(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 772 135**

(51) Int. Cl.:

C07C 45/00 (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01)
C07C 49/80 (2006.01)
C07C 49/813 (2006.01)
C07C 49/84 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014** **PCT/EP2014/076839**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15091045**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014** **E 14808642 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3083540**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de fenoxifenilcetonas sustituidas**

(30) Prioridad:

18.12.2013 EP 13197924
02.10.2014 EP 14187515

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

VOGELBACHER, UWE, JOSEF;
GEBHARDT, JOACHIM;
RACK, MICHAEL;
GÖTZ, ROLAND y
FÜLSTER, STEFAN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 772 135 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de fenoxifenilcetonas sustituidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para proporcionar fenoxifenilcetonas sustituidas.

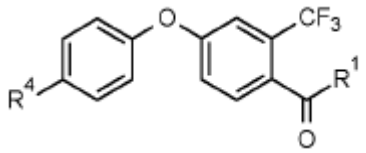
Adicionalmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de triazoles.

Las fenoxifenilcetonas sustituidas proporcionadas por el procedimiento según la presente invención son compuestos intermedios valiosos para la síntesis de los compuestos de triazol que tienen actividad pesticida, en particular fungicida. El documento WO 2013/007767 se dirige a compuestos fungicidas de 1-[4-fenoxi-2-(halogenalquil)fenil]-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol sustituido, que se pueden sintetizar a través de un compuesto intermedio respectivo fenoxifenilcetonas. El documento WO 2014/108286 (EP 13150663.6; PCT/EP2013/077083) describe un procedimiento mejorado para la síntesis de ciertos compuestos de triazol activos como fungicidas.

Los métodos conocidos de la literatura a veces no son apropiados para la síntesis eficiente de fenoxifenilcetonas sustituidas porque el rendimiento no es suficiente y/o las condiciones y parámetros de reacción tales como disolventes y/o catalizadores y/o la proporción de los reactivos e ingredientes entre sí no son óptimos o apropiados para un aumento a cantidades industrialmente relevantes. Entre otras cosas, debido a que dichas fenoxifenilcetonas sustituidas son productos intermedios valiosos para la síntesis de los compuestos de triazol con actividad fungicida prometedora, existe una necesidad continua de procedimientos mejorados que faciliten la disponibilidad de tales productos intermedios y compuestos.

Un objeto de la presente invención fue proporcionar un procedimiento mejorado para la síntesis de fenoxifenilcetonas (IA) sustituidas que son productos intermedios valiosos para la preparación de los compuestos de triazol activos como fungicidas.

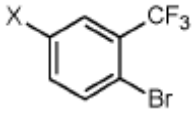
Se ha encontrado ahora sorprendentemente una síntesis altamente eficiente para la síntesis de los compuestos de fenoxifenil cetona sustituidos de fórmula (IA) y, de este modo, una síntesis eficiente de los compuestos de triazol como ingredientes activos. La presente invención de este modo a un procedimiento para la preparación de los compuestos de cetona (IA)



(IA)

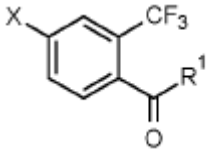
que comprende las siguientes etapas:

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



(III)

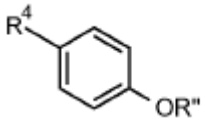
con R'-Mg-Hal (IV) o Mg y $R^1C(=O)Cl$ (V) en presencia de un catalizador de Cu (I) en una cantidad de 0.005 a 0.065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III), para dar como resultado los compuestos II



(II)

y

(ii) hacer reaccionar el compuesto (II) como se define en la etapa (i) con un derivado de fenol de fórmula (VI)



(VI)

en presencia de una base si R" es hidrógeno;

en la que las variables se definen de la siguiente manera:

X es F o Cl;

R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 es F o Cl;

R' es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6;

Hal es halógeno; y

R" es hidrógeno o un catión de metal alcalino.

En la etapa del procedimiento (i) según la presente invención, se usan los compuestos fenilo sustituidos de fórmula (III), en la que X es F o Cl.

El 2-bromo-5-fluoro/cloro-benzotrifluoruro de fórmula (III) se hace reaccionar con el reactivo de Grignard R'-Mg-Hal (IV) o magnesio (Mg) y el cloruro de acilo $R^1C(=O)Cl$ (V) en presencia de un catalizador de Cu (I) en una cantidad de 0.005 a 0.065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III).

Según una realización preferida, el reactivo de Grignard R'-Mg-Hal (IV) se usa en el procedimiento. R' en el reactivo de Grignard es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6, en particular se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, secbutilo y ciclopropilo. Específicamente, R' en el reactivo de Grignard se selecciona de isopropilo, tert-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. En una realización específica, R' es isopropilo. En otra realización, R' es sec-butilo. Hal significa halógeno, en particular Cl o Br. También se puede usar más de un reactivo de Grignard en la misma reacción, tal como, por ejemplo, el reactivo (IV), en el que Hal es Br junto con el reactivo respectivo (que tiene el mismo R'), en el que Hal es Cl. Según una realización, Hal es Cl y R' en el reactivo de Grignard se selecciona de isopropilo, tert-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. Según otra realización, Hal es Br y R' en el reactivo de Grignard se selecciona de isopropilo, tert-butilo, secbutilo y ciclopropilo. En una realización preferida, en el procedimiento de la invención, el reactivo de Grignard es (iso-propil)-Mg-Cl o (iso-propil)-Mg-Br. En otra realización preferida, en el procedimiento de la invención, el reactivo de Grignard es (sec-butilo)- Mg-Cl o (sec-butilo)-Mg-Br.

Preferiblemente, el reactivo de Grignard se usa en una cantidad de 1 eq a 2 eq, en particular de 1.1 a 1.8 eq, más específicamente de 1.2 a 1.6 eq, en relación con un equivalente del compuesto (III). En particular, las cantidades de 1.3 a 1.5, más particularmente de 1.2 a 1.4 por mol del compuesto (III) pueden ser favorables según la presente invención. Usualmente, el reactivo de Grignard se usa en exceso, preferiblemente en un ligero exceso.

Una realización adicional se refiere al procedimiento de invención, en el que se usa Mg formando luego un reactivo de Grignard con el compuesto (III) y reaccionando con el compuesto (V). Se puede preferir si se usa Mg en una cantidad ligeramente menos del compuesto (III). Aquí, se aplican los mismos detalles con respecto a los disolventes.

Como es generalmente conocido para el experto en el arte, la estructura de un reactivo de Grignard se puede describir mediante el denominado equilibrio de Schlenck. Un reactivo de Grignard sufre un equilibrio dependiente del disolvente entre diferentes compuestos de magnesio. El equilibrio de Schlenck para el reactivo de Grignard usado según la presente invención se puede ilustrar esquemáticamente de la siguiente manera:

$$2\ R'\text{-Mg-Hal} \rightleftarrows (R')_2Mg + Mg(Hal)_2 \rightleftarrows (R')_2Mg \cdot Mg(Hal)_2$$

Adicionalmente, se sabe que las moléculas de disolvente, en particular éteres tales como el éter dietílico o el THF, que se usan comúnmente para reacciones con reactivos de Grignard, se pueden agregar al magnesio del reactivo de Grignard formando así eteratos.

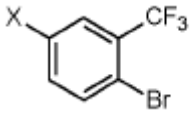
Dependiendo del disolvente usado en la reacción de la invención, las moléculas de disolvente se pueden agregar a los reactivos de Mg, formando así, en el caso del uso de éteres, los respectivos eteratos.

Para obtener información general sobre las estructuras de los reactivos de Grignard, véase también Milton Orchin, Journal of Chemical Education, Volume 66, Number 7, 1999, pp 586 to 588.

Según una realización del procedimiento de la invención, se agrega LiCl a la mezcla de reacción de la etapa (i). Según una alternativa, antes de poner en contacto el reactivo de Grignard (IV) con los reactivos del procedimiento de la invención, se une con LiCl, formando así un producto de adición R'MgHal • LiCl ((IV)•LiCl). Según esta alternativa, ((IV) • LiCl) se usa luego en la etapa (i). El uso de LiCl junto con reactivos de Grignard es generalmente conocido en la técnica, véase, por ejemplo, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3333 and Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 159.

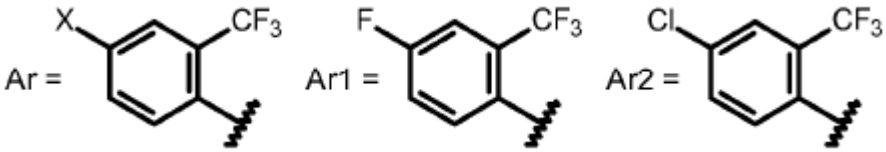
Los reactivos de Grignard (IV) o sus productos de adición con LiCl ((IV) • LiCl) están disponibles comercialmente o se pueden fabricar según procedimientos bien conocidos para la persona experta (véase Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3333).

La reacción del educto (III)



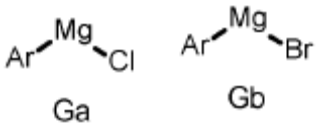
(III)

con un reactivo de Grignard apropiado (IV) o una mezcla de reactivos de Grignard apropiados puede conducir a los siguientes compuestos específicos, en el que "Ar" representa la unidad de fenilo sustituido respectiva resultante del compuesto (III) que ha reaccionado con el reactivo de Grignard, como se define en este documento, en particular, en el que X es F o Cl, a saber, "Ar1" y "Ar2", respectivamente. Durante la reacción pueden ocurrir diferentes especies de Grignard y también se pueden formar múltiples en paralelo:



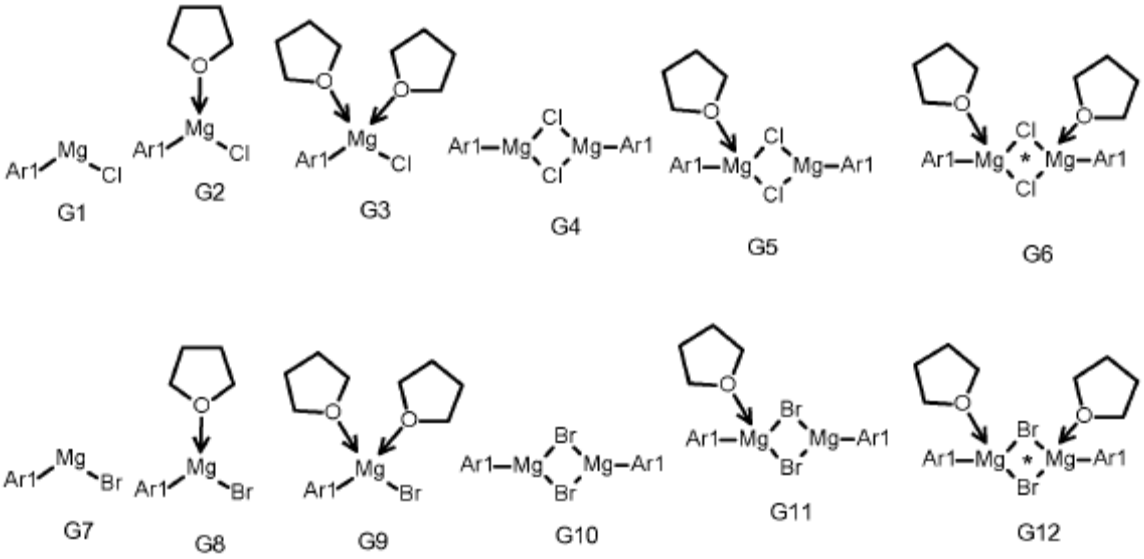
Algunos de los compuestos incluyen moléculas solventes tales como THF (tetrahidrofurano) como se ilustra a continuación. Es evidente para la persona experta que también pueden estar presentes otras moléculas de disolvente, dependiendo del disolvente usado en la reacción. Además, la presente invención abarca estos productos de adición con moléculas de disolvente.

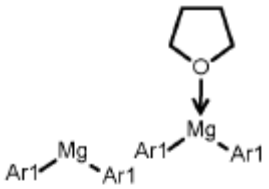
En general, las especies de Grignard formadas durante la reacción de (III) con el reactivo de Grignard (IV) se pueden representar como las especies "Ga" y "Gb":



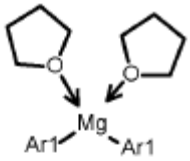
Dependiendo del reactivo de Grignard (IV) usado, Ga o Gb pueden aparecer solos o Ga y Gb se pueden formar ambos. Como se describió anteriormente, se pueden formar otras especies de Grignard de las que se detallan a continuación durante la reacción y las diferentes especies se pueden convertir entre sí.

Nota 1: "Ar1" o "Ar2", o Cl o Br, que tienen dos enlaces significa un enlace de tres centros-dos-electrones

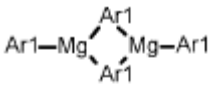

Ar1 Mg Cl
G1
Ar1 Mg Cl
G2
Ar1 Mg Cl
G3
Ar1—Mg Mg—Ar1 Cl Cl
G4
Ar1—Mg Mg—Ar1 Cl Cl
G5
Ar1—Mg Mg—Ar1 Cl Cl
G6
Ar1 Mg Br
G7
Ar1 Mg Br
G8
Ar1 Mg Br
G9
Ar1—Mg Mg—Ar1 Br Br
G10
Ar1—Mg Mg—Ar1 Br Br
G11
Ar1—Mg Mg—Ar1 Br Br
G12



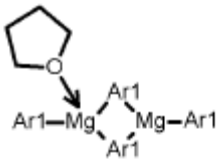
G13 G14



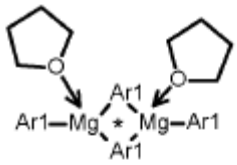
G15



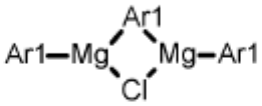
G16



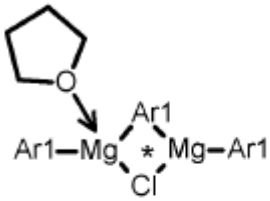
G17



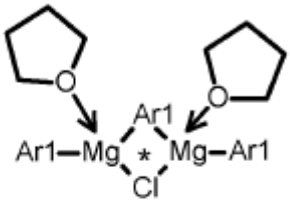
G18



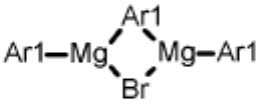
G19



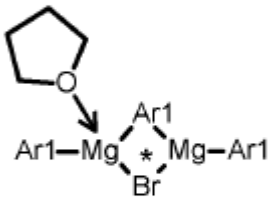
G20



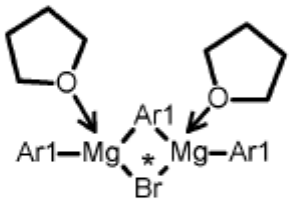
G21



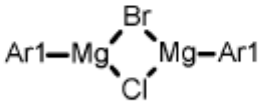
G22



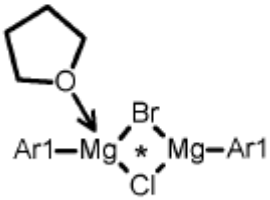
G23



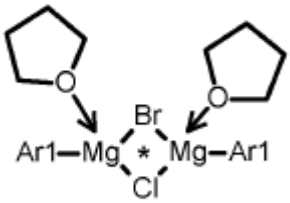
G24



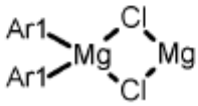
G25



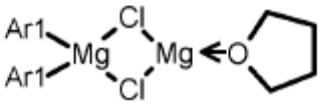
G26



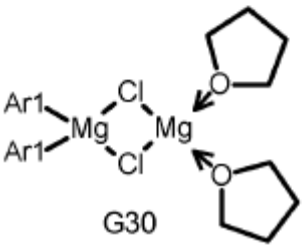
G27



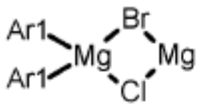
G28



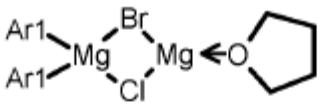
G29



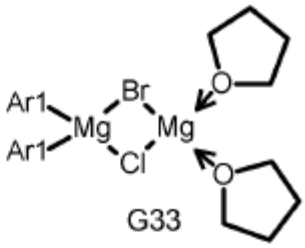
G30



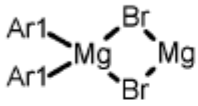
G31



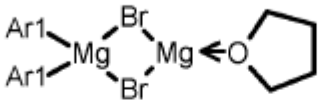
G32



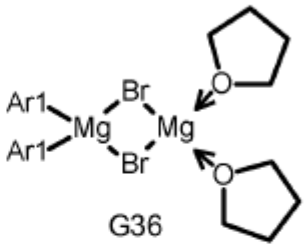
G33



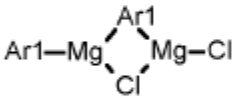
G34



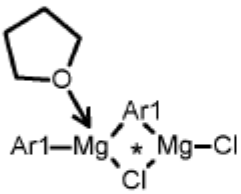
G35



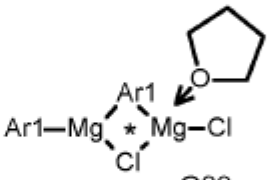
G36



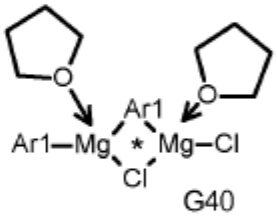
G37



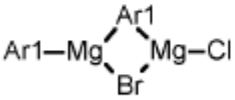
G38



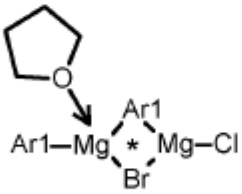
G39



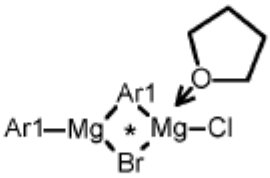
G40



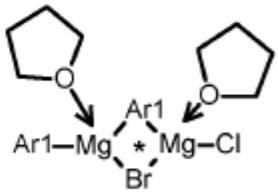
G41



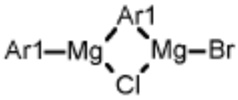
G42



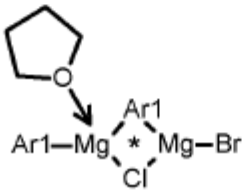
G43



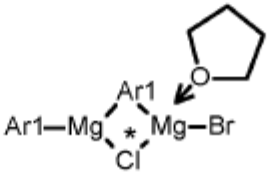
G44



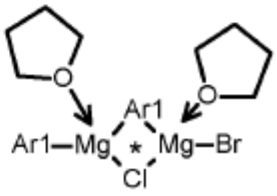
G45



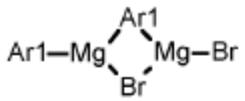
G46



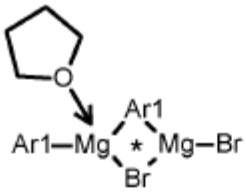
G47



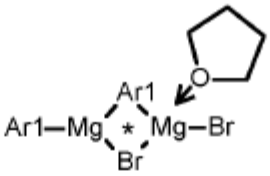
G48



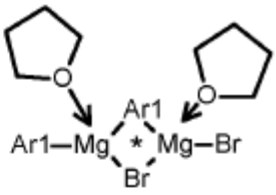
G49



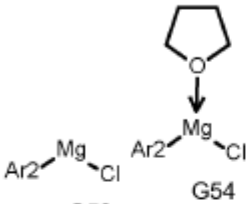
G50



G51

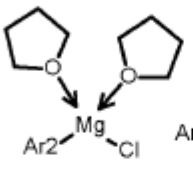


G52

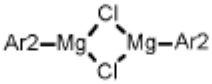


G53

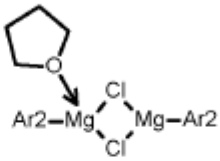
G54



G55

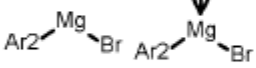


G56

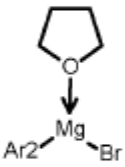


G57

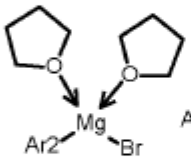
G58



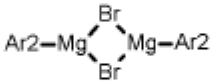
G59



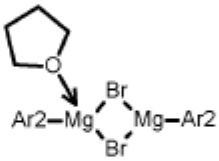
G60



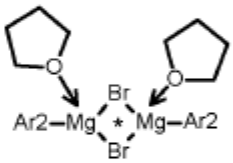
G61



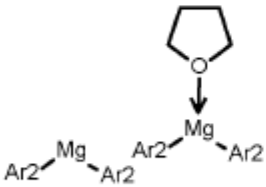
G62



G63

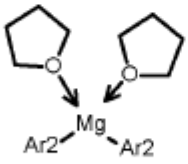


G64

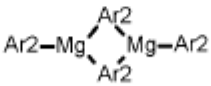


G65

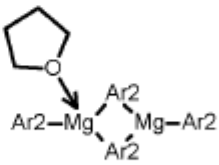
G66



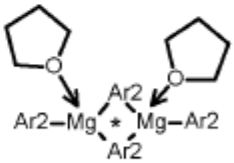
G67



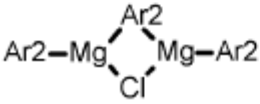
G68



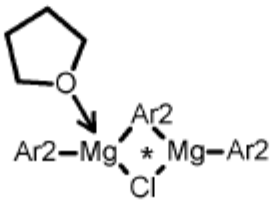
G69



G70

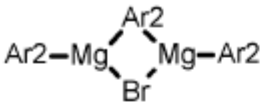


G71

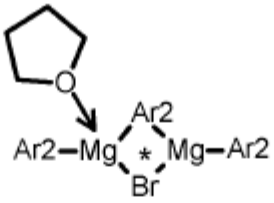


G72

G73

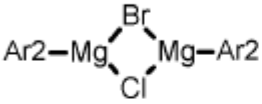


G74

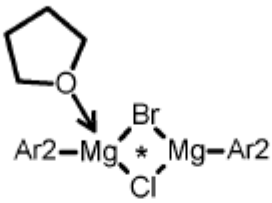


G75

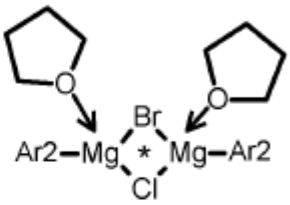
G76



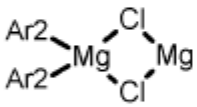
G77



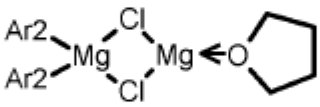
G78



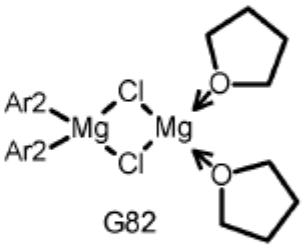
G79



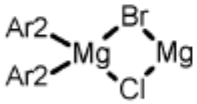
G80



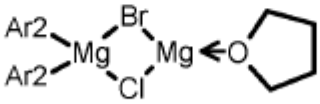
G81



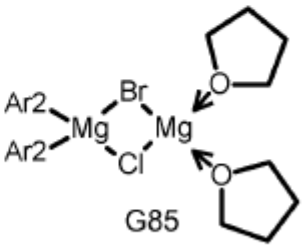
G82



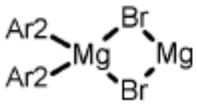
G83



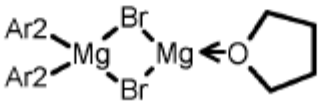
G84



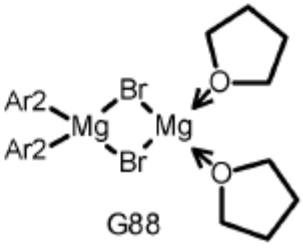
G85



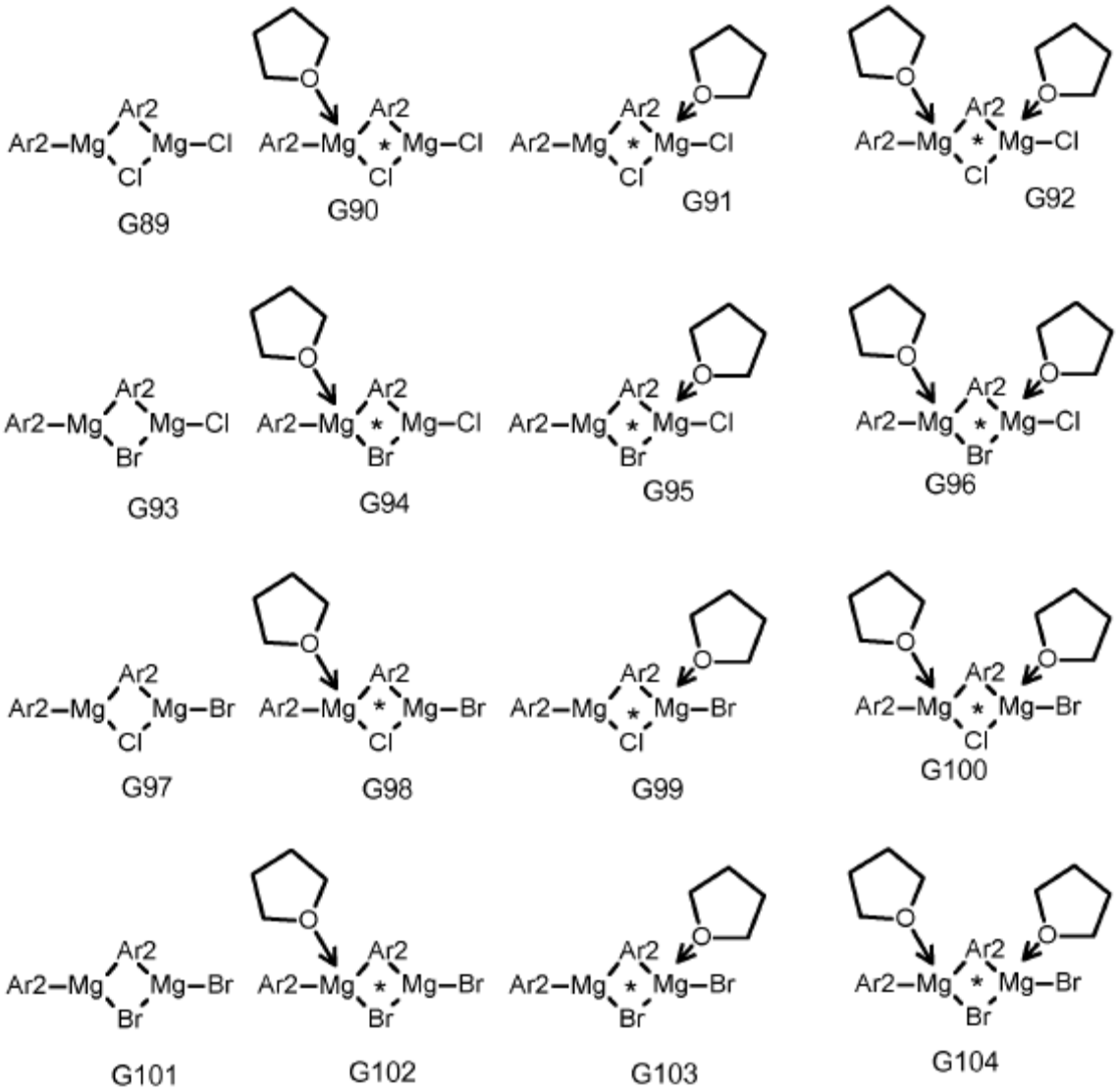
G86



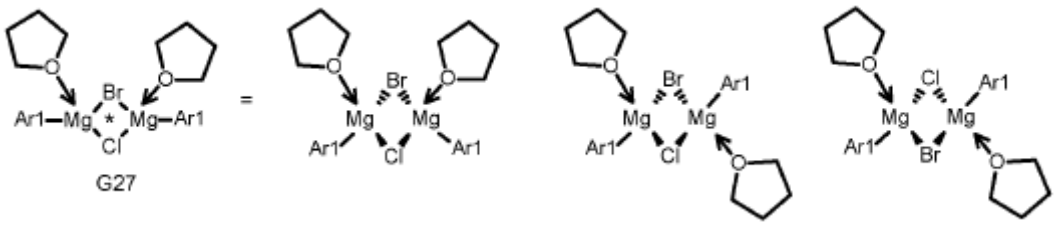
G87



G88



*Nota 2: Si el Mg lleva cuatro sustituyentes, se coordina tetraédricamente. Dependiendo, así de la estructura específica, pueden aparecer estereoisómeros (diastereómeros y/o enantiómeros) (marcados con *). Esto se demuestra en un ejemplo específico de la siguiente manera:



En el procedimiento de la invención se producen diferentes compuestos de magnesio, en particular del tipo que se muestra arriba, y posibles aductos con moléculas de disolvente.

En el cloruro de carbonilo $R^1C(=O)Cl$ (V), y en los compuestos (II), (IA), (IB) y (IC), respectivamente, R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, en particular seleccionado de CH_3, $CH(CH_3)_2$ y ciclopropilo.

Según una realización, R^1 es alquilo C_1-C_6, más específicamente alquilo C_1-C_4, en particular seleccionado de CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH(CH_3)_2$, n-butilo, iso-butilo y tert-butilo, más particularmente seleccionado de CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$ y

$C(CH_3)_3$. Según otra realización, R^1 es cicloalquilo C_3-C_8, en particular cicloalquilo C_3-C_6, tal como C_3H_5 (ciclopropilo), C_4H_7 (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^1 es C_3H_5 (ciclopropilo) o C_4H_7 (ciclobutilo), más específicamente ciclopropilo.

El cloruro de carbonilo $R^1C(=O)Cl$ (V) se usa preferiblemente en una cantidad equimolar o en exceso en comparación con el reactivo de fórmula (III). Específicamente, el cloruro de carbonilo se usa en una cantidad de 1 eq a 3 eq, en particular de 1.1 a 2.5 eq, más específicamente de 1.2 a 2 eq, en relación con un equivalente del compuesto (III). En particular, las cantidades de 1.3 a 1.8 eq, más específicamente de 1.4 a 1.6 eq por mol del compuesto (III) pueden ser favorables según la presente invención. Usualmente, el cloruro de carbonilo se usa en exceso, preferiblemente en un ligero exceso.

El reactivo de Grignard se agrega de la manera que es común para la persona experta. En particular, se puede agregar como solución en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, éter dietílico y 2-metil-tetrahidrofurano.

Ejemplos de disolventes apropiados para la etapa (i) del procedimiento de la invención son disolventes orgánicos apróticos tales como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), metil-tert-butiléter (MTBE), tolueno, orto-xileno, meta-xileno, paraxileno y sus de los mismos. Por lo general, el reactivo de Grignard se agrega como solución en THF, 1,4-dioxano, éter dietílico o 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), en particular en THF o éter dietílico, al recipiente de reacción o matraz que contiene el reactivo (III) y un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, MTBE, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno y/o diisopropiléter, en particular tolueno, MTBE y/u orto-xileno. La temperatura de reacción cuando se agrega el reactivo de Grignard en la etapa (i) se mantiene preferiblemente a un máximo de 50 °C, en particular a un máximo de 40 °C, más preferiblemente a un máximo de 35 °C.

En general, se prefiere tener una temperatura de reacción de 20 °C a 45 °C, en particular temperatura ambiente a 45 °C, en particular 25 °C a 40 °C. En una realización adicional, la temperatura es de 20 °C a 35 °C, específicamente de 25 °C a 30 °C.

En el curso adicional de la etapa de reacción (i), la temperatura se mantiene preferiblemente a un máximo de 60 °C, en particular a un máximo de 50 °C, más preferiblemente a un máximo de 45 °C. Generalmente, se prefiere tener una temperatura de reacción de 30 °C a 50 °C, en particular de 35 °C a 45 °C. En una realización adicional, la temperatura es de 20 °C a 35 °C, específicamente de 25 °C a 30 °C.

Un catalizador de Cu (I) apropiado para el procedimiento de la invención es una sal de Cu (I) u óxido de Cu (I), en particular una sal de Cu (I) tal como Cu(I)Cl o Cu(I)Br o cualquier mezcla de los mismos. Según una realización específica, se usa Cu(I)Cl. Según la presente invención, el catalizador de Cu (I) está presente en una cantidad de 0.005 a 0.065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III). Es crítico para la presente invención, que el catalizador de Cu (I) se use en el intervalo de 0.005 a 0.065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III) definido por la presente invención. Sorprendentemente, se ha encontrado que cantidades menores o mayores del catalizador de Cu (I) son desfavorables debido a rendimientos significativamente menores. Adicionalmente, grandes cantidades de catalizador de Cu (I) conducen a problemas crecientes con separaciones de fases, altos costes para el catalizador de Cu (I) y altas cantidades de Cu (I) y/o Cu (II) tóxicos no deseados en las aguas residuales, lo que a su vez conduce a mayores costes de procedimiento para su eliminación. La presente invención evita estas desventajas y proporciona un procedimiento apropiado para escala industrial.

Se puede preferir si se usan de 0.005 a 0.055 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III). Además, puede preferirse si se usan de 0.055 a 0.045 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III), más específicamente de 0.005 a 0.04 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III). En particular, la cantidad de catalizador de Cu (I) es de 0.01 a 0.03 equivalentes molares por 1 mol del compuesto III, más particularmente de 0.015 a 0.025 equivalentes molares, incluso más particularmente de 0.015 a 0.02, por 1 mol del compuesto III, específicamente de 0.018 a 0.023 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III). Según una realización, el catalizador de Cu (I) se agrega en varias porciones a la mezcla de reacción, por ejemplo, en dos porciones, la mitad de la cantidad total.

Un curso de reacción apropiado es tal que el reactivo de Grignard se hace reaccionar primero con el compuesto de fórmula (III) y luego, esta mezcla de reacción se agrega al cloruro de carbonilo y una porción del catalizador de Cu (I), en mitad particular de la cantidad total del catalizador de Cu (I). Después de que se haya agregado aproximadamente la mitad de la mezcla de Grignard a la mezcla de reacción de cloruro de carbonilo, se agrega la cantidad restante de Cu (I). Según una realización adicional, la cantidad total de catalizador de Cu (I) se agrega en una porción.

Por medio de la etapa del procedimiento de la invención (i), los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar con rendimientos sorprendentemente altos. Preferiblemente, los rendimientos son de al menos 60%, más preferiblemente de 70%, incluso más preferidos de al menos 75%, aún más preferidos de al menos 80%.

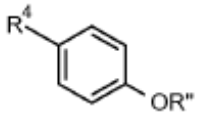
Después de la etapa (i), se puede llevar a cabo un tratamiento de la mezcla de reacción mediante procedimientos conocidos de manera general para el experto en el arte. Usualmente, después de completar la reacción, se agrega

agua y la fase orgánica se lava con agua, luego se elimina el disolvente de las fases orgánicas separadas. Favorablemente, el producto bruto así obtenido se usa directamente en la etapa (ii) del procedimiento de la invención. Sin embargo, el producto en bruto también se puede elaborar y/o purificar adicionalmente como generalmente conoce el experto en el arte. Si esto se considera apropiado, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xilenos) y el residuo, si es apropiado, se purifica por recristalización y/o cromatografía.

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

Según una realización de la invención, en la etapa (i) no se agrega $AlCl_3$ a la reacción. En consecuencia, la reacción se lleva a cabo en ausencia o al menos esencialmente sin $AlCl_3$. En particular, están presentes como máximo trazas de $AlCl_3$, tales como como máximo 0.0065% en moles de $AlCl_3$, por ejemplo trazas debidas a impurezas de otros reactivos. Sorprendentemente, se ha encontrado que, al contrario de lo que se enseña en la técnica anterior, la adición de $AlCl_3$ es desfavorable. Se ha encontrado que ninguna adición de $AlCl_3$ según esta realización de la invención conduce a mayores rendimientos.

Según la etapa (ii) del procedimiento de la invención, los compuestos (II) se hacen reaccionar con un fenol de fórmula (VI)



(VI)

en presencia de una base.

R" en la fórmula (VI) es hidrógeno ((IV) es un fenol sustituido) o un catión de metal alcalino ((VI) es un fenolato sustituido). R^4 en la fórmula (VI) y fórmulas (IA), (IB) y (IC), respectivamente, es F o Cl, en particular Cl.

Como se describió anteriormente, el compuesto (II) se puede usar directamente de la etapa (i) sin purificación adicional o se puede usar en forma purificada.

Los ejemplos de disolventes apropiados para la etapa (ii) del procedimiento de la invención son disolventes orgánicos apróticos tales como, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), N-metil pirrolidona (NMP), dimetil imidazolidinona (DMI), tolueno, o-xileno, dimetilactamida (DMA) y cualquier mezcla de los mismos. En particular, DMF, NMP, tolueno y DMA o cualquier mezcla, más específicamente DMF, son particularmente apropiados.

Se puede preferir, si el disolvente usado en la etapa (ii) contiene no más de 3 eq de DMF en relación con 1 eq del fenol de fórmula (VI), en particular no más de 2.8 eq a 1 eq del fenol de fórmula (VI), más específicamente no más de 2.6 eq a 1 eq del fenol de fórmula (VI). Puede preferirse si no se usan más de 2.4, específicamente no más de 2.2 eq DMF en el procedimiento de la invención.

La base usada en la etapa (ii) es preferiblemente una base inorgánica, según una realización seleccionada de NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3, más específicamente de Na_2CO_3 y K_2CO_3. Según una realización particular, se usa Na_2CO_3. Según una realización particular adicional, se usa K_2CO_3.

La base se puede usar en forma sólida o como una solución, por ejemplo, como solución acuosa

Los reactivos para la etapa (ii) se agregan preferiblemente a temperatura ambiente y luego la temperatura de reacción se eleva, en la que la temperatura de reacción después de que se hayan agregado los reactivos se mantiene preferiblemente a un máximo de 150 °C, en particular a un máximo de 140 °C, más preferiblemente a un máximo de 130 °C. Generalmente, se prefiere tener una temperatura de reacción de 20 °C a 135 °C, en particular de 50 °C a 135 °C, más particularmente de 100 °C a 130 °C.

Después de la etapa (ii), se puede llevar a cabo un tratamiento de la mezcla de reacción mediante procedimientos conocidos de manera general para el experto en el arte. Generalmente, se agrega agua y la fase acuosa se extrae con un disolvente apropiado, por ejemplo, toleno u o-xileno. El producto en bruto obtenido después de la evaporación del (los) disolvente (s) se puede usar directamente en una etapa adicional, si se desea. Sin embargo, el producto en bruto también se puede elaborar y/o purificar adicionalmente como generalmente conoce el experto en el arte.

Según una realización de la invención, una vez completada la reacción, la mayor parte del disolvente (por ejemplo, DMF o tolueno) se elimina de la mezcla de reacción, preferiblemente a presión reducida. Luego, se agrega un

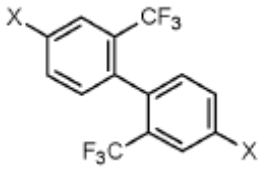
disolvente orgánico apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno u o-xileno, junto con agua. Según el procedimiento de la invención, puede ser favorable llevar a cabo de una a tres, preferiblemente dos extracciones de la fase acuosa.

Por medio del procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar con rendimientos sorprendentemente altos. Preferiblemente, los rendimientos de la etapa (ii) son de al menos 60%, más preferiblemente de al menos 70%, incluso más preferiblemente de al menos 75%, incluso más preferiblemente de al menos 80%.

Mediante el procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar con rendimientos sorprendentemente altos. Preferiblemente, los rendimientos de las etapas (i) y (ii) son al menos del 60%, más preferiblemente al menos del 70%, incluso más preferidos al menos del 75%, incluso más preferidos al menos del 80%.

Los compuestos de partida (III) para los procedimientos de la invención se pueden sintetizar como conoce el experto o también están parcialmente disponibles comercialmente.

Generalmente, un producto secundario no deseado en la síntesis de los compuestos (IA), en particular durante la etapa (i), que puede ocurrir en cantidades no deseadas es el compuesto de bifenilo (Y1)



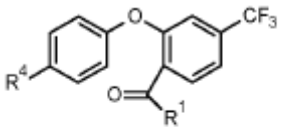
(Y1)

,

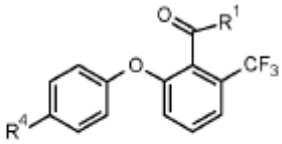
en el que X es F o Cl.

Según las condiciones de reacción de la invención, es posible reducir la cantidad de (Y1). En consecuencia, según el procedimiento de la invención, es posible mejorar el rendimiento de los compuestos deseados.

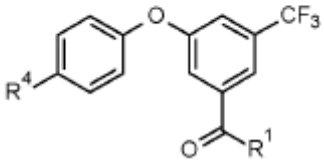
Adicionalmente, los reactivos en el procedimiento de la invención pueden contener impurezas de isómeros del compuesto (III), en el que el Br está unido a otra posición en el fenol. De acuerdo con lo anterior, pueden aparecer productos secundarios (Y2), (Y3) y/o (Y4):



(Y2)



(Y3)



(Y4)

En particular, los productos secundarios posibles (Y2), (Y3) y (Y4), dependiendo del significado de las variables R^1 y R^4, se describen en la tabla Y. En este, cada línea corresponde a un compuesto de fórmula (Y2), (Y3) o (Y4):

Tabla Y:

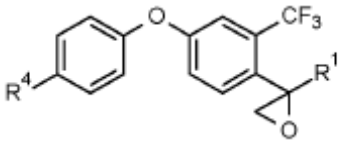
línea	R^1	R^4	Fórmula
Y-1	CH_3	Cl	(Y2)
Y-2	CH_2CH_3	Cl	(Y2)
Y-3	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y2)
Y-4	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Y2)
Y-5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y2)

Y-6	$C(CH_3)_3$	Cl	(Y2)
Y-7	C_3H_5(ciclopropilo)	Cl	(Y2)
Y-8	CH_3	Cl	(Y3)
Y-9	CH_2CH_3	Cl	(Y3)
Y-10	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y3)
Y-11	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Y3)
Y-12	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y3)
Y-13	$C(CH_3)_3$	Cl	(Y3)
Y-14	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Y3)
Y-15	CH_3	Cl	(Y4)
Y-16	CH_2CH_3	Cl	(Y4)
Y-17	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y4)
Y-18	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Y4)
Y-19	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Y4)
Y-20	$C(CH_3)_3$	Cl	(Y4)
Y-21	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Y4)

La cetona (IA) obtenida según el procedimiento de la invención se puede usar como reactivo para la síntesis de un oxirano de fórmula (IB) que son productos intermedios útiles para la síntesis de ingredientes activos de triazol de fórmula (IC), que son eficaces contra hongos fitopatógenos. Véase en particular el documento WO 2013/007767. En el documento EP 13150663.6 se resumen los detalles favorables del procedimiento. Véase también JACS 1965, 87, p 1353ff, Heterocycles 8, 1977, p. 397 ff, Synth. Communications, 15, 1985, p 753, J. Agric. Food Chem. 2009, 57, 4854-4860 and DE3733755.

De acuerdo con lo anterior, según una realización adicional de la presente invención, después de la etapa (ii), el procedimiento comprende además la etapa:

(iii) hacer reaccionar una cetona de fórmula (IA) como se define en la etapa (ii) para dar como resultado oxiranos (IB)



(IB)

en la que R^1 y R^4 se definen como se describe y preferiblemente se describe en este documento, en particular en el contexto de las fórmulas (IA), (II) y (III).

En esta etapa del procedimiento, para obtener un oxirano del grupo ceto, el compuesto (IA) se hace reaccionar preferiblemente con un haluro de trimetilsulf (ox) onio ($(CH_3)_3S^+$ $(O)Hal^-$) (VII) o metilsulfato de trimetilsulfonio de la fórmula (VIII) $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$

Según una realización, en la etapa (iii) del procedimiento, la cetona (IA) se hace reaccionar con metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula VIII $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$, preferiblemente en solución acuosa en presencia de una base.

La etapa (iii) para la preparación de oxiranos (IB) es particularmente la siguiente:

(iii) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula (IA) con metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula VII

VIII $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$

en solución acuosa en presencia de una base, en la que las variables R^1, R^4 se definen como se dan y preferiblemente se describen en este documento para los compuestos (IA).

En esta etapa del procedimiento (iii) usando metilsulfato de trimetilsulfonio de la fórmula VIII, preferiblemente, de 1 a 4 equivalentes, en particular de 1.2 a 3.5 eq, más específicamente de 1.5 a 3.3 eq, de agua en relación con un equivalente del compuesto (IA) son usados. Puede ser favorable, si se usan más de 1.5 eq de agua, en particular más de 1.5 eq de agua a 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 a 2.5 eq de agua por mol del compuesto (IA). En particular, las proporciones 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 de 1.9 a 2.5 de agua por mol del compuesto (IA) pueden ser favorables según la presente invención.

El reactivo VIII 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 VIII por 1 equivalente (mol) del compuesto (IA).

En general, el reactivo de fórmula VIII se puede preparar a partir de sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo. Según una realización, el reactivo VIII se prepara in situ agregando sulfato de dimetilo a la mezcla de reacción que contiene sulfuro de dimetilo. El sulfuro de dimetilo se usa generalmente en exceso.

Se prefiere usar como reactivo VIII una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio que contenga del 33 al 37% en peso, preferiblemente del 34 al 36% en peso, más específicamente del 34 al 35.3% en peso, también más específicamente del 34.3 al 35.9% en peso, de catión trimetilsulfonio.

En particular, la solución de reactivo VIII contiene del 33 al 37% en peso, preferiblemente del 34 al 36% en peso, más específicamente del 34 al 35.3% en peso, también más específicamente del 34.3 al 35.9% en peso, del catión de trimetilsulfonio. De acuerdo con lo anterior, la cantidad de metilsulfato de trimetilsulfonio en el reactivo, medida como la suma de catión trimetilsulfonio y anión metilsulfato, es de aproximadamente 80 a 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 83 a 88% en peso, más específicamente de aproximadamente 83 a 86% en peso. La cuantificación se puede realizar, por ejemplo, mediante espectroscopía de RMN cuantitativa.

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

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

En la preparación de la solución acuosa del reactivo VIII, se usan preferiblemente de 1.3 a 2.2 eq, más preferiblemente de 1.45 a 2.0 eq, agua en relación con el sulfato de dimetilo.

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

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

El uso de la solución acuosa del reactivo VIII ha demostrado ser muy eficiente también para condiciones de reacción aumentadas, ya que es estable y contiene una cantidad definida de reactivo, para que el reactivo VIII se pueda dosificar fácil y precisamente a la mezcla de reacción.

De este modo, es una realización preferida, si el reactivo VIII se agrega como una solución acuosa de metilsulfato de trimetilsulfonio 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 del catión trimetilsulfonio.

La base usada en la etapa (iii) se selecciona preferiblemente entre KOH y NaOH. En una realización preferida, se usa KOH, preferiblemente como pellas sólidas o escamas. 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 del compuesto (IA). Se puede preferir si la cantidad de base es de 3 a 6 eq, más específicamente de 3 a 5 eq por mol del compuesto (IA).

Según una realización del procedimiento de la invención, el sulfuro de dimetilo también se usa como disolvente en la etapa (iii). Según una realización adicional, se usa un disolvente adicional. En particular, un disolvente orgánico aprótico es apropiado, tal como por ejemplo éter dietílico, metil-tert-butiléter, clorobenceno, xileno o tolueno.

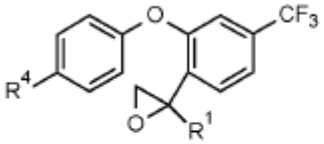
La temperatura de reacción en la etapa (iii) se mantiene preferiblemente a un máximo de 50 ºC, en particular a un máximo de 45 ºC, más preferiblemente a un máximo de 40 ºC. En general, también se prefiere tener una temperatura de reacción de al menos 20 °C, en particular al menos temperatura ambiente,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

Los oxiranos de fórmula (IB) se pueden preparar con altos rendimientos. Preferiblemente, los rendimientos son de al menos 60%, más preferiblemente de 70%, incluso más preferidos de al menos 75%, aún más preferidos de al menos 80%.

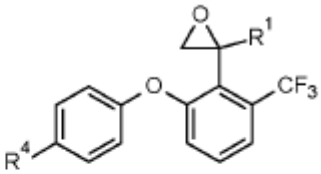
El orden de adición de los reactivos a la mezcla de reacción es variable. En una realización, la base se agrega a la solución del compuesto (IA) y el disolvente primero y luego se agrega el reactivo VIII.

Según otra realización, el reactivo VIII se agrega primero a la solución del compuesto (IA) y luego se agrega la base. Según una realización adicional, una solución del compuesto (IA) y el reactivo VIII 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.

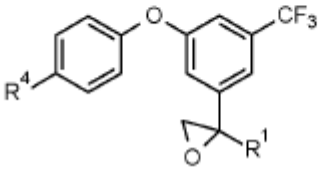
Por ejemplo, si los productos secundarios están contenidos en el material de partida, también se pueden producir en la reacción los respectivos productos secundarios de oxirano no deseado de esta etapa del procedimiento para obtener el oxirano (IB). De acuerdo con lo anterior, pueden aparecer productos secundarios (Z2), (Z3) y/o (Z4):



(Z2)



(Z3)



(Z4)

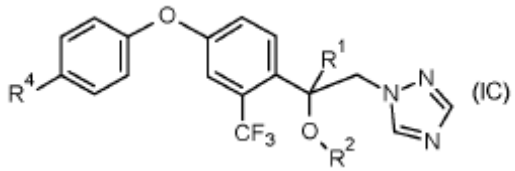
En particular, los productos secundarios posibles (Z2), (Z3) y (Z4), dependiendo del significado de las variables R^1 y R^4, se describen en la tabla Z. En esta, cada línea corresponde a un compuesto de fórmula (Z2), (Z3) o (Z4):

Tabla Z:

línea	R^1	R^4	Fórmula
Z-1	CH_3	Cl	(Z2)
Z-2	CH_2CH_3	Cl	(Z2)
Z-3	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z2)
Z-4	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Z2)
Z-5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z2)
Z-6	$C(CH_3)_3$	Cl	(Z2)
Z-7	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Z2)
Z-8	CH_3	Cl	(Z3)
Z-9	CH_2CH_3	Cl	(Z3)
Z-10	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z3)
Z-11	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Z3)
Z-12	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z3)
Z-13	$C(CH_3)_3$	Cl	(Z3)
Z-14	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Z3)
Z-15	CH_3	Cl	(Z4)
Z-16	CH_2CH_3	Cl	(Z4)

Z-17	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z4)
Z-18	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Z4)
Z-19	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Z4)
Z-20	$C(CH_3)_3$	Cl	(Z4)
Z-21	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Z4)

Los oxiranos (IB) pueden reaccionar adicionalmente a un triazol de fórmula (IC)



(IC)

en la que las variables R^1 y R^4 se definen y preferiblemente se definen en este documento, y en el que se dan combinaciones específicas para R^1 y R^4 en la tabla Y anterior, y

R^2 es hidrógeno, 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-alquenilo C_2-C_4 o fenil-alquinilo C_2-C_4; en el que las unidades estructurales alifáticas de R^2 no están sustituidos adicionalmente o llevan uno, dos, tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes que se seleccionan independientemente de:

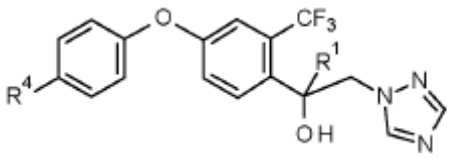
R^{12a} halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8, halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenalcoxi C_1-C_4;

en la que las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R^2 no están sustituidos 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:

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 halogenalcoxi C_1-C_4.

En consecuencia, según una realización adicional de la presente invención, después de la etapa (iii), el procedimiento comprende además la etapa:

(iv) hacer reaccionar el oxirano de la fórmula (IB) como se define en la etapa (iii) con 1H-1,2,4-triazol y una base, dando como resultado los compuestos de fórmula (IC), en los que R^2 es hidrógeno (compuestos (IC -1)

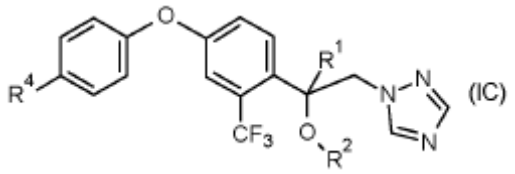


(IC-1)

y, para obtener los compuestos (IC), en los que R^2 es diferente de hidrógeno (compuestos IC-2);

(v) derivar el compuesto de fórmula (IC-1) como se define en la etapa (iv) en condiciones básicas con R^2-LG, en el que LG es un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable; para dar como resultado los compuestos (IC-2).

De acuerdo con lo anterior, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de triazol de fórmula (IC)



(IC)

que comprende las siguientes etapas:

(i) como se describe en este documento;

(ii) como se describe en este documento;

(iii) hacer reaccionar una cetona de fórmula (IA) como se define en la etapa (ii), en particular con un haluro de trimetilsulf(ox)onio ($(CH_3)_3S^+$ (O)Hal$^-$) (VII) o metilsulfato de trimetilsulfonio de la fórmula (VIII) $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$, para dar como resultado oxiranos (IB);

y

(iv) hacer reaccionar el oxirano (IB) como se define en la etapa (iii) con 1H-1,2,4-triazol en presencia de una base para obtener compuestos (IC), en los que R^2 es hidrógeno (compuestos IC-1); y, para obtener compuestos en los que R^2 es diferente de hidrógeno:

(v) derivar el compuesto de fórmula (IC-1) como se define en la etapa (iv) en condiciones básicas con R^2-LG, en el que LG es un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable; para dar como resultado los compuestos (IC-2).

Según una realización, el oxirano (IB) se prepara por reacción del respectivo compuesto que contiene un grupo oxo (IA) con haluros de trimetilsulf(ox)onio ($(CH_3)_3S^+$ (O)Hal-), preferiblemente yoduro de trimetilsulfonio, preferiblemente en presencia de una base tal como hidróxido de sodio (véase también JACS 1965 87 p. 1353).

Según una realización, el oxirano (IB) se prepara por reacción del respectivo compuesto que contiene un grupo oxo (IA) con metilsulfato de trimetilsulfonio de la fórmula (VIII) $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$ como se detalla anteriormente.

LG representa un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable tal como halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferiblemente cloro, bromo o yodo, particularmente preferiblemente bromo.

Según una realización, R^2 se selecciona de 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_4, fenilo, fenil-alquilo C_1-C_4, fenil-alquenilo C_2-C_4 y fenil-alquinilo C_2-C_4, en el que el R^2 está en cada caso no sustituido o está sustituido con R^{12a} y/o R^{12b} como se define y preferiblemente se define en este documento.

Según una realización adicional, R^2 es alquilo C_1-C_6, en particular alquilo C_1-C_4, tal como CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^2 es alquilo C_1-C_6, en particular alquilo C_1-C_4, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido en este documento. Según una realización específica del mismo, R^2 es haloalquilo C_1-C_6, en particular haloalquilo C_1-C_4, más particularmente haloalquilo C_1-C_2. Según otra realización específica del mismo, R^2 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_2OCH_3 o $CH_2CH_2OCH_3$. Según todavía otra realización específica del mismo, R^2 es hidroxi-alquilo C_1-C_6, en particular hidroxilo-alquilo C_1-C_4, tal como CH_2CH_2OH.

Según aún otra realización, R^2 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^2 es cicloalquilo C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, en particular cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_4, más particularmente cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, que está sustituido por uno, dos o tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes en la unidad estructural alquilo y/o sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco o hasta el máximo número posible de idénticos o diferentes grupos R^{12b} en la unidad estructural cicloalquilo. R^{12a} y R^{12b} son en cada caso como se definen y preferiblemente se definen en este documento.

Según otra realización, R^2 es alquenilo C_2-C_6, en particular alquenilo C_2-C_4, tal como $CH_2CH=CH_2$, $CH_2C(CH_3)=CH_2$ o $CH_2CH=CHCH_3$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^2 es alquenilo C_2-C_6, en particular alquenilo C_2-C_4, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes como se define y preferiblemente definido en este documento. Según una realización específica del mismo, R^2 es haloalquenilo C_2-C_6, en particular haloalquenilo C_2-C_4, tal como $CH_2C(Cl)=CH_2$ y $CH_2C(H)=CHCl$. Según una realización específica adicional del mismo, R^2 es cicloalquilo C_3-C_8-alquenilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_8-alquenilo C_2-C_6, en particular cicloalquilo C_3-C_6-alquenilo C_2-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_6-alquenilo C_2-C_4.

Según aún otra realización, R^2 es alquinilo C_2-C_6, en particular alquinilo C_2-C_4, tal como $CH_2C{\equiv}CH$ o $CH_2C{\equiv}CCH_3$. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^2 es alquinilo C_2-C_6, en particular alquinilo C_2-C_4, que está sustituido con uno, dos o tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a} idénticos o diferentes, como se define y preferiblemente definido en este documento. Según una realización específica del mismo, R^2 es haloalquinilo C_2-C_6, en particular haloalquinilo C_2-C_4. Según una realización específica adicional del mismo, R^2 es cicloalquilo C_3-C_8-alquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_8-alquinilo C_2-C_6, en particular cicloalquilo C_3-C_6-alquinilo C_2-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_6-alquinilo C_2-C_4.

Según aún otra realización, R^2 es fenil-alquilo C_1-C_4, en particular fenil-alquilo C_1-C_2, tal como bencilo, en el que la unidad estructural alquilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a} como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C_1-C_4, en particular OCH_3 y CN, y en el que el fenilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de 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.

Según aún otra realización, R^2 es fenil-alquenilo C_2-C_4, en particular fenil-alquenilo C_2-C_3, tal como feniletenilo, en el que la unidad estructural alquenilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a} como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C_1-C_4, en particular OCH_3 y CN, y en el que el fenilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como definido y preferiblemente definido en este documento, en particular seleccionado de 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.

Según aún otra realización, R^2 es fenil-alquinilo C_2-C_4, en particular fenil-alquinilo C_2-C_3, tal como feniletinilo, en el que la unidad estructural alquinilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12a}, como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de halógeno, en particular F y Cl, alcoxi C_1-C_4, en particular OCH_3 y CN, y en el que el fenilo en cada caso está no sustituido o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de 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.

Según aún otra realización, R^2 es cicloalquilo C_3-C_8, en particular cicloalquilo C_3-C_6, tal como C_3H_5 (ciclopropilo), C_4H_7 (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos, en los que R^2 es cicloalquilo C_3-C_8, en particular cicloalquilo C_3-C_6, tal como C_3H_5 (ciclopropilo) o C_4H_7 (ciclobutilo), que está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco o hasta el máximo número posible de grupos R^{12b} idénticos o diferentes como se define y preferiblemente se define en este documento. Según una realización específica del mismo, R^2 es halocicloalquilo C_3-C_8, en particular halocicloalquilo C_3-C_6, tal como halociclopropilo, en particular 1-F-ciclopropilo o 1-Cl-ciclopropilo. Según una realización específica adicional del mismo, R^2 es cicloalquilo C_3-C_8-cicloalquilo C_3-C_8, en particular cicloalquilo C_3-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, en el que cada una de dichas unidades estructurales cicloalquil-cicloalquilo está no sustituida o lleva uno, dos o tres R^{12b} como se define y preferiblemente se define en este documento.

Según aún otra realización, R^2 es fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o lleva uno, dos, tres, cuatro o cinco R^{12b} seleccionados independientemente como se define y preferiblemente se define en este documento, en particular seleccionado de 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.

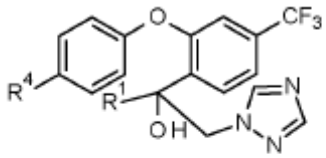
En una realización adicional de la invención, R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, en el que R^2 en cada caso está no sustituido o está sustituido con R^{12a} y/o R^{12b} como se define y preferiblemente se define en este documento. En cada caso, los sustituyentes también pueden tener los significados preferidos para el sustituyente respectivo como se definió anteriormente.

R^{12a} según la invención se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8, halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenalcoxi C_1-C_4. Según una realización, R^{12a} se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, alcoxi C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6 y halogenalcoxi C_1-C_2. Específicamente, R^{12a} se selecciona independientemente de F, Cl, OH, CN, alcoxi C_1-C_2, ciclopropilo, 1-F-ciclopropilo, 1-Cl-ciclopropilo y halogenalcoxi C_1-C_2.

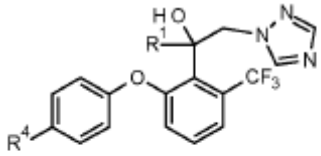
R^{12b} según la invención se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8, halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenalcoxi C_1-C_4. Según una realización, R^{12b} se selecciona independientemente de halógeno, CN, nitro, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, halogenalquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6 y halogenalcoxi C_1-C_2. Específicamente, R^{12b} se selecciona independientemente de F, Cl, OH, CN, nitro, CH_3, OCH_3, ciclopropilo, 1-F-ciclopropilo, 1-Cl-ciclopropilo y halogenmetoxi.

Por ejemplo, si los productos secundarios están contenidos en el material de partida, también se pueden producir los respectivos productos secundarios de triazol indeseados en la reacción:

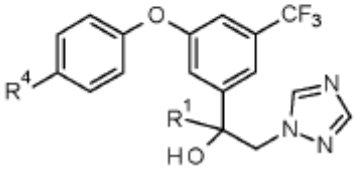
De acuerdo con lo anterior, se pueden producir productos secundarios (T2), (T3) y/o (T4):



(T2)



(T3)



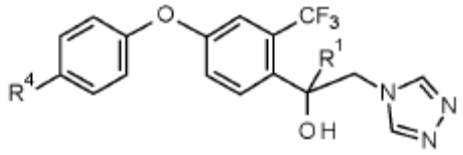
(T4)

En particular, los productos secundarios posibles (T2), (T3) y (T4), dependiendo del significado de las variables R^1 y R^4, se describen en la tabla T. En esta, cada línea corresponde a un compuesto de fórmula (T2), (T3) o (T4):

Tabla T:

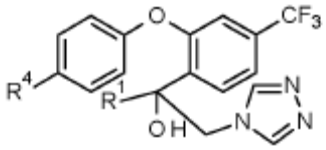
línea	R^1	R^4	Fórmula
T-1	CH_3	Cl	(T2)
T-2	CH_2CH_3	Cl	(T2)
T-3	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T2)
T-4	$CH(CH_3)_2$	Cl	(T2)
T-5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T2)
T-6	$C(CH_3)_3$	Cl	(T2)
T-7	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(T2)
T-8	CH_3	Cl	(T3)
T-9	CH_2CH_3	Cl	(T3)
T-10	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T3)
T-11	$CH(CH_3)_2$	Cl	(T3)
T-12	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T3)
T-13	$C(CH_3)_3$	Cl	(T3)
T-14	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(T3)
T-15	CH_3	Cl	(T4)
T-16	CH_2CH_3	Cl	(T4)
T-17	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T4)
T-18	$CH(CH_3)_2$	Cl	(T4)
T-19	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(T4)
T-20	$C(CH_3)_3$	Cl	(T4)
T-21	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(T4)

Un producto secundario no deseado de la reacción de triazol es también el triazol simétrico

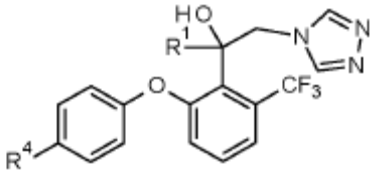


(ICs-1)

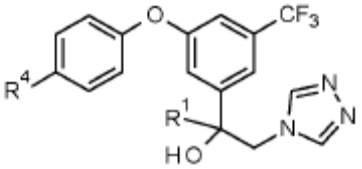
De acuerdo con lo anterior, pueden aparecer los respectivos productos secundarios simétricos de (T2), (T3) y/o (T4), denominados (Ts2), (Ts3) y (Ts4), respectivamente:



(Ts2)



(Ts3)



(Ts4)

En particular, los productos secundarios posibles (Ts2), (Ts3) y (Ts4), dependiendo del significado de las variables R^1 y R^4, se describen en la tabla Ts. En esta, cada línea corresponde a un compuesto de fórmula (Ts2), (Ts3) o (Ts4):

Tabla Ts:

línea	R^1	R^4	Fórmula
Ts-1	CH_3	Cl	(Ts2)
Ts-2	CH_2CH_3	Cl	(Ts2)
Ts-3	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts2)
Ts-4	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Ts2)
Ts-5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts2)
Ts-6	$C(CH_3)_3$	Cl	(Ts2)
Ts-7	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Ts2)
Ts-8	CH_3	Cl	(Ts3)
Ts-9	CH_2CH_3	Cl	(Ts3)
Ts-10	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts3)
Ts-11	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Ts3)
Ts-12	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts3)
Ts-13	$C(CH_3)_3$	Cl	(Ts3)
Ts-14	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Ts3)
Ts-15	CH_3	Cl	(Ts4)
Ts-16	CH_2CH_3	Cl	(Ts4)
Ts-17	$CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts4)
Ts-18	$CH(CH_3)_2$	Cl	(Ts4)
Ts-19	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	(Ts4)
Ts-20	$C(CH_3)_3$	Cl	(Ts4)

Ts-21	C_3H_5 (ciclopropilo)	Cl	(Ts4)

En una realización de la invención, el procedimiento (iv) es el siguiente:

(iv) hacer reaccionar el oxirano (IB) como se define en la etapa (iii) con 1H-1,2,4-triazol y una base inorgánica para obtener compuestos

(IC), en el que R^2 es hidrógeno (compuestos IC-1).

La base inorgánica usada en la etapa (iv) se selecciona preferiblemente de NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3, más específicamente de NaOH y KOH. Según una realización, se usa NaOH. Según una realización adicional, se usa KOH.

Según una realización específica, se usa la sal de sodio de 1H-1,2,4-triazol como base, en el que dicha sal de sodio se prepara usando triazol y una base preferiblemente seleccionada de NaOH, NaH y Na-alcoholatos. Véase también el documento DE 3042302.

La cantidad de base usada en la etapa (iv) es preferiblemente igual o menos de 1 eq, en particular menos de 1 eq, más preferiblemente igual o menos de 0.8 eq, incluso más preferiblemente igual o menos de 0.6 equivalentes por 1 equivalente del compuesto (IB). También se prefieren cantidades de base que sean iguales o menos de 0.4 equivalentes, en particular iguales o menos de 0.2 equivalentes, específicamente iguales o menos de 0.1 eq por 1 equivalente del compuesto (IB). 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 del compuesto (IB).

Se pueden obtener mayores rendimientos de los compuestos (IC-1) si se usa menos de 1 eq de base en relación con el compuesto (IB). En realizaciones específicas de los mismos, se usa NaOH como base, preferiblemente en una cantidad como la dada anteriormente, en particular en una cantidad de 0.1 a 0.55 eq en relación con el oxirano de fórmula (IB).

Para tener preferiblemente tiempos de reacción bajos, son favorables temperaturas de al menos 100 ºC, más preferiblemente al menos 110 ºC, en particular al menos 120 ºC son favorables. También es una realización someter a reflujo la mezcla de reacción. Preferiblemente, la temperatura de reacción no es superior a 150 °C, en particular no superior a 140 °C. Específicamente, se usa una temperatura de reacción de 120 °C a 140 °C.

La cantidad de 1H-1,2,4-triazol usada en la etapa (iv) generalmente es al menos 1 eq por mol de oxirano (IB). Según una realización, el 1H-1,2,4-triazol se usa en exceso en relación con el oxirano (IB). Se prefieren más de 1 eq a 2 eq, más preferiblemente más de 1 eq a 1.8 eq, incluso más se prefieren más de 1 eq a 1.6 eq. Principalmente por razones económicas, se puede preferir usar al menos 1.1 eq, específicamente 1.15 eq, a 1.5 eq de triazol en relación con oxirano (IB).

El disolvente usado en la etapa (iv) se selecciona preferiblemente de dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona. La más preferido es dimetilformamida.

Según una realización preferida, los compuestos (IC-1) resultantes de la etapa (iv) se cristalizan a partir de un disolvente apropiado 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, iso-propanol, n-butanol, isobutanol o cualquier mezcla de los mismos. En particular, el alcohol alifático se selecciona de metanol y etanol.

En general, para la etapa de cristalización, el disolvente, en particular la dimetilformida como se describe anteriormente, se evapora en primer lugar en gran parte, preferiblemente a presión reducida. Preferiblemente, al menos el 55% del disolvente, más preferiblemente al menos el 60% del disolvente, más específicamente al menos el 70% del disolvente se eliminan. Específicamente, se puede preferir, si se elimina al menos el 80%, más específicamente al menos el 90% del disolvente, tal como DMF, el disolvente se puede reciclar para usarlo nuevamente en la etapa del procedimiento (iv), si es necesario después se ha rectificado aún más antes.

Luego, se agregan agua y el respectivo disolvente apropiado tal como un éter, por ejemplo éter dietílico, 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 (IC-1) se obtiene entonces preferiblemente por cristalización directamente del concentrado, por ejemplo, mezcla de reacción con tolueno. También preferido y apropiado según la invención es el cambio de disolvente a por ejemplo, metanol o etanol (véase arriba) para la cristalización de los productos.

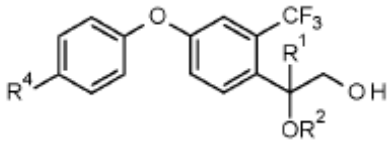
Según una realización, se agregan cristales de semilla para la etapa de cristalización.

Al usar la etapa de cristalización, en particular cuando se llevan a cabo las etapas del procedimiento (iv), la formación del triazol simétrico no deseado (ICs-1) como se describió anteriormente se puede reducir a igual o menos del 10%, más preferiblemente igual o menos del 8%, incluso más preferiblemente igual o menos del 5%, incluso más preferiblemente igual o menos del 2%.

Preferiblemente, la proporción del compuesto aislado (IC-1) al triazol simétrico (ICs-1) es al menos 20:1, más preferiblemente al menos 30: 1, incluso más preferiblemente 50:1, más específicamente 70:1) En particular, la proporción del compuesto (IC-1) a (ICs-1) es al menos 30: 1.

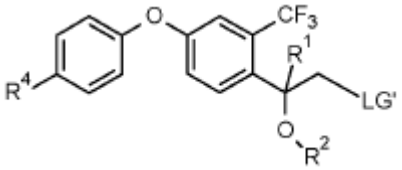
También se pueden llevar a cabo otros métodos de reacción adicional de los oxiranos (IB) a productos finales (IC).

Por ejemplo, el anillo epóxido de los compuestos (IB) se puede escindir por reacción con los alcoholes R_2OH preferiblemente en condiciones ácidas para dar como resultado los compuestos IX:



IX

Posteriormente, los compuestos IX resultantes se hacen reaccionar con agentes halogenantes o agentes sulfonantes tales como PBr_3, cloruro de mesilo PCl_3, cloruro de tosilo o cloruro de tionilo, para obtener compuestos X en los que LG' es un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable tal como halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferiblemente cloro, bromo o yodo, particularmente preferiblemente bromo o alquilsulfonilo. Luego, los compuestos X se hacen reaccionar con 1H-1,2,4-triazol para obtener los compuestos IC como se conoce en la técnica y/o se describe anteriormente:



X

Para obtener compuestos de fórmula IC, en el que el grupo alcohol se deriva en un grupo éter para dar como resultado los compuestos de fórmula IC-2, en el que las variables se definen anteriormente, se puede llevar a cabo la siguiente etapa:

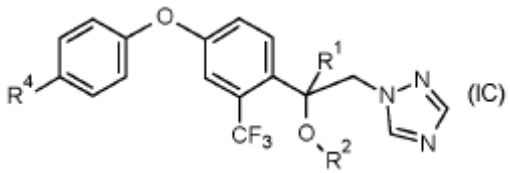
(v) derivar el compuesto de fórmula (IC-1) como se define en la etapa (iv) en condiciones básicas con R^2-LG, en el que LG es un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable; para dar como resultado los compuestos (IC-2).

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

Los disolventes apropiados son, por ejemplo, éteres, en particular éteres cíclicos. Los disolventes posibles son, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), éter dietílico, TBME (tert-butil metil éter), CPME (ciclopentil metil éter), DME (1,2-dimetoxietano) y 1,4-dioxano. Otros disolventes que pueden ser apropiados son, por ejemplo, diisopropil éter, di-n-butil éter y/o diglima. A menudo, el uso de THF o 2-metil-THF es particularmente apropiado. Adicionalmente, también puede ser apropiado usar combinaciones de dos o más disolventes diferentes, tal como por ejemplo cualquier combinación de los disolventes enumerados anteriormente o cualquiera de los éteres enumerados con hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano o hidrocarburos aromáticos como tolueno o xilenos

El experto en el arte está familiarizado con la reacción en la etapa (v) y puede variar las condiciones de reacción de forma análoga a las síntesis conocidas.

En una realización, se obtiene un compuesto de triazol de la fórmula IC mediante



(IC)

(iv-a) hacer reaccionar un oxirano de la fórmula (IB) como se define en este documento; con 1H-1,2,4-triazol y una base inorgánica, en la que se usa menos de 1 equivalente de dicha base por 1 equivalente del compuesto (IB), dando como resultado los compuestos de fórmula (IC).

Para obtener los compuestos de fórmula (IC-2), en la que el grupo alcohol se deriva (dando como resultado "OR^2", véase más arriba), se puede llevar a cabo la etapa de derivación anterior.

En las definiciones de las variables dadas en este documento, se usan términos colectivos que generalmente son 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.

El término "alquilo C_1-C_6" 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-dimetiletilo, 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 C_2-C_4" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como etilo, propilo (n-propilo), 1-metiletilo (iso-propoilo), butilo, 1- metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (iso-butilo), 1,1-dimetiletilo (tert-butilo).

El término "cicloalquilo C_3-C_8" se refiere a radicales hidrocarburo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 8 miembros de anillo de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Los significados y significados preferidos descritos en este documento para las variables R^1, R^2, R^4, X, R' y R" se aplican a todos los compuestos y los precursores de los compuestos y productos secundarios en cualquiera de las etapas del procedimiento detalladas en este documento.

R^4 según la presente invención se selecciona independientemente de F y Cl. Específicamente, los siguientes compuestos IC.1 a IC.7 se pueden preparar ventajosamente usando el procedimiento según 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-ciclopropilo-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-ciclopropilo-2-metoxietil]-1,2,4-triazol;

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

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

Ejemplos

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

Ejemplo 1-1: Síntesis de [4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilo-metanona

Etapas 1-1a y 1-1b:

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 94.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.38 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 61.0 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.57 mol) y 1.1 g de cloruro de cobre (I) (0.01 mol) en un matraz de 1000 ml con cuatro cuellos equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 1.1 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 2 horas a 40 ºC. Se agregaron 300 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 g de agua y 60 g de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar un producto de color marrón oscuro. Este se disolvió en 220 g de DMF y se transfirió a un matraz de cuatro cuellos de 1 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo. Se agregaron 68 g de carbonato de potasio (0.49 mol) y una mezcla de 54 g de 4-clorofenol (0.42 mol) y 20 g de DMF a temperatura ambiente, el recipiente se calentó a 130 °C y se mantuvo a esta temperatura, durante 2 h. La mezcla se enfrió a 120 °C y la presión se redujo lentamente a 100 mbar. La destilación del disolvente se continuó bajo estas condiciones hasta que no se formó más condensado. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 200 ml de tolueno seguido de 500 g de agua con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 200 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 200 g de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 126.4 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 91.5%, 0.34 moles, 88.6% del rendimiento teórico).

Ejemplo 1-2: Síntesis de [4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilo-metanona

Etapa 1-2a Síntesis de ciclopropilo-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metanona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 94.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.38 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 61.0 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.57 mol) y 1.1 g de cloruro de cobre (I) (0.01 mol) en un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 1.1 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 2 horas a 40 ºC. Se agregaron 300 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 g de agua y 60 g de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 89.9 g de un producto de color marrón oscuro (pureza: 92.4%, 0.36 mol, 93.4% del rendimiento teórico).

Etapa 1-2b: Síntesis de [4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilo-metanona

Un matraz de cuatro cuellos de 4 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 91 g de [4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-ciclopropilo-metanona (pureza 97%, 0.38 mol), 200 g de DMF y 68 g de carbonato de potasio (0.49 mol). Se agregó una mezcla de 54 g de 4-clorofenol (0.42 mol) y 20 g de DMF a temperatura ambiente, el recipiente se calentó a 130 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 400 ml de MTBE seguido de 750 g de agua con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 300 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 200 ml de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 130.4 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 94.0%, 0.36 mol, 94.6% del rendimiento teórico).

Ejemplo 2-1: Síntesis de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Etapas 2-1a y 2-1b:

Se cargó un matraz de 2 l de cuatro cuellos equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo con 270.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 1.1 mol) y 1000 ml de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 700 g, 1.44 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 1000 ml de tolueno, 167.0 g de cloruro de ácido isobutírico (1.57 moles) y 3.5 g de cloruro de cobre (I) (0.035 moles) en un

matraz de 4 litros y cuatro cuellos equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 3.5 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 500 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 500 g de solución de amoníaco al 10%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar un producto de color marrón. Este se disolvió en 700 g de DMF y se transfirió a un matraz de 4 litros y cuatro cuellos equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo. Se agregaron 200 g de carbonato de potasio (1.45 mol) y una mezcla de 160 g de 4-clorofenol (0.42 mol) y 60 g de DMF a temperatura ambiente, el recipiente se calentó a 130 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 1000 ml de MTBE seguido de 1000 g de agua con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 500 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 500 g de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 339.4 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 87.3%, 0.86 mol, 78.8% del rendimiento teórico).

Ejemplo 2-2 Síntesis de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Etapa 2-2a1: Síntesis de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Se cargó un recipiente de 1 m^3 equipado con un agitador de 2 cuchillas de 3 niveles con 100 kg de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 407 mol) y 150 kg de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 272 kg, 530 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 33 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución se transfirió a un 1m^3-IBC. El recipiente se cargó con 150 kg de tolueno, 65 kg de cloruro de ácido isobutírico (611 moles) y 1.2kg de cloruro de cobre (I) (12.2 moles), y se agregó la solución de Grignard en el IBC manteniendo la temperatura entre 25 y 40 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 1.2kg de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 90 minutos a 40 ºC. El recipiente se enfrió a 10 ºC y se agregaron 200 kg de agua con una temperatura de 5 ºC, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar durante 1 hora. La fase acuosa inferior se separó y la fase orgánica se lavó con una mezcla de 100 kg de agua y 50 kg de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un contenedor industrial a granel (IBC). Se procesaron tres lotes idénticos, se combinaron las fases orgánicas de los cuatro lotes y se destilaron los disolventes y otros volátiles a 10 mbar y 40 °C para dejar 393 kg de un producto de color marrón (pureza: 86.7%, 1455 mol, 89.3% de lo teórico rendimiento).

Etapa 2-2a2: Síntesis de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 200.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.81 mol) y 300 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 544 g, 1.12 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 300 g de tolueno, 165.7 g de cloruro de ácido isobutírico (1.59 mol) y 0.243 g de cloruro de cobre (I) (0.0025 mol) en un matraz de 2000 ml con cuatro cuellos equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 0.243 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 2 horas a 40 ºC. Se agregaron 500 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 500 g de una solución de amoníaco al 5%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 194.0 g de un producto de color marrón oscuro (pureza: 86.2%, 0.71 mol, 87.6% del rendimiento teórico).

Etapa 2-2b1: Síntesis de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Se cargó un recipiente de 1 m^3 equipado con un agitador de 2 cuchillas de 3 niveles con 100 kg de carbonato de potasio (723.6 mol) y 128 kg de DMF. Se agregó 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona (131kg, 86.7%, 485mol) a temperatura ambiente, seguido de 132 kg de una solución de 4-clorofenol en DMF (56.7%, 581.9 moles, 57.16 kg de DMF). Las líneas de alimentación se enjuagaron con un total de 15 kg de DMF. El contenido del recipiente se calentó a 130 ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 3.5 h. El recipiente se enfrió a 25 °C y se aplicó un vacío de 10 mbar. La temperatura se elevó lentamente a 100 ºC para destilar la mayor parte del DMF y otros volátiles. Cuando no se formó más condensado, el recipiente se lavó con nitrógeno y se agregaron 400 kg de tolueno seguido de 400 kg de agua. Después de 30 minutos, el agitador se detuvo y después de 60 minutos adicionales se separó la fase acuosa inferior. La fase orgánica restante se lavó con 115 kg de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se descargó a un IBC para producir 580 kg de una solución que contenía el 27.8% del producto deseado (161.2kg, 470 moles, 97% del rendimiento teórico).

Etapa 2-2b2: Síntesis de 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona

Un matraz de cuatro cuellos de 100 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, trampa Dean-Stark, y un embudo de goteo se cargó con 5g de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ona (pureza 84.7%, 0.0181mol), 10g de o-xileno, 3.49g de 4-clorofenol (0.03mol) y 1.52g de solución de hidróxido de potasio (50%, 0.03mol), y se calentó a reflujo (151 °C) durante 5h. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 20 ml de o-xileno y 20 g de agua con agitación y se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico al 20%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de o-xileno. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 20 ml de o-xileno. Las fases orgánicas combinadas se transfirieron a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 7.5 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 78.5%, 0.02 mol, 95.0% del rendimiento teórico).

Ejemplo 3-1: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Etapas 3-1a y 3-1b:

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 94.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.38 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 46.0 g de cloruro de acetilo (0.57 mol) y 1.1 g de cloruro de cobre (I) (0.01 mol) en un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 1.1 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 300 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 g de agua y 60 g de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 ºC y 10 mbar para dejar un producto de color marrón. Esto se disolvió en 220 g de DMF y se transfirió a un matraz de cuatro cuellos de 2 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo. Se agregaron 68.0 g de carbonato de potasio (0.49 mol) y una mezcla de 54.0 g de 4-clorofenol (0.42 mol) y 14 g de DMF a temperatura ambiente, el recipiente se calentó a 130 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 750 g de agua seguido de 400 ml de tolueno con agitación. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 200 g de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 60 ºC y 5 mbar para dejar 109.7 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 83.8%, 0.29 moles, 76.3% del rendimiento teórico).

Ejemplo 3-2: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Etapa 3-2a1: Síntesis de 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 1 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 96.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 95%, 0.38 mol) y 150 g de MTBE. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de MTBE, 45.0 g de cloruro de acetilo (0.56 mol) y 1.1 g de cloruro de cobre (I) (0.01 mol) en un reactor de vidrio de doble pared de 2 l equipado con un agitador de 2 cuchillas de 3 niveles, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 1.1 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 200 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 g de agua y 50 g de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 78.5 g de un aceite de color marrón oscuro (pureza: 95.0%, 0.36 mol, 96.4% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2a2: Síntesis de 4-cloro-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 94.0 g de 2-bromo-5-cloro-benzotrifluoruro (pureza del 96%, 0.35 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 61.0 g de cloruro de acetilo (0.57 mol) y 0.5 g de cloruro de cobre (I) (0.005 mol) en un matraz de cuatro cuellos de 1 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 0.5 g de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 2.5 h a 40 °C. Se agregaron 300 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 g de agua y 60 g de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y

10 mbar para dejar 94.0 g de un producto de color marrón oscuro (pureza: 79.3%, 0.30 mol, 86.2% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2a3: Síntesis of 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona

Un recipiente de 2.5 m^3 equipado con un agitador de 2 cuchillas de 3 niveles se cargó con 250 kg de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 1019 mol) y 375 kg de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 681 kg, 1397 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 33 °C. Después de agitar durante 45 minutos, esta solución se transfirió a IBC de 1m^3. El recipiente se cargó con 375 kg de tolueno, 120 kg de cloruro de acetilo (1498 mol) y 3.0 kg de cloruro de cobre (I) (30.3 mol), y se agregó la solución de Grignard en los IBC manteniendo la temperatura entre 25 y 40 °C. Después de dosificar la mitad de la solución de Grignard, se agregaron otros 3.0 kg de cloruro de cobre (I). Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 90 minutos a 40 ºC. El recipiente se enfrió a 10 ºC y se agregaron 500 kg de agua previamente enfriada a 10 ºC, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar durante 1 hora. La fase acuosa inferior se separó y la fase orgánica se lavó con una mezcla de 250 kg de agua y 25 kg de solución de amoníaco al 25%. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a los IBC y dio 1677 kg de una solución ligeramente marrón que contenía el 10.4% del producto deseado (846 moles, 82.8% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2a4: Síntesis of 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 94.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.38 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 46.0 g de cloruro de acetilo (0.57 mol) y 0.76 g de cloruro de cobre (I) (0.0077 mol) en un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Se agregaron 300 g de agua, la mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 300 g de agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 81.4 g de un aceite de color marrón (pureza: 81.6%, 0.32 mol, 84.1% del rendimiento teórico). El condensado contenía 3.9 g del producto (5.0% de rendimiento adicional).

Etapa 3-2a5: Síntesis de 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona

Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 1 l equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo con 94.0 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 0.38 mol) y 150 g de tolueno. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 243 g, 0.5 mol) manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, esta solución se agregó a una mezcla de 150 g de tolueno, 6.0 g de cloruro de acetilo (0.076 mol) y 0.76 g de cloruro de cobre (I) (0.0077 mol) en un matraz de cuatro cuellos de 1000 ml equipado con un agitador de cuchillas de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Paralelamente a esta dosificación, se agregaron 40 g de cloruro de acetilo (0.51 mol). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 300 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 300 g de agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 81.8 g de un aceite de color marrón (pureza: 80.5%, 0.32 mol, 83.4% del rendimiento teórico). El condensado contenía 3.3 g del producto (4.2% de rendimiento).

Etapa 3-2b1: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Un recipiente de 2.5 m^3 equipado con un agitador de 2 cuchillas de 3 niveles se cargó con 250 kg de carbonato de potasio (1809 mol) y 460 kg de DMF. Se agregó 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona técnico (260 kg, 77.7%, 979 mol) a temperatura ambiente, seguido de 310 kg de una solución de 4-clorofenol en DMF (57%, 1375 mol, 133.3 kg de DMF). Las líneas de alimentación se enjuagaron con un total de 25 kg de DMF. El contenido del recipiente se calentó a 130ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 3.5 h. El recipiente se enfrió a 25 °C y se aplicó un vacío de 10 mbar. La temperatura se elevó lentamente a 100 ºC para destilar la mayor parte del DMF y otros volátiles. Cuando no se formó más condensado, el recipiente se enjuagó con nitrógeno y se agregaron 1000 kg de tolueno seguido de 1000 kg de agua. Después de 30 minutos, el agitador se detuvo y después de 60 minutos adicionales se separó la fase acuosa inferior. La fase orgánica restante se lavó con 350 kg de solución de hidróxido de sodio (5%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se descargó a los IBC para producir 1381 kg de una solución que contenía el 22.0% del producto deseado (304.2 kg, 967 moles, 98.7% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2b2: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, trampa Dean-Stark y un embudo de goteo se cargó con 100 g de 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona (pureza 78%, 0.38 mol), 100 g de o-xileno, 54 g de 4-clorofenol (0.42 mol) y 78.5 g de carbonato de potasio (0.57 mol). El recipiente se calentó a reflujo

durante 5 h eliminando 4.8 g de agua. El recipiente se enfrió a 25 ºC, se agregaron 250 ml de o-xileno y 320 g de agua con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de o-xileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 g de solución de hidróxido de sodio (10%) y la fase acuosa inferior se separó. La fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 137.2 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 82.6%, 0.36 mol, 95.2% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2b3: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Se cargó un recipiente a presión de 100 ml (Premex) equipado con un agitador mecánico con 20 g de 4-fluoro-2-trifluorometil-acetofenona (pureza 78%, 0.08 mol), 20 g de tolueno, 13.6 g de 4-clorofenol (0.11 mol), y 6.4 g de hidróxido de potasio (0.11 mol). El recipiente se selló y se calentó a 153 °C, durante 5 h. Después de enfriar y despresurizar, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía 20 g de tolueno y 40 g de agua y se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico al 20%. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 28.5 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 73.3%, 0.07 moles, 87.7% del rendimiento teórico)

Etapa 3-2b4: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 100 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 5.7 g de 4-cloro-2-trifluorometil-acetofenona (pureza del 81.0%, 20.7 mmol), 10 g de N -metilpirrolidona, 3.2 g de 4-clorofenol (24.9 mmol) y 3.3 g de carbonato de sodio (31.1 mmol), y se calentó 180 °C, durante 17 h. El recipiente se enfrió a 25 °C y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio a 60 °C/8 mbar. Se agregaron 50 ml de tolueno y 40 g de agua con agitación, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10 g de agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 10 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se transfirieron a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 ºC y 10 mbar para dejar 8.1 g de un producto ligeramente marrón (pureza: 66.7%, 17.2 mmol, 82.8% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2b5: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 9.0 g de 4-cloro-2-trifluorometil-acetofenona (pureza 78.8%, 31.9 mmol), 15 g de dimetilo imidazolidinona, 5.3 g de 4-clorofenol (41.2mmol) y 7.4 g de carbonato de potasio (53.5 mmol), y se calentó a 170 °C, durante 6 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC y se agregaron 40 ml de tolueno y 35 g de agua con agitación, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 20 g de solución de hidróxido de sodio al 5%. Las fases se separaron, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 16.0 g de un producto de color parduzco (pureza: 50.2%, 25.5 mmol, 80.1% del rendimiento teórico).

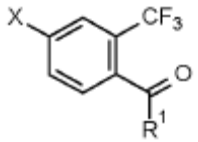
Etapa 3-2b6: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Se cargó un vial de microondas de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética con 6.0 g de 4-fluoro-2-trifluorometilacetofenona (pureza 78.0%, 22.7 mmol) y 4.8 g de 4-cloro fenolato de sodio (31.8 mmol), y se calentó en un horno microondas a 160 °C, durante 3 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC y se enjuagó con 30 ml de tolueno y 20 g de ácido clorhídrico al 10% en un embudo de separación. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 6 ml de tolueno, las fases orgánicas combinadas se transfirieron a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 8.7 g de un producto de color parduzco (pureza: 75.52%, 20.9 mmol, 91.9% del rendimiento teórico).

Etapa 3-2b7: Síntesis de 4-(4-clorofeniloxi)-2-trifluorometil-acetofenona

Se cargó un vial de microondas de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética con 6.0 g de 4-fluoro-2-trifluorometilacetofenona (pureza 78.0%, 22.7 mmol), 6 g de tolueno y 5.3 g de 4-cloro fenolato de potasio (31.8 mmol), y se calentó en un horno microondas a 160 °C, durante 3 h. El recipiente se enfrió a 25 ºC y se enjuagó con 20 g de tolueno y 20 g de ácido clorhídrico al 10% en un embudo de separación. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 5 ml de tolueno, las fases orgánicas combinadas se transfirieron a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 9.3 g de un producto de color parduzco (pureza: 74.0%, 21.9 mmol, 96.3% del rendimiento teórico).

Ejemplo 4 Preparación de 2-acil-5-halógeno-benzotrifluoruros usando Mg



Ejemplo 4a: 4-fluoro-2-(trifluorometil)-acetofenona

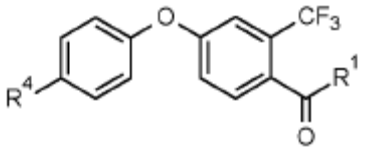
Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 1.10 g de chips de magnesio (45 mmol) y 50 g de THF. Se agregó 1 g de una solución 2M de cloruro de isopropil magnesio para la activación. Se agregaron 10 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 41 mmol) en 60 minutos, la temperatura aumentó a 52 °C. Después de agitar durante 60 minutos, esta solución de Grignard se decantó del metal restante, se transfirió a un embudo de goteo y se agregó en 60 minutos a una mezcla de 50 g de tolueno, 4.8 g de cloruro de acetilo (61 mmol) y 0.08 g de cloruro de cobre (I) (0.8 mmol) en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 50 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 25 g de agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 9.2 g de un producto de color marrón oscuro (pureza: 59.5%, 27 mmol, 65% del rendimiento teórico)

Ejemplo 4b: 4-fluoro-2-(trifluorometil)-acetofenona

Un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, un condensador de reflujo y un embudo de goteo se cargó con 0.90 g de chips de magnesio metálico (37 mmol) y 40 g de THF. Se agregó 1 g de una solución 2M de cloruro de isopropil magnesio para la activación. Se agregaron 10 g de 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (pureza 99%, 41 mmol) en 60 minutos, la temperatura aumentó a 50 °C. Después de agitar durante 60 minutos, todo el magnesio se había desvanecido y la solución de Grignard se transfirió a un embudo de goteo y se agregó en 60 minutos a una mezcla de 40 g de tolueno, 4.0 g de cloruro de acetilo (51 mmol) y 0.08 g de cloruro de cobre (I) (0.8 mmol) en un matraz de cuatro cuellos de 500 ml equipado con un agitador de cuchilla de teflón, condensador de reflujo y un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 38 y 42 °C. Cuando se completó la adición de Grignard, la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Se agregaron 30 g de agua, la solución se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con 25 g de agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se eliminó a 40 °C y 10 mbar para dejar 9.2 g de un producto de color marrón oscuro (pureza: 60.9%, 27 mmol, 74% del valor teórico rendimiento basado en Mg).

REIVINDICACIONES

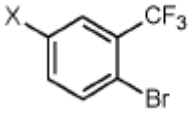
1. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de cetona (IA)



(IA)

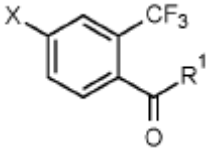
que comprende las siguientes etapas:

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



(III)

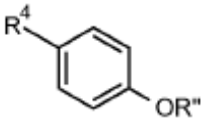
con R'-Mg-Hal (IV) o Mg y $R^1C(=O)Cl$ (V) en presencia de un catalizador de Cu(I) en una cantidad de 0.005 a 0.065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (III), para dar como resultado los compuestos II



(II)

y

(ii) hacer reaccionar el compuesto (II) como se define en la etapa (i) con un derivado de fenol de fórmula (VI)



(VI)

en presencia de una base si R" es hidrógeno;

en la que las variables se definen de la siguiente manera:

X es F o Cl;

R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 es F o Cl;

R' es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6;

Hal es halógeno; y

R" es hidrógeno o un catión de metal alcalino.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de Cu(I) es Cu(I)Cl.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R' es iso-propilo.

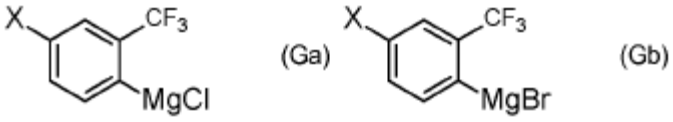
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Hal es Br o Cl, en particular Br.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es F.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 se selecciona de CH_3, $CH(CH_3)_2$ y ciclopropilo.

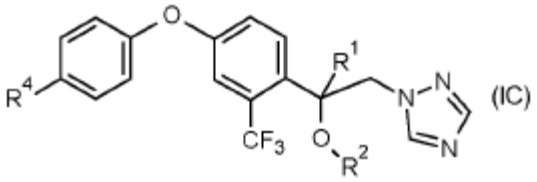
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es Cl.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que durante la etapa del procedimiento (i) los compuestos de Grignard Ga y/o Gb



está/están formados, en los que X es F o Cl.

9. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de triazol de la fórmula (IC)



en la que R^1 y R^4 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y

R^2 es hidrógeno, 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-alquenilo C_2-C_4 o fenil-alquinilo C_2-C_4;

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

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

en la que las unidades estructurales cicloalquilo y/o fenilo de R^2 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:

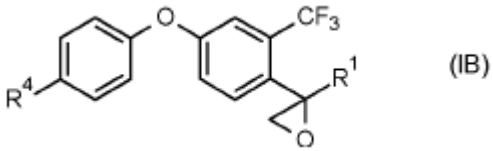
R^{12b} halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8, halocicloalquilo C_3-C_8 y halogenalcoxi C_1-C_4;

que comprende las siguientes etapas:

(i) según la reivindicación 1;

(ii) según la reivindicación 1;

(iii) hacer reaccionar una cetona de fórmula (IA) como se define en la etapa (ii) a oxiranos (IB);



y

(iv) hacer reaccionar el oxirano (IB) como se define en la etapa (iii) con 1H-1,2,4-triazol en presencia de una base para obtener compuestos (IC), en la que R^2 es hidrógeno (compuestos IC-1);

y, para obtener los compuestos en los que R^2 es diferente de hidrógeno:

(v) derivar el compuesto de fórmula (IC-1) como se define en la etapa (iv) en condiciones básicas con R^2-LG, en la que LG es un grupo saliente nucleofílicamente reemplazable; para dar como resultado los compuestos (IC-2).

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la reacción con el oxirano (IB) se lleva a cabo con un haluro de trime-tilsulfu(ox)onio ($(CH_3)_3S^+$ $(O)Hal^-$) (VII), en el que Hal es halógeno, o metilsulfato de trimetilsulfonio de fórmula (VIII) $(CH_3)_3S^+$ $CH_3SO_4^-$.