieron 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-isopropil-oxirano (92.9 g, 76.9% en peso, 0.217 moles) en 180.6 g de DMF. A esta solución, se agregaron 27.4 g (98% en peso; 0.391 moles) de triazol y 4.7 g (0.117 moles) de

- polvo de NaOH a 25°C. Después de calentar a 125°C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 22.5 h en total. Una muestra de HPLC mostró oxirano restante y una proporción de los productos de triazol de 10.3:1 (triazol-1-ilo/triazol-4-ilo). La adición de 0.3 eq adicionales de triazol y la agitación durante otras 2 horas a 125°C no mejoró la conversión. Aproximadamente el 79% de la DMF se evaporó a una temperatura de hasta 60°C/4 mbar. Se añadieron 413 g de tolueno y 205 g de agua a la mezcla de reacción concentrada a 80°C. A continuación, la fase acuosa se separó a 55°C. La solución de tolueno se concentró hasta 90°C/40 mbar hasta que quedó un residuo de 108 g. Se añadieron 111 g de metanol al residuo a 60°C. La solución obtenida se enfrió a -1°C con una velocidad de 5°C/h. Se añadieron cristales de siembra a 45°C. La suspensión de sólidos se agitó fácilmente y se separó por filtración con succión y se lavó 1 vez con 25 g de metanol fresco y frío (0°C). El compuesto sólido se secó a 55°C y 50 mbar.
- 5
- 10 Rendimiento: 64.8 g (96.9% en peso; relación triazol-1-ilo/triazol-4-ilo aproximadamente 100:1); 73% del teórico. Los cristales contenían metanol residual como se detectó en ¹H-RMN.
- Punto de fusión: 114 a 115°C
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 0,87 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,38 (m, 1H), 4,3-4,65 (s, ancho, OH), 4,58 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,85-7,54 (m, 7H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H)
- 15 ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 16,83 (q), 17,44 (q), 37,00 (d), 57,70 (t), 80,43 (s), 117,98 (d), 120,13 (d), 120,87 (d, 2C), 123,75 (CF₃), 129,54 (s), 130,10 (d, 2C), 130,20 (d), 130,82 (s), 136,65 (s), 143,83 (d), 151,69 (d), 154,20 (s), 156,06 (s)

Ejemplo C4: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (compuesto 1.5)

- 20 La preparación del compuesto 1.5 se realizó como se describe para el experimento C.3, excepto que no se agregaron cristales de siembra a 45°C durante el enfriamiento de la solución del compuesto 1.5 en metanol. El material cristalino obtenido de este modo se analizó mediante DSC y mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). Las reflexiones se resumen en la tabla 3.

- 25 Se obtuvieron cristales individuales de la forma A del compuesto 1.5 disolviendo el compuesto 1.5 obtenido de este modo en 3-propanol y permitiendo que el heptano se difunda en esta solución a temperatura ambiente. Los datos de difracción de rayos X de cristal único se recopilaron como se describe anteriormente y los parámetros cristalográficos se calcularon a partir de ellos. Los parámetros cristalográficos así calculados se resumen en la tabla 4.

D) Ejemplos de comparación para la cantidad de base utilizada:

- 30 La base y el triazol en las cantidades detalladas en la tabla D a continuación se añadieron a una solución al 20-25% del respectivo oxirano II en DMF. A 125°C, se obtuvo el producto de fórmula I. Después de la evaporación de la mayor cantidad de DMF, el residuo se repartió entre tolueno y agua. El rendimiento se determinó después del secado azeotrópico y la concentración mediante HPLC cuantitativa a partir de la solución de tolueno.

Tabla D:

Ejemplo	1 eq oxirano II	eq triazol	eq base	temp./duración	rendimiento de 1-triazolilo
D1	R ¹ =ciclopropilo	1.3	NaOH/0.5	125°C/10h	82%
	(R ³) _n =2-CF ₃ (R ⁴) _m =4-Cl				
D2	R ¹ =CH ₃	1.3	NaOH/1.3	125°C/6h	86%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				
D3	R ¹ =ciclopropilo	1.3	NaOH/1.3	125°C/12h	75%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				

Ejemplo	1 eq oxirano II	eq triazol	eq base	temp./duración	rendimiento de 1-triazolilo
D4	R ¹ =CH ₃	1.3	KOH/0.3	125°C/5.5h	93%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				
D5	R ¹ =CH ₃	1.3	NaOH/0.3	125°C/5h	91%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				
D6	R ¹ =CH ₃	1.3	KOH/1.3	125°C/6h	89%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				
D7	R ¹ =ciclopropilo	1.3	KOH/1.3	125°C/16h	56%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				
D8	R ¹ =ciclopropilo	1.3	KOH/0.3	125°C/12h	76%
	(R ³) _n =2-CF ₃				
	(R ⁴) _m =4-Cl				

E1) Ejemplo comparativo

5 A 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]ciclopropilmetanona (0.13 mol) disuelto en 55 g de sulfuro de dimetilo junto con 42 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (86% en peso, preparado según Ejemplo A1) a 22°C, se añadieron 15.7 g de gránulos de NaOH (98% en peso) (0.385 mol) con agitación vigorosa. Esto condujo a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5 a 6°C. Luego, la agitación se continuó durante 20 horas a 38°C. Una muestra de la solución de reacción mostró una conversión incompleta de la cetona (detección por medio de HPLC). Luego, se añadieron 199 g de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 59.7 g (aproximadamente 47% en peso de producto, determinado por HPLC cuantitativa) de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano; Rendimiento: 66%.

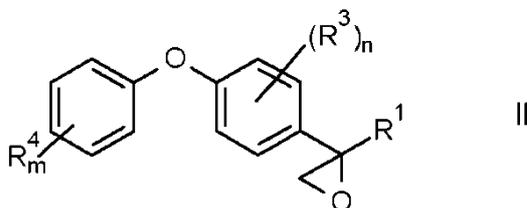
E2) Ejemplo comparativo:

El uso de 50% de KOH acuoso conduce a una conversión incompleta de los reactivos

15 A 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]ciclopropilmetanona (0.13 mol), disuelto en 55 g de sulfuro de dimetilo junto con 42 g de metilsulfato de trimetilsulfonio acuoso (86% en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo A1) a 22°C, se añadieron 15.743 g de KOH acuoso al 50% (0.385 mol) con agitación vigorosa. Esto condujo a un aumento de la temperatura de aproximadamente 5 a 6°C. Luego, la agitación se continuó durante 32 horas a 38°C. Una muestra de la solución de reacción mostró una conversión incompleta de la cetona (detección por medio de HPLC). Luego, se añadieron 199 g de solución de NaCl al 20% en peso a 30°C. Después de la separación de la fase acuosa, la solución de sulfuro de dimetilo se concentró por destilación del disolvente a una temperatura de hasta 90°C. Se obtuvieron 53.5 g (aproximadamente 34.5% en peso de producto, determinado por HPLC cuantitativa) de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano. Rendimiento: 44%.

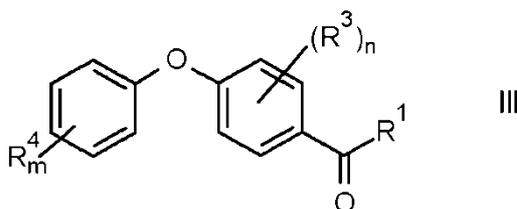
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula II



que comprende la siguiente etapa:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula III



con metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula IV



10 en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en donde se usan más de 1.5 equivalentes, pero a lo sumo 4 equivalentes de agua en relación con un equivalente de compuesto III,

en donde las variables R^1 , R^3 , R^4 , n y m se definen como sigue:

R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4 , fenil- C_2-C_4 -alquenilo o fenil- C_2-C_4 -alquinilo;

15 en donde las unidades estructurales alifáticas de R^1 no están sustituidas adicionalmente o llevan uno, dos, tres o hasta el número máximo posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

halógeno R^{12a} , OH, CN, nitro, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4 ;

en donde las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R^1 no están sustituidas adicionalmente o llevan uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el número máximo de grupos R^{12b} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

20 R^{12b} halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halogenalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenoalcoxi C_1-C_4

25 R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , OH, SH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $\text{NH}(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)$, $\text{N}(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)_2$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $\text{C}(=\text{O})(\text{OH})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{O-alquilo } C_1-C_4)$, $\text{C}(=\text{O})(\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4))$, $\text{C}(=\text{O})(\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_4)_2)$, $\text{C}(=\text{O})(\text{NH}(\text{cicloalquilo } C_3-C_6))$ y $\text{C}(=\text{O})(\text{N}(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)_2)$; en donde p es 0, 1 o 2; y en la que cada uno de R^3 está sin sustituir o sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{3a} ;

en donde

30 R^{3a} se selecciona independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , OH, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^4 se selecciona independientemente de los sustituyentes como se define para R^3 , en donde dicho R^4 no está sustituido o está sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{4a} , en donde cada R^{4a} se selecciona independientemente de los sustituyentes como se define para R^{3a} ;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

35 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

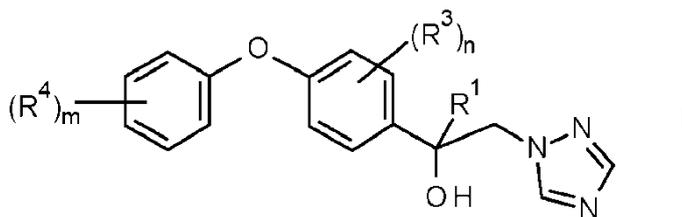
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde se usan de 1.3 a 1.6 equivalentes de metilsulfato de trimetilsulfonio por 1 equivalente de compuesto III.

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde se usan al menos 3 equivalentes de base por 1 equivalente de compuesto III.

5 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde como reactivo IV se usa una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio III que contiene 33 a 37% en peso de catión de trimetilsulfonio.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además la siguiente etapa:

(ii) hacer reaccionar el oxirano de fórmula II resultante de la etapa (i) con 1H-1,2,4-triazol y una base inorgánica, dando como resultado compuestos de fórmula I



10

en donde las variables R^1 , R^3 , R^4 , n y m se definen en la reivindicación 1.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el producto resultante de la etapa (ii) se cristaliza en tolueno y/o un alcohol alifático.

15 7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el alcohol alifático se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o cualquier mezcla de los mismos.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la base usada en la etapa (ii) se selecciona de NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3 .

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la base usada en la etapa (ii) se selecciona de NaOH y KOH.

20 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la cantidad de base utilizada en la etapa (ii) es igual o menor que 1 equivalente por 1 equivalente de compuesto II.

11. Una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio IV que contiene 33 a 37% en peso de catión de trimetilsulfonio.

25 12. Un uso de la solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio IV según la reivindicación 11 para la síntesis de un oxirano a partir del respectivo compuesto oxo.