(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 774 363**

(51) Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)
C07D 261/12 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/EP2015/059612**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15166094**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15722685 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3137449**

(54) Título: **Proceso para preparar cicloserinas sustituidas**

(30) Prioridad:

30.04.2014 EP 14166654

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2020

(73) Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel, CH

(72) Inventor/es:

SMEJKAL, TOMAS;
SMITS, HELMARS;
LOTHSCHUETZ, CHRISTIAN y
TERINEK, MIROSLAV

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 774 363 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar cicloserinas sustituidas

La presente invención se refiere a nuevos métodos para producir cicloserinas sustituidas en la posición 2 (4-amino-isoxazolidin-3-ona) y a intermedios útiles en la preparación de cicloserinas sustituidas en la posición 2.

Las cicloserinas sustituidas en la posición 2 son intermedios útiles en la preparación de ciertos compuestos activos como insecticidas, por ejemplo, aquellos descritos en los documentos WO2011/067272 y WO2012/163959. Algunas cicloserinas también se utilizan como antibióticos de amplio espectro.

Las cicloserinas sustituidas en la posición 2 se preparan en el documento WO2011/067272 de acuerdo con el método descrito en *Chem. Pharm.* Bull. 2002, 50(4) 554-557, que conlleva la alquilación de la cicloserina original o de los derivados de cicloserina tal como un *tert*-butiloxicarbonilo. Se han descrito procedimientos similares en *Tet. Lett.* 2012, 2564-2567.

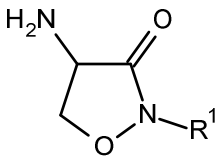
Los principales inconvenientes de los métodos conocidos de alquilación de cicloserinas incluyen la formación de subproductos isoméricos procedentes de la *O*-alquilación en lugar de la *N*-alquilación deseada, y la posible epimerización del estereocentro de la cicloserina, especialmente cuando se utilizan condiciones muy básicas. También existen limitaciones impuestas por la baja reactividad y accesibilidad de los correspondientes reactivos de alquilación.

Se ha observado que los insecticidas descritos en los documentos WO2011/067272 y WO2012/163959 son más eficaces cuando el resto de cicloserina está presente en la molécula con la estereoconfiguración D, lo que hace que sea especialmente deseable encontrar métodos para derivatizar la cicloserina que reduzcan la epimerización.

Aunque se ha descrito la derivatización regioselectiva de la cicloserina en *Tet. Lett.* 2012, 2564-2567, se necesitó un equipo especial y este método no es apropiado para la producción a escala comercial.

En la actualidad, se han descubierto sorprendentemente los métodos para derivatizar cicloserinas que permiten la preparación de cicloserinas sustituidas en la posición 2 sin necesitar un material de partida de tipo cicloserinas. Estos métodos también proporcionan ventajas adicionales al evitar la necesidad de grupos protectores y al permitir la preparación de cicloserinas sustituidas en la posición 2 con una esteroconfiguración definida.

En un aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

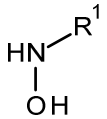
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

que comprende

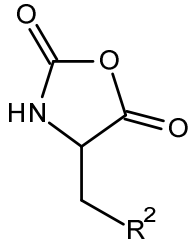
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales



(II)

donde R^1 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I)

con un compuesto de fórmula (III)



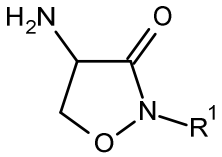
(III)

donde R^2 es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base.

Posteriormente, se proporcionan ejemplos de bases adecuadas y preferidas para llevar a cabo la etapa a.

En un aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

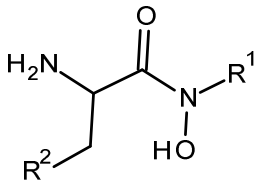
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

que comprende

a-1. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para producir el compuesto de fórmula (V) o una de sus sales:



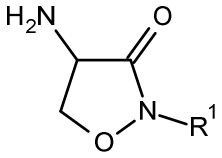
(IV)

donde R^1 y R^2 son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) y fórmula (III) en presencia de un ácido adecuado; y

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

Posteriormente, se proporcionan ejemplos de ácidos adecuados utilizados en la etapa a-1 y ácidos preferidos utilizados en la etapa a-1. Posteriormente, se proporcionan ejemplos de bases adecuadas utilizadas en la etapa a-2 y bases preferidas utilizadas en la etapa a-2.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV) que comprende realizar la etapa a-1 tal como se ha definido anteriormente. En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

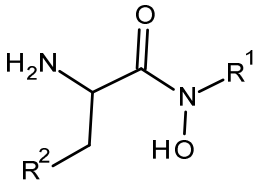
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

que comprende la etapa a-2

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde

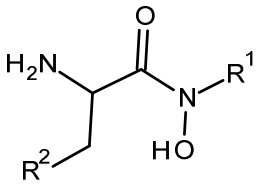
R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende realizar la etapa a-2. tal como se ha definido anteriormente. En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV)

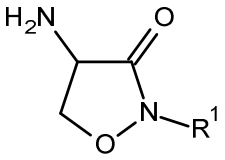


(IV)

donde R^1 y R^2 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula (I) y fórmula (III)

que comprende hacer reaccionar de acuerdo con la etapa a-1. el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para producir el compuesto de fórmula (IV)

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

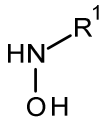
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

que comprende

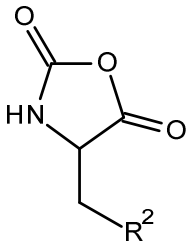
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales



(II)

donde R^1 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I);

con un compuesto de fórmula (III)



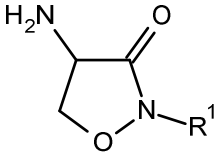
(III)

en presencia de una base

donde

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

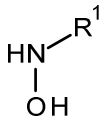
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

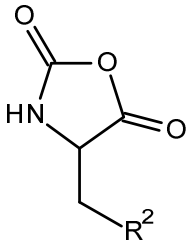
que comprende

a-1. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



(II)

con el compuesto de fórmula (III)



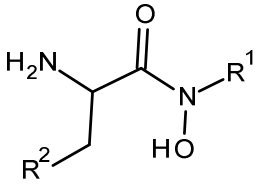
(III)

en presencia de un ácido adecuado

donde

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

para producir el compuesto de fórmula (IV) o una de sus sales



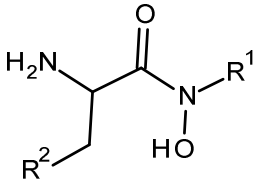
(IV)

donde R^1 y R^2 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula (I) y fórmula (III)

y

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

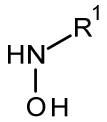
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

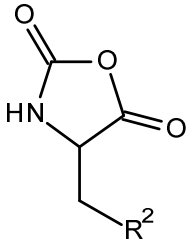
que comprende

a-1. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



(II)

con el compuesto de fórmula (III)



(III)

en presencia de un ácido adecuado

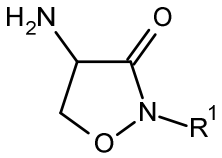
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato;

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

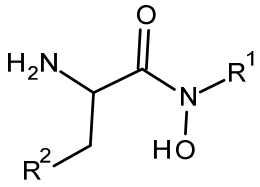
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

que comprende la etapa a-2

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

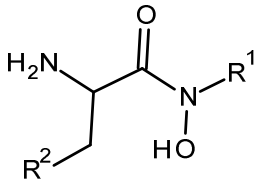
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde

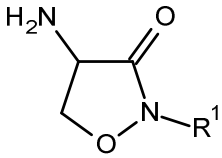
R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

o una de sus sales o *N*-óxidos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

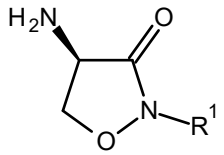


(I)

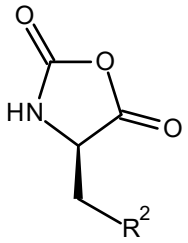
donde R^1 es arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11};

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno

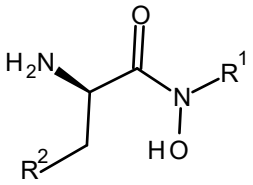
En los procesos anteriores, los compuestos de fórmula (I), (III) y (IV) son preferentemente compuestos de fórmula (I*), (III*) y (IV*) o mezclas enriquecidas de estos



(I*)



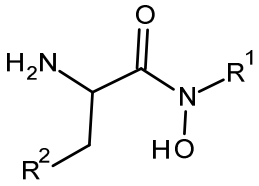
(III*)



(IV*)

donde R^1 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I) y R^2 es un grupo saliente o una de sus sales o *N*-óxidos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IV)

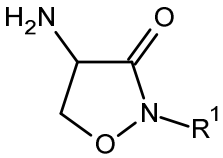


(IV)

donde R^1 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I) y R^2 es un grupo saliente tal como se define posteriormente o una de sus sales o *N*-óxidos.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV*).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

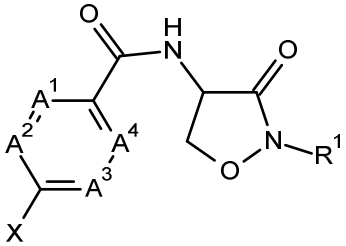


(I)

donde R^1 es arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}.

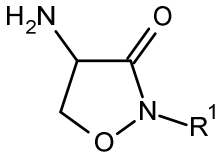
cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VIII) o una de sus sales o *N*-óxidos



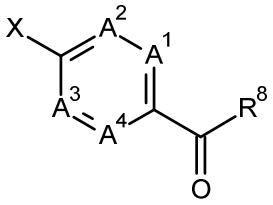
(VIII)

que comprende preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

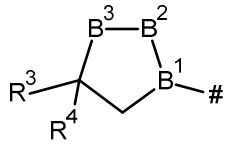
de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o 3 o 4 o 6 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el compuesto de fórmula (XII)



(XII)

donde

X es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato, ciano, formilo, acetilo, $C(O)CH=C(R^3)R^4$, $C(O)CH_2C(OH)(R^3)R^4$ o el grupo A



(A)

$-B^1-B^2-B^3-$ es $–C=N-O-$, $-C=N-CH_2-$, $-C=CH_2-O-$ o $-N-CH_2-CH_2-$;

A^1, A^2, A^3 y A^4 son independientemente unos de otros C-H, C-R^5, o nitrógeno;

R^3 es haloalquilo C_1-C_8;

R^4 es arilo o arilo sustituido con de uno a tres R^6 o R^4 es heterociclilo o heterociclilo sustituido con de uno a tres R^6;

cada R^5 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, haloalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, haloalquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, haloalcoxi C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_8)carbonil-, o dos R^5 en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-;

cada R^6 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o haloalcoxi C_1-C_8;

R^8 es hidroxi, alcoxi C_1-C_6, cloro, fluoro, bromo o SR^x donde R^x es H, alquilo C_1-C_6, imidazol o pirrol;

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

Los compuestos de la invención pueden existir como diferentes isómeros ópticos o geométricos, o formas tautoméricas. En particular, los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de estos. Esta invención contempla todos estos isómeros y tautómeros, y las mezclas de estos en todas las proporciones, así como también las formas isotópicas tales como los compuestos deuterados. Los compuestos y los procesos de la invención incluyen los *N*-óxidos y las sales cuando sea posible.

Los grupos alquilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como alcoxi-, alquiltio-, alquilsulfinil-, alquilsulfonil-, alquilcarbonil- o alcoxicarbonil-) pueden estar en forma de una cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, prop-2-ilo, butilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo o 2-metilprop-2-ilo. Los grupos alquilo son preferentemente grupos alquilo C_1-C_6, más preferentemente C_1-C_4 y de la manera más preferida C_1-C_3. Cuando se indique que un resto alquilo está sustituido, el resto alquilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos alquileno pueden estar en forma de una cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ o $-CH(CH_2CH_3)-$. Los grupos alquileno son preferentemente grupos alquileno C_1-C_3, más preferentemente C_1-C_2 y de la manera más preferida C_1. Cuando se indique que un resto alquileno está sustituido, el resto alquilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes, de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos alquenilo pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas y pueden tener, cuando proceda, la configuración (*E*) o (*Z*). Algunos ejemplos son vinilo y alilo. Los grupos alquenilo son preferentemente grupos alquenilo C_2-C_6, más preferentemente C_2-C_4 y de la manera más preferida C_2-C_3. Cuando se indique que un resto alquenilo está sustituido, el resto alquilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos alquinilo pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas. Algunos ejemplos son etinilo y propargilo. Los grupos alquinilo son preferentemente grupos alquinilo C_2-C_6, más preferentemente C_2-C_4 y de la manera más preferida C_2-C_3. Cuando se indique que un resto alquinilo está sustituido, el resto alquilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Halógeno equivale a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos haloalquilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como haloalcoxi-, haloalquiltio-, haloalquilsulfinil- o haloalquilsulfonil-) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes y son, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Los grupos haloalquenilo son grupos alquenilo que están sustituidos con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes y son, por ejemplo, 2,2-difluorovinilo o 1,2-dicloro-2-fluorovinilo.

Los grupos haloalquinilo son grupos alquinilo que están sustituidos con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes y son, por ejemplo, 1-cloroprop-2-inilo.

Los grupos cicloalquilo o anillos carbocíclicos pueden estar en forma mono- o bicíclica y son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo. Los grupos cicloalquilo son preferentemente grupos cicloalquilo C_3-C_8, más preferentemente C_3-C_6. Cuando se indique que un resto cicloalquilo está sustituido, el resto cicloalquilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos arilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como arilalquilen-) son sistemas anulares aromáticos que pueden estar en forma mono-, bi- o tricíclica. Los ejemplos de estos anillos incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, indenilo o fenantrenilo. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, siendo el fenilo el más preferido. Cuando se indique que un resto arilo está sustituido, el resto arilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos heteroarilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como heteroarilalquilen-) son sistemas anulares aromáticos que contienen al menos un heteroátomo y que están constituidos por un único anillo, o por dos o más anillos condensados. Preferentemente, los anillos únicos contendrán hasta un máximo de tres heteroátomos y los sistemas bicíclicos hasta un máximo de cuatro heteroátomos, los cuales se seleccionarán preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazoílo), furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen purinilo, quinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo y benzotiazolilo. Se prefieren los grupos heteroarilo monocíclicos, siendo el piridilo el más preferido. Cuando se indique que un resto heteroarilo está sustituido, el resto heteroarilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos heterociclilo o anillos heterocíclicos (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como heterociclilalquilen-) se definen de modo que incluyan grupos heteroarilo y además sus análogos insaturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen isoxazolilo, tietanilo, pirrolidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiofeno, [1,3]dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,4]dioxanilo, morfolinilo, tiofeno, oxetanilo, tetrahidropiranilo, 3-oxoisoxazolidinil-, 2,5-dioxo-1-pirrolidinil-, 2-oxo-1-pirrolidinil-, 4-oxo-1,3-oxazinanilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, incluidas sus versiones oxidadas tales como 1-oxo-tietanilo y 1,1-dioxotietanilo, 1-óxido de tiofeno, 1,1-dióxido de tiofeno, dihidrotiofeno, 1-óxido de dihidrotiofeno o 1,1-dióxido de dihidrotiofeno. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[1,4]dioxolanilo, benzo[1,3]dioxolanilo, cromenilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo. Cuando se indique que un resto heterociclilo está sustituido, el resto heterociclilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes, de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes. Los grupos heterociclilo (y grupos heteroarilo) de acuerdo con la presente invención no contienen átomos de oxígeno adyacentes, átomos de azufre adyacentes o átomos de azufre y oxígeno adyacentes. Los grupos heterocicliclo preferidos son tiofeno, 1-óxido de tiofeno, 1,1-dióxido de tiofeno, dihidrotiofeno, 1-óxido de dihidrotiofeno, 1,1-dióxido de dihidrotiofeno, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los grupos salientes de acuerdo con la invención incluyen halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, donde cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno (arilo es preferentemente fenilo) y ésteres de fosfonato (p. ej., $-OP(O)(OR)_2$, donde R es metilo o etilo). Un grupo saliente preferido es halógeno, en particular cloro o bromo.

Las definiciones preferidas son las que se exponen a continuación, en cualquier combinación.

Preferentemente A^1 es C-R^5.

Preferentemente A^2, A^3, A^4 son cada uno CH.

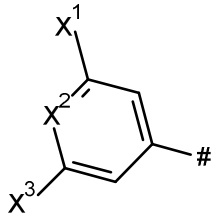
Preferentemente -B^1-B^2-B^3- es -C=N-O-.

Preferentemente, R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, más preferentemente etilo o trifluorometilo, aún más preferentemente etilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Preferentemente, R^2 es cloro o bromo, más preferentemente cloro.

Preferentemente, R^3 es trifluorometilo, difluorometilo o clorodifluorometilo; de la manera más preferida, trifluorometilo.

Preferentemente, R^4 es el grupo (B)



(B)

donde X^2 es C-X^4 o nitrógeno (preferentemente C-X^4); X^1, X^3 y X^4 son independientemente hidrógeno, halógeno o trihalometilo, p. ej., donde al menos dos de X^1, X^3 y X^4 no son hidrógeno.

Preferentemente R^4 es 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-bromofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-yodofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cloro-5-bromofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-bromo-5-(trifluorometil)fenilo,3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dicloro-4-piridilo, 2,6-bis(trifluorometil)-4-piridilo, 2-cloro-4-piridil-, 2-trifluorometil-4-piridilo, más preferentemente 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-5-bromofenilo, 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dicloro-4-piridilo, 2,6-bis(trifluorometil)-4-piridilo, 3,5-dicloro-4-bromofenilo, 3-bromo-5-(trifluorometil)fenilo, 3,5-dibromofenilo o 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-piridil-, 2-trifluorometil-4-piridilo, aún más preferentemente 3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, de la manera más preferida 3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo o 3,4,5-triclorofenil-. En un grupo de compuestos, R^4 es 3,5-diclorofenilo. En un grupo de compuestos, R^4 es 3,5-dicloro-4-fluorofenil-. En un grupo de compuestos, R^4 es 3,4,5-triclorofenil-. En un grupo de compuestos, R^4 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

Preferentemente, cada R^5 es independientemente halógeno, ciano, metilo, halometilo, metoxi o halometoxi, más preferentemente cloro, fluoro, ciano o metilo.

Preferentemente, cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, haloalcoxi C_1-C_8, alquiltio C_1-C_8 o haloalquiltio C_1-C_8, más preferentemente bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo, metoxi o metiltio y de la manera más preferida fluoro o cloro.

Preferentemente, R^8 es hidroxi, cloro o bromo, más preferentemente cloro.

Preferentemente, R^9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, más preferentemente metilo.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) y (IV) son compuestos donde R^1 es etilo o trifluoroetilo (preferentemente 2,2,2-trifluoroetilo) y R^2 es cloro o bromo, preferentemente cloro.

En una realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto donde R^1 es etilo o trifluoroetilo (preferentemente 2,2,2-trifluoroetilo) y R^2 es cloro o bromo, preferentemente cloro.

En una realización preferida adicional, los compuestos de fórmula (VIII) y (XII) son compuestos donde

A^1 es C-R^5;

A^2, A^3, A^4 son cada uno CH;

R^3 es trifluorometilo, difluorometilo o clorodifluorometilo;

X es un grupo cloro, bromo, ciano, formilo, acetilo, $C(O)CH{=}C(R^3)R^4$, $C(O)CH_2C(OH)(R^3)R^4$ o el grupo (A) tal como se ha definido anteriormente;

R^4 es el grupo (B) tal como se ha definido anteriormente;

X^2 es $C\text{-}X^4$ o nitrógeno (preferentemente $C\text{-}X^4$); X^1, X^3 y X^4 son independientemente hidrógeno, halógeno o trihalometilo;

cada R^5 es independientemente halógeno, ciano, metilo, halometilo, metoxi o halometoxi, más preferentemente cloro, fluoro, ciano o metilo.

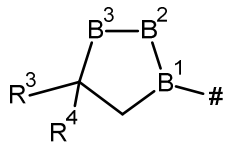
En una realización preferida adicional, los compuestos de fórmula (VIII) y (XII) son compuestos donde

X es acetilo, $C(O)CH{=}C(R^3)R^4$, $C(O)CH_2C(OH)(R^3)R^4$ o el grupo (A);

A^1 es $C\text{-}R^5$;

A^2, A^3, A^4 son cada uno CH;

X es el grupo (A)



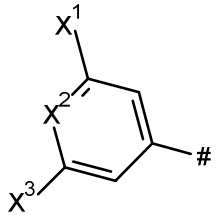
(A)

$-B^1\text{-}B^2\text{-}B^3-$ es $-C{=}N\text{-}O-$, $-C{=}N\text{-}CH_2-$, $-C{=}CH\text{-}O-$ o $-N\text{-}CH_2\text{-}CH_2-$, preferentemente $-C{=}N\text{-}O-$;

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^3 es trifluorometilo, difluorometilo o clorodifluorometilo;

R^4 es el grupo (B)



(B)

donde X^2 es $C\text{-}X^4$ o nitrógeno, X^1, X^3 y X^4 son independientemente hidrógeno, halógeno o trihalometilo,

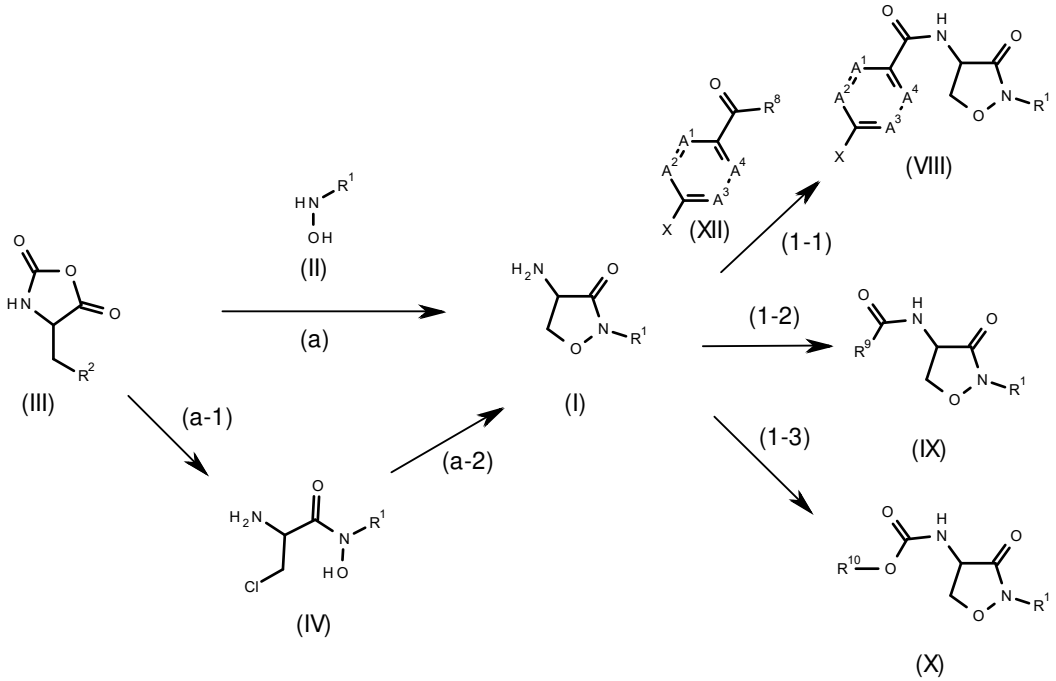
R^5 es halógeno, ciano, metilo, halometilo, metoxi o halometoxi;

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

En las mezclas enriquecidas de la invención, la proporción molar del compuesto de fórmula (I*), (III*) y/o (IV*), en la mezcla es, por ejemplo, superior a un 50%, p. ej., al menos un 60, 70, 80, 90 o al menos un 95% de la cantidad molar total del par de enantiómeros.

Los siguientes esquemas describen las reacciones de la invención más detalladamente. Las definiciones de los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

Esquema 1 (las etapas (1-2) y (1-3) son ejemplos ilustrativos de un procesamiento alternativo adicional del compuesto de fórmula (I))



Etapa a

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales. Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (II) incluyen, sin carácter limitante, haluros, ácidos orgánicos y sales con azufre, p. ej., cloruro, oxalato, sulfato, trifluoroacetato, mesilato y bromuro.

Las reacciones de los compuestos de fórmula (III) y II se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, sin carácter limitante, bases orgánicas con nitrógeno tales como aminas, piridinas y sus derivados, p. ej., trietilamina, tri-*n*-propilamina, piridina y diisopropiletilamina.

Las reacciones de los compuestos III y II se llevan a cabo preferentemente en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, disolventes orgánicos, p. ej., disolventes orgánicos halogenados o alcoholes tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, 4-fluorotolueno, metanol, etanol, isopropanol, *t*-butanol, ciclohexanol, heptanol, octanol o alcoholes de cadena más larga y dietilenglicol, preferentemente cloroformo, diclorometano, alcohol isopropílico y etanol. También es posible llevar a cabo la reacción en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C (p. ej., no menor de -20 °C, preferentemente no menor de 0 °C, p. ej., no menor de 100 °C, preferentemente no menor de 30 °C).

Las reacciones de los compuestos de fórmula (III) y II se llevan a cabo preferentemente en presencia de un catalizador. Los catalizadores adecuados incluyen, sin carácter limitante, catalizadores nucleófilos capaces de promover las reacciones de transferencia de acilo tales como 4-dialquilaminopiridinas, *N*-alquilimidazoles, fosfinas, carbenos de tipo imidazolilideno, 1,2-diaminas, amidinas bicíclicas, isotioureas y guanidinas, triazoles, alcoholes adecuados, sales de yoduro y cianuro, preferentemente 4-dimetilaminopiridina.

Etapa a-1

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales tal como se ha descrito en la etapa a.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, disolventes orgánicos polares, p. ej., ácido acético, ácido propanoico o ácidos carboxílicos con una cadena más larga, ácido trifluoroacético, metanol, etanol, isopropanol, *t*-butanol, ciclohexanol, heptanol, octanol o alcoholes con una cadena más larga, trifluoroetanol, etilenglicol, acetonitrilo y propionitrilo, preferentemente ácido acético. También es posible llevar a cabo la reacción en una mezcla de disolventes orgánicos o en una mezcla de disolventes orgánicos y agua.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen, sin carácter limitante, ácidos orgánicos, p. ej., ácido acético, ácido propanoico o ácidos carboxílicos con una cadena más larga, ácido trifluoroacético. Un ácido preferido es el ácido acético.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C (p. ej., no menor de -20 °C, preferentemente no menor de 0 °C, p. ej., no menor de 100 °C, preferentemente no menor de 30 °C).

Dependiendo de las condiciones utilizadas, puede ser conveniente aislar el compuesto IV como la sal correspondiente. La sal se puede formar con un ácido que ya esté presente en la mezcla de reacción o se puede formar añadiendo un ácido adicional a la mezcla de reacción. Los ácidos adecuados incluyen ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como HCl, HBr, H_2SO_4, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Etapa a-2

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (IV) o una de sus sales tal como se ha descrito en la etapa a-1 con una base. Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas con nitrógeno tales como aminas, piridinas y sus derivados, p. ej., Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, trietilamina, piridina y diisopropiletilamina.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, disolventes orgánicos tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dietoximetano, diglima, éter *t*-butil metílico, THF, 2-metil-THF, dioxano; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, 4-fluorotolueno; ésteres y cetonas tales como acetato de etilo, acetona 2-butanona, cetona isobutil metílica; éteres tales como anisol, disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, *t*-BuOH, ciclohexanol, heptanol, octanol o alcoholes de cadena más larga y dietilenglicol. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen tetrahidrofurano, dioxano y acetonitrilo.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar en una forma libre o como sales formadas añadiendo un ácido a los compuestos de fórmula (I) en una forma de base libre. Los ácidos adecuados incluyen ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como HCl, HBr, H_2SO_4, ácido acético y ácido trifluoroacético.

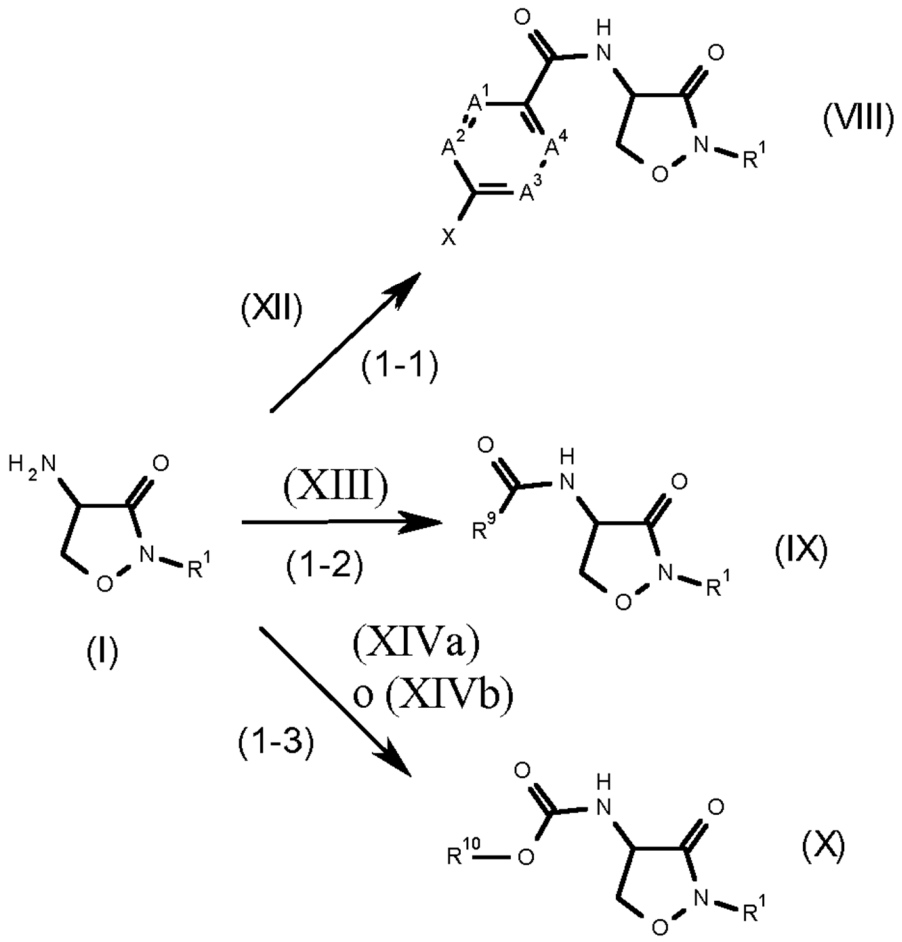
Cuando los compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) se hacen reaccionar en condiciones ácidas tales como las descritas en la etapa a-1, se aísla un compuesto de fórmula (IV). Cuando se trata el compuesto de fórmula (IV) en un compuesto en condiciones básicas tales como las descritas en la etapa a-2, se forma un compuesto de fórmula (I).

Cuando los compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) se hacen reaccionar en condiciones básicas tales como las descritas en la etapa a, no se puede aislar el compuesto intermedio de fórmula (IV) y se forma directamente el compuesto de fórmula (I).

Etapas 1-1, 1-2 y 1-3

Esto se describe en el esquema 2 a continuación. Las etapas a y 1-1, 1-2 y 1-3 se pueden llevar a cabo en el mismo recipiente de reacción (reacción en un único recipiente) sin aislar el compuesto de fórmula (I), p. ej., cuando el disolvente es cloroformo. En otras palabras, los compuestos de fórmula (VIII), (IX) y (X) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (III) sin aislar el compuesto de fórmula (I) o (IV). Como alternativa, las etapas a-2y 1-1, 1-2 y 1-3 se pueden llevar a cabo en el mismo recipiente de reacción (reacción en un único recipiente) sin aislar el compuesto de fórmula (I).

Esquema 2 (las etapas (1-2) y (1-3) son ejemplos ilustrativos de un procesamiento alternativo adicional del compuesto de fórmula (I))



Etapa 1-1

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XII) donde los sustituyentes se definen tal como se divulga en la presente. Cuando R^8 es hidroxi, este tipo de reacciones se suelen llevar a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") o cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT").

Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas con nitrógeno tales como aminas, piridinas y sus derivados, p. ej., Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, disolventes orgánicos polares, p. ej., disolventes orgánicos halogenados o éteres tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, 4-fluorotolueno, THF, 2-metil-THF, dioxano, dimetoxietano, tolueno, acetonitrilo y xilenos preferentemente cloroformo, diclorometano o THF.

Cuando R^8 es cloro, este tipo de reacciones se suelen llevar a cabo en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como 4-dimetilaminopiridina ("DMAP").

Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas con nitrógeno tales como aminas, piridinas y sus derivados, p. ej., Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

Los ejemplos de disolventes incluyen éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dietoximetano, diglima, éter *t*-butil metílico, THF, 2-metil-THF, dioxano; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, 4-fluorotolueno; ésteres y cetonas tales como acetato de etilo, acetona, 2-butanona, cetona isobutil metílica; anisol, disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona y dimetilacetamida, hidrocarburos aromáticos

tales como tolueno y xilenos ambos como isómeros puros y como una mezcla de isómeros. Los disolventes preferidos son diclorometano, dicloroetano, acetato de etilo, THF, 2-metiltetrahidrofurano o dioxano.

Como alternativa, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico que comprende un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, tolueno, xilenos como isómeros puros o como una mezcla de isómeros o diclorometano y un disolvente acuoso, preferentemente una solución de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio o una amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, en particular a temperatura ambiente (p. ej., no menor de 0 °C, preferentemente no menor de 15 °C, p. ej., no menor de 100 °C, preferentemente no menor de 30 °C).

Etapa 1-2

Los compuestos de fórmula (IX), donde R^9 es tal como se ha definido anteriormente, se pueden preparar en las condiciones descritas en 1-1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XIII) donde los sustituyentes se definen tal como se divulga en la presente.

Etapa 1-3

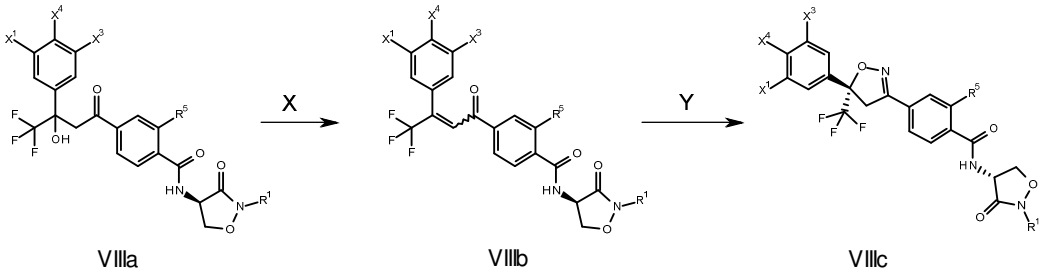
Los compuestos de fórmula X se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) con un compuesto de acuerdo con la fórmula (XIVa) o (XIVb). Un ejemplo de un compuesto de acuerdo con la fórmula (XIVa) dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas con nitrógeno tales como aminas, piridinas y sus derivados, p. ej., Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

Los ejemplos de disolventes incluyen éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dietoximetano, diglima, éter *t*-butil metílico, THF, 2-metil-THF, dioxano; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, 4-fluorotolueno; ésteres y cetonas tales como acetato de etilo, acetona, 2-butanona, cetona isobutil metílica; anisol, disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, *t*-BuOH, ciclohexanol, heptanol, octanol o alcoholes de cadena más larga y dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xilenos ambos como isómeros puros y como una mezcla de isómeros. Los disolventes preferidos son diclorometano, dicloroetano, acetato de etilo, THF o dioxano. Como alternativa, también es posible llevar a cabo la reacción en una mezcla de estos disolventes y agua.

Como alternativa, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico que comprende un disolvente orgánico tal como se ha descrito anteriormente en 1-3, preferentemente acetato de etilo, tolueno, xileno o diclorometano y una base acuosa, preferentemente una solución de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 40 °C, en particular a temperatura ambiente (p. ej., no menor de -20 °C, preferentemente no menor de 0 °C, p. ej., no menor de 100 °C, preferentemente no menor de 40 °C).

Esquema 3



El esquema 3 ilustra cómo los compuestos de fórmula (VIII) se pueden hacer reaccionar para producir compuestos activos como insecticidas tal como se describe en los documentos WO2011/067272 y WO2013/069731, con las condiciones de reacción descritas en ellos. Otros métodos para obtener los compuestos de fórmula (VIIIc) utilizando la presente invención serán evidentes para el experto en la técnica y también se describen en el documento WO2011/067272.

En la Tabla 1 se muestran posibles combinaciones de los sustituyentes.

Tabla 1

	X1	X4	X3	R5	R1		X1	X4	X3	R5	R1

1	Br	H	H	CH3	CH2CF3	397	Br	H	H	CH3	CH2CH3
2	Cl	H	H	CH3	CH2CF3	398	Cl	H	H	CH3	CH2CH3
3	F	H	H	CH3	CH2CF3	399	F	H	H	CH3	CH2CH3
4	CF3	H	H	CH3	CH2CF3	400	CF3	H	H	CH3	CH2CH3
5	H	Br	H	CH3	CH2CF3	401	H	Br	H	CH3	CH2CH3
6	Br	Br	H	CH3	CH2CF3	402	Br	Br	H	CH3	CH2CH3
7	Cl	Br	H	CH3	CH2CF3	403	Cl	Br	H	CH3	CH2CH3
8	F	Br	H	CH3	CH2CF3	404	F	Br	H	CH3	CH2CH3
9	CF3	Br	H	CH3	CH2CF3	405	CF3	Br	H	CH3	CH2CH3
10	H	Cl	H	CH3	CH2CF3	406	H	Cl	H	CH3	CH2CH3
11	Br	Cl	H	CH3	CH2CF3	407	Br	Cl	H	CH3	CH2CH3
12	Cl	Cl	H	CH3	CH2CF3	408	Cl	Cl	H	CH3	CH2CH3
13	F	Cl	H	CH3	CH2CF3	409	F	Cl	H	CH3	CH2CH3
14	CF3	Cl	H	CH3	CH2CF3	410	CF3	Cl	H	CH3	CH2CH3
15	H	F	H	CH3	CH2CF3	411	H	F	H	CH3	CH2CH3
16	Br	F	H	CH3	CH2CF3	412	Br	F	H	CH3	CH2CH3
17	Cl	F	H	CH3	CH2CF3	413	Cl	F	H	CH3	CH2CH3
18	F	F	H	CH3	CH2CF3	414	F	F	H	CH3	CH2CH3
19	CF3	F	H	CH3	CH2CF3	415	CF3	F	H	CH3	CH2CH3
20	H	H	Br	CH3	CH2CF3	416	H	H	Br	CH3	CH2CH3
21	Br	H	Br	CH3	CH2CF3	417	Br	H	Br	CH3	CH2CH3
22	Cl	H	Br	CH3	CH2CF3	418	Cl	H	Br	CH3	CH2CH3
23	F	H	Br	CH3	CH2CF3	419	F	H	Br	CH3	CH2CH3
24	CF3	H	Br	CH3	CH2CF3	420	CF3	H	Br	CH3	CH2CH3
25	H	Br	Br	CH3	CH2CF3	421	H	Br	Br	CH3	CH2CH3
26	Br	Br	Br	CH3	CH2CF3	422	Br	Br	Br	CH3	CH2CH3
27	Cl	Br	Br	CH3	CH2CF3	423	Cl	Br	Br	CH3	CH2CH3
28	F	Br	Br	CH3	CH2CF3	424	F	Br	Br	CH3	CH2CH3
29	CF3	Br	Br	CH3	CH2CF3	425	CF3	Br	Br	CH3	CH2CH3
30	H	Cl	Br	CH3	CH2CF3	426	H	Cl	Br	CH3	CH2CH3
31	Br	Cl	Br	CH3	CH2CF3	427	Br	Cl	Br	CH3	CH2CH3
32	Cl	Cl	Br	CH3	CH2CF3	428	Cl	Cl	Br	CH3	CH2CH3
33	F	Cl	Br	CH3	CH2CF3	429	F	Cl	Br	CH3	CH2CH3
34	CF3	Cl	Br	CH3	CH2CF3	430	CF3	Cl	Br	CH3	CH2CH3

35	H	F	Br	CH3	CH2CF3	431	H	F	Br	CH3	CH2CH3
36	Br	F	Br	CH3	CH2CF3	432	Br	F	Br	CH3	CH2CH3
37	Cl	F	Br	CH3	CH2CF3	433	Cl	F	Br	CH3	CH2CH3
38	F	F	Br	CH3	CH2CF3	434	F	F	Br	CH3	CH2CH3
39	CF3	F	Br	CH3	CH2CF3	435	CF3	F	Br	CH3	CH2CH3
40	H	H	Cl	CH3	CH2CF3	436	H	H	Cl	CH3	CH2CH3
41	Br	H	Cl	CH3	CH2CF3	437	Br	H	Cl	CH3	CH2CH3
42	Cl	H	Cl	CH3	CH2CF3	438	Cl	H	Cl	CH3	CH2CH3
43	F	H	Cl	CH3	CH2CF3	439	F	H	Cl	CH3	CH2CH3
44	CF3	H	Cl	CH3	CH2CF3	440	CF3	H	Cl	CH3	CH2CH3
45	H	Br	Cl	CH3	CH2CF3	441	H	Br	Cl	CH3	CH2CH3
46	Br	Br	Cl	CH3	CH2CF3	442	Br	Br	Cl	CH3	CH2CH3
47	Cl	Br	Cl	CH3	CH2CF3	443	Cl	Br	Cl	CH3	CH2CH3
48	F	Br	Cl	CH3	CH2CF3	444	F	Br	Cl	CH3	CH2CH3
49	CF3	Br	Cl	CH3	CH2CF3	445	CF3	Br	Cl	CH3	CH2CH3
50	H	Cl	Cl	CH3	CH2CF3	446	H	Cl	Cl	CH3	CH2CH3
51	Br	Cl	Cl	CH3	CH2CF3	447	Br	Cl	Cl	CH3	CH2CH3
52	Cl	Cl	Cl	CH3	CH2CF3	448	Cl	Cl	Cl	CH3	CH2CH3
53	F	Cl	Cl	CH3	CH2CF3	449	F	Cl	Cl	CH3	CH2CH3
54	CF3	Cl	Cl	CH3	CH2CF3	450	CF3	Cl	Cl	CH3	CH2CH3
55	H	F	Cl	CH3	CH2CF3	451	H	F	Cl	CH3	CH2CH3
56	Br	F	Cl	CH3	CH2CF3	452	Br	F	Cl	CH3	CH2CH3
57	Cl	F	Cl	CH3	CH2CF3	453	Cl	F	Cl	CH3	CH2CH3
58	F	F	Cl	CH3	CH2CF3	454	F	F	Cl	CH3	CH2CH3
59	CF3	F	Cl	CH3	CH2CF3	455	CF3	F	Cl	CH3	CH2CH3
60	H	H	F	CH3	CH2CF3	456	H	H	F	CH3	CH2CH3
61	Br	H	F	CH3	CH2CF3	457	Br	H	F	CH3	CH2CH3
62	Cl	H	F	CH3	CH2CF3	458	Cl	H	F	CH3	CH2CH3
63	F	H	F	CH3	CH2CF3	459	F	H	F	CH3	CH2CH3
64	CF3	H	F	CH3	CH2CF3	460	CF3	H	F	CH3	CH2CH3
65	H	Br	F	CH3	CH2CF3	461	H	Br	F	CH3	CH2CH3
66	Br	Br	F	CH3	CH2CF3	462	Br	Br	F	CH3	CH2CH3
67	Cl	Br	F	CH3	CH2CF3	463	Cl	Br	F	CH3	CH2CH3
68	F	Br	F	CH3	CH2CF3	464	F	Br	F	CH3	CH2CH3
69	CF3	Br	F	CH3	CH2CF3	465	CF3	Br	F	CH3	CH2CH3

70	H	Cl	F	CH3	CH2CF3	466	H	Cl	F	CH3	CH2CH3
71	Br	Cl	F	CH3	CH2CF3	467	Br	Cl	F	CH3	CH2CH3
72	Cl	Cl	F	CH3	CH2CF3	468	Cl	Cl	F	CH3	CH2CH3
73	F	Cl	F	CH3	CH2CF3	469	F	Cl	F	CH3	CH2CH3
74	CF3	Cl	F	CH3	CH2CF3	470	CF3	Cl	F	CH3	CH2CH3
75	H	F	F	CH3	CH2CF3	471	H	F	F	CH3	CH2CH3
76	Br	F	F	CH3	CH2CF3	472	Br	F	F	CH3	CH2CH3
77	Cl	F	F	CH3	CH2CF3	473	Cl	F	F	CH3	CH2CH3
78	F	F	F	CH3	CH2CF3	474	F	F	F	CH3	CH2CH3
79	CF3	F	F	CH3	CH2CF3	475	CF3	F	F	CH3	CH2CH3
80	H	H	CF3	CH3	CH2CF3	476	H	H	CF3	CH3	CH2CH3
81	Br	H	CF3	CH3	CH2CF3	477	Br	H	CF3	CH3	CH2CH3
82	Cl	H	CF3	CH3	CH2CF3	478	Cl	H	CF3	CH3	CH2CH3
83	F	H	CF3	CH3	CH2CF3	479	F	H	CF3	CH3	CH2CH3
84	CF3	H	CF3	CH3	CH2CF3	480	CF3	H	CF3	CH3	CH2CH3
85	H	Br	CF3	CH3	CH2CF3	481	H	Br	CF3	CH3	CH2CH3
86	Br	Br	CF3	CH3	CH2CF3	482	Br	Br	CF3	CH3	CH2CH3
87	Cl	Br	CF3	CH3	CH2CF3	483	Cl	Br	CF3	CH3	CH2CH3
88	F	Br	CF3	CH3	CH2CF3	484	F	Br	CF3	CH3	CH2CH3
89	CF3	Br	CF3	CH3	CH2CF3	485	CF3	Br	CF3	CH3	CH2CH3
90	H	Cl	CF3	CH3	CH2CF3	486	H	Cl	CF3	CH3	CH2CH3
91	Br	Cl	CF3	CH3	CH2CF3	487	Br	Cl	CF3	CH3	CH2CH3
92	Cl	Cl	CF3	CH3	CH2CF3	488	Cl	Cl	CF3	CH3	CH2CH3
93	F	Cl	CF3	CH3	CH2CF3	489	F	Cl	CF3	CH3	CH2CH3
94	CF3	Cl	CF3	CH3	CH2CF3	490	CF3	Cl	CF3	CH3	CH2CH3
95	H	F	CF3	CH3	CH2CF3	491	H	F	CF3	CH3	CH2CH3
96	Br	F	CF3	CH3	CH2CF3	492	Br	F	CF3	CH3	CH2CH3
97	Cl	F	CF3	CH3	CH2CF3	493	Cl	F	CF3	CH3	CH2CH3
98	F	F	CF3	CH3	CH2CF3	494	F	F	CF3	CH3	CH2CH3
99	CF3	F	CF3	CH3	CH2CF3	495	CF3	F	CF3	CH3	CH2CH3
100	Br	H	H	Br	CH2CF3	496	Br	H	H	Br	CH2CH3
101	Cl	H	H	Br	CH2CF3	497	Cl	H	H	Br	CH2CH3
102	F	H	H	Br	CH2CF3	498	F	H	H	Br	CH2CH3
103	CF3	H	H	Br	CH2CF3	499	CF3	H	H	Br	CH2CH3
104	H	Br	H	Br	CH2CF3	500	H	Br	H	Br	CH2CH3

105	Br	Br	H	Br	CH2CF3	501	Br	Br	H	Br	CH2CH3
106	Cl	Br	H	Br	CH2CF3	502	Cl	Br	H	Br	CH2CH3
107	F	Br	H	Br	CH2CF3	503	F	Br	H	Br	CH2CH3
108	CF3	Br	H	Br	CH2CF3	504	CF3	Br	H	Br	CH2CH3
109	H	Cl	H	Br	CH2CF3	505	H	Cl	H	Br	CH2CH3
110	Br	Cl	H	Br	CH2CF3	506	Br	Cl	H	Br	CH2CH3
111	Cl	Cl	H	Br	CH2CF3	507	Cl	Cl	H	Br	CH2CH3
112	F	Cl	H	Br	CH2CF3	508	F	Cl	H	Br	CH2CH3
113	CF3	Cl	H	Br	CH2CF3	509	CF3	Cl	H	Br	CH2CH3
114	H	F	H	Br	CH2CF3	510	H	F	H	Br	CH2CH3
115	Br	F	H	Br	CH2CF3	511	Br	F	H	Br	CH2CH3
116	Cl	F	H	Br	CH2CF3	512	Cl	F	H	Br	CH2CH3
117	F	F	H	Br	CH2CF3	513	F	F	H	Br	CH2CH3
118	CF3	F	H	Br	CH2CF3	514	CF3	F	H	Br	CH2CH3
119	H	H	Br	Br	CH2CF3	515	H	H	Br	Br	CH2CH3
120	Br	H	Br	Br	CH2CF3	516	Br	H	Br	Br	CH2CH3
121	Cl	H	Br	Br	CH2CF3	517	Cl	H	Br	Br	CH2CH3
122	F	H	Br	Br	CH2CF3	518	F	H	Br	Br	CH2CH3
123	CF3	H	Br	Br	CH2CF3	519	CF3	H	Br	Br	CH2CH3
124	H	Br	Br	Br	CH2CF3	520	H	Br	Br	Br	CH2CH3
125	Br	Br	Br	Br	CH2CF3	521	Br	Br	Br	Br	CH2CH3
126	Cl	Br	Br	Br	CH2CF3	522	Cl	Br	Br	Br	CH2CH3
127	F	Br	Br	Br	CH2CF3	523	F	Br	Br	Br	CH2CH3
128	CF3	Br	Br	Br	CH2CF3	524	CF3	Br	Br	Br	CH2CH3
129	H	Cl	Br	Br	CH2CF3	525	H	Cl	Br	Br	CH2CH3
130	Br	Cl	Br	Br	CH2CF3	526	Br	Cl	Br	Br	CH2CH3
131	Cl	Cl	Br	Br	CH2CF3	527	Cl	Cl	Br	Br	CH2CH3
132	F	Cl	Br	Br	CH2CF3	528	F	Cl	Br	Br	CH2CH3
133	CF3	Cl	Br	Br	CH2CF3	529	CF3	Cl	Br	Br	CH2CH3
134	H	F	Br	Br	CH2CF3	530	H	F	Br	Br	CH2CH3
135	Br	F	Br	Br	CH2CF3	531	Br	F	Br	Br	CH2CH3
136	Cl	F	Br	Br	CH2CF3	532	Cl	F	Br	Br	CH2CH3
137	F	F	Br	Br	CH2CF3	533	F	F	Br	Br	CH2CH3
138	CF3	F	Br	Br	CH2CF3	534	CF3	F	Br	Br	CH2CH3
139	H	H	Cl	Br	CH2CF3	535	H	H	Cl	Br	CH2CH3

140	Br	H	Cl	Br	CH2CF3	536	Br	H	Cl	Br	CH2CH3
141	Cl	H	Cl	Br	CH2CF3	537	Cl	H	Cl	Br	CH2CH3
142	F	H	Cl	Br	CH2CF3	538	F	H	Cl	Br	CH2CH3
143	CF3	H	Cl	Br	CH2CF3	539	CF3	H	Cl	Br	CH2CH3
144	H	Br	Cl	Br	CH2CF3	540	H	Br	Cl	Br	CH2CH3
145	Br	Br	Cl	Br	CH2CF3	541	Br	Br	Cl	Br	CH2CH3
146	Cl	Br	Cl	Br	CH2CF3	542	Cl	Br	Cl	Br	CH2CH3
147	F	Br	Cl	Br	CH2CF3	543	F	Br	Cl	Br	CH2CH3
148	CF3	Br	Cl	Br	CH2CF3	544	CF3	Br	Cl	Br	CH2CH3
149	H	Cl	Cl	Br	CH2CF3	545	H	Cl	Cl	Br	CH2CH3
150	Br	Cl	Cl	Br	CH2CF3	546	Br	Cl	Cl	Br	CH2CH3
151	Cl	Cl	Cl	Br	CH2CF3	547	Cl	Cl	Cl	Br	CH2CH3
152	F	Cl	Cl	Br	CH2CF3	548	F	Cl	Cl	Br	CH2CH3
153	CF3	Cl	Cl	Br	CH2CF3	549	CF3	Cl	Cl	Br	CH2CH3
154	H	F	Cl	Br	CH2CF3	550	H	F	Cl	Br	CH2CH3
155	Br	F	Cl	Br	CH2CF3	551	Br	F	Cl	Br	CH2CH3
156	Cl	F	Cl	Br	CH2CF3	552	Cl	F	Cl	Br	CH2CH3
157	F	F	Cl	Br	CH2CF3	553	F	F	Cl	Br	CH2CH3
158	CF3	F	Cl	Br	CH2CF3	554	CF3	F	Cl	Br	CH2CH3
159	H	H	F	Br	CH2CF3	555	H	H	F	Br	CH2CH3
160	Br	H	F	Br	CH2CF3	556	Br	H	F	Br	CH2CH3
161	Cl	H	F	Br	CH2CF3	557	Cl	H	F	Br	CH2CH3
162	F	H	F	Br	CH2CF3	558	F	H	F	Br	CH2CH3
163	CF3	H	F	Br	CH2CF3	559	CF3	H	F	Br	CH2CH3
164	H	Br	F	Br	CH2CF3	560	H	Br	F	Br	CH2CH3
165	Br	Br	F	Br	CH2CF3	561	Br	Br	F	Br	CH2CH3
166	Cl	Br	F	Br	CH2CF3	562	Cl	Br	F	Br	CH2CH3
167	F	Br	F	Br	CH2CF3	563	F	Br	F	Br	CH2CH3
168	CF3	Br	F	Br	CH2CF3	564	CF3	Br	F	Br	CH2CH3
169	H	Cl	F	Br	CH2CF3	565	H	Cl	F	Br	CH2CH3
170	Br	Cl	F	Br	CH2CF3	566	Br	Cl	F	Br	CH2CH3
171	Cl	Cl	F	Br	CH2CF3	567	Cl	Cl	F	Br	CH2CH3
172	F	Cl	F	Br	CH2CF3	568	F	Cl	F	Br	CH2CH3
173	CF3	Cl	F	Br	CH2CF3	569	CF3	Cl	F	Br	CH2CH3
174	H	F	F	Br	CH2CF3	570	H	F	F	Br	CH2CH3

175	Br	F	F	Br	CH2CF3	571	Br	F	F	Br	CH2CH3
176	Cl	F	F	Br	CH2CF3	572	Cl	F	F	Br	CH2CH3
177	F	F	F	Br	CH2CF3	573	F	F	F	Br	CH2CH3
178	CF3	F	F	Br	CH2CF3	574	CF3	F	F	Br	CH2CH3
179	H	H	CF3	Br	CH2CF3	575	H	H	CF3	Br	CH2CH3
180	Br	H	CF3	Br	CH2CF3	576	Br	H	CF3	Br	CH2CH3
181	Cl	H	CF3	Br	CH2CF3	577	Cl	H	CF3	Br	CH2CH3
182	F	H	CF3	Br	CH2CF3	578	F	H	CF3	Br	CH2CH3
183	CF3	H	CF3	Br	CH2CF3	579	CF3	H	CF3	Br	CH2CH3
184	H	Br	CF3	Br	CH2CF3	580	H	Br	CF3	Br	CH2CH3
185	Br	Br	CF3	Br	CH2CF3	581	Br	Br	CF3	Br	CH2CH3
186	Cl	Br	CF3	Br	CH2CF3	582	Cl	Br	CF3	Br	CH2CH3
187	F	Br	CF3	Br	CH2CF3	583	F	Br	CF3	Br	CH2CH3
188	CF3	Br	CF3	Br	CH2CF3	584	CF3	Br	CF3	Br	CH2CH3
189	H	Cl	CF3	Br	CH2CF3	585	H	Cl	CF3	Br	CH2CH3
190	Br	Cl	CF3	Br	CH2CF3	586	Br	Cl	CF3	Br	CH2CH3
191	Cl	Cl	CF3	Br	CH2CF3	587	Cl	Cl	CF3	Br	CH2CH3
192	F	Cl	CF3	Br	CH2CF3	588	F	Cl	CF3	Br	CH2CH3
193	CF3	Cl	CF3	Br	CH2CF3	589	CF3	Cl	CF3	Br	CH2CH3
194	H	F	CF3	Br	CH2CF3	590	H	F	CF3	Br	CH2CH3
195	Br	F	CF3	Br	CH2CF3	591	Br	F	CF3	Br	CH2CH3
196	Cl	F	CF3	Br	CH2CF3	592	Cl	F	CF3	Br	CH2CH3
197	F	F	CF3	Br	CH2CF3	593	F	F	CF3	Br	CH2CH3
198	CF3	F	CF3	Br	CH2CF3	594	CF3	F	CF3	Br	CH2CH3
199	Br	H	H	Cl	CH2CF3	595	Br	H	H	Cl	CH2CH3
200	Cl	H	H	Cl	CH2CF3	596	Cl	H	H	Cl	CH2CH3
201	F	H	H	Cl	CH2CF3	597	F	H	H	Cl	CH2CH3
202	CF3	H	H	Cl	CH2CF3	598	CF3	H	H	Cl	CH2CH3
203	H	Br	H	Cl	CH2CF3	599	H	Br	H	Cl	CH2CH3
204	Br	Br	H	Cl	CH2CF3	600	Br	Br	H	Cl	CH2CH3
205	Cl	Br	H	Cl	CH2CF3	601	Cl	Br	H	Cl	CH2CH3
206	F	Br	H	Cl	CH2CF3	602	F	Br	H	Cl	CH2CH3
207	CF3	Br	H	Cl	CH2CF3	603	CF3	Br	H	Cl	CH2CH3
208	H	Cl	H	Cl	CH2CF3	604	H	Cl	H	Cl	CH2CH3
209	Br	Cl	H	Cl	CH2CF3	605	Br	Cl	H	Cl	CH2CH3

210	Cl	Cl	H	Cl	CH2CF3	606	Cl	Cl	H	Cl	CH2CH3
211	F	Cl	H	Cl	CH2CF3	607	F	Cl	H	Cl	CH2CH3
212	CF3	Cl	H	Cl	CH2CF3	608	CF3	Cl	H	Cl	CH2CH3
213	H	F	H	Cl	CH2CF3	609	H	F	H	Cl	CH2CH3
214	Br	F	H	Cl	CH2CF3	610	Br	F	H	Cl	CH2CH3
215	Cl	F	H	Cl	CH2CF3	611	Cl	F	H	Cl	CH2CH3
216	F	F	H	Cl	CH2CF3	612	F	F	H	Cl	CH2CH3
217	CF3	F	H	Cl	CH2CF3	613	CF3	F	H	Cl	CH2CH3
218	H	H	Br	Cl	CH2CF3	614	H	H	Br	Cl	CH2CH3
219	Br	H	Br	Cl	CH2CF3	615	Br	H	Br	Cl	CH2CH3
220	Cl	H	Br	Cl	CH2CF3	616	Cl	H	Br	Cl	CH2CH3
221	F	H	Br	Cl	CH2CF3	617	F	H	Br	Cl	CH2CH3
222	CF3	H	Br	Cl	CH2CF3	618	CF3	H	Br	Cl	CH2CH3
223	H	Br	Br	Cl	CH2CF3	619	H	Br	Br	Cl	CH2CH3
224	Br	Br	Br	Cl	CH2CF3	620	Br	Br	Br	Cl	CH2CH3
225	Cl	Br	Br	Cl	CH2CF3	621	Cl	Br	Br	Cl	CH2CH3
226	F	Br	Br	Cl	CH2CF3	622	F	Br	Br	Cl	CH2CH3
227	CF3	Br	Br	Cl	CH2CF3	623	CF3	Br	Br	Cl	CH2CH3
228	H	Cl	Br	Cl	CH2CF3	624	H	Cl	Br	Cl	CH2CH3
229	Br	Cl	Br	Cl	CH2CF3	625	Br	Cl	Br	Cl	CH2CH3
230	Cl	Cl	Br	Cl	CH2CF3	626	Cl	Cl	Br	Cl	CH2CH3
231	F	Cl	Br	Cl	CH2CF3	627	F	Cl	Br	Cl	CH2CH3
232	CF3	Cl	Br	Cl	CH2CF3	628	CF3	Cl	Br	Cl	CH2CH3
233	H	F	Br	Cl	CH2CF3	629	H	F	Br	Cl	CH2CH3
234	Br	F	Br	Cl	CH2CF3	630	Br	F	Br	Cl	CH2CH3
235	Cl	F	Br	Cl	CH2CF3	631	Cl	F	Br	Cl	CH2CH3
236	F	F	Br	Cl	CH2CF3	632	F	F	Br	Cl	CH2CH3
237	CF3	F	Br	Cl	CH2CF3	633	CF3	F	Br	Cl	CH2CH3
238	H	H	Cl	Cl	CH2CF3	634	H	H	Cl	Cl	CH2CH3
239	Br	H	Cl	Cl	CH2CF3	635	Br	H	Cl	Cl	CH2CH3
240	Cl	H	Cl	Cl	CH2CF3	636	Cl	H	Cl	Cl	CH2CH3
241	F	H	Cl	Cl	CH2CF3	637	F	H	Cl	Cl	CH2CH3
242	CF3	H	Cl	Cl	CH2CF3	638	CF3	H	Cl	Cl	CH2CH3
243	H	Br	Cl	Cl	CH2CF3	639	H	Br	Cl	Cl	CH2CH3
244	Br	Br	Cl	Cl	CH2CF3	640	Br	Br	Cl	Cl	CH2CH3

245	Cl	Br	Cl	Cl	CH2CF3	641	Cl	Br	Cl	Cl	CH2CH3
246	F	Br	Cl	Cl	CH2CF3	642	F	Br	Cl	Cl	CH2CH3
247	CF3	Br	Cl	Cl	CH2CF3	643	CF3	Br	Cl	Cl	CH2CH3
248	H	Cl	Cl	Cl	CH2CF3	644	H	Cl	Cl	Cl	CH2CH3
249	Br	Cl	Cl	Cl	CH2CF3	645	Br	Cl	Cl	Cl	CH2CH3
250	Cl	Cl	Cl	Cl	CH2CF3	646	Cl	Cl	Cl	Cl	CH2CH3
251	F	Cl	Cl	Cl	CH2CF3	647	F	Cl	Cl	Cl	CH2CH3
252	CF3	Cl	Cl	Cl	CH2CF3	648	CF3	Cl	Cl	Cl	CH2CH3
253	H	F	Cl	Cl	CH2CF3	649	H	F	Cl	Cl	CH2CH3
254	Br	F	Cl	Cl	CH2CF3	650	Br	F	Cl	Cl	CH2CH3
255	Cl	F	Cl	Cl	CH2CF3	651	Cl	F	Cl	Cl	CH2CH3
256	F	F	Cl	Cl	CH2CF3	652	F	F	Cl	Cl	CH2CH3
257	CF3	F	Cl	Cl	CH2CF3	653	CF3	F	Cl	Cl	CH2CH3
258	H	H	F	Cl	CH2CF3	654	H	H	F	Cl	CH2CH3
259	Br	H	F	Cl	CH2CF3	655	Br	H	F	Cl	CH2CH3
260	Cl	H	F	Cl	CH2CF3	656	Cl	H	F	Cl	CH2CH3
261	F	H	F	Cl	CH2CF3	657	F	H	F	Cl	CH2CH3
262	CF3	H	F	Cl	CH2CF3	658	CF3	H	F	Cl	CH2CH3
263	H	Br	F	Cl	CH2CF3	659	H	Br	F	Cl	CH2CH3
264	Br	Br	F	Cl	CH2CF3	660	Br	Br	F	Cl	CH2CH3
265	Cl	Br	F	Cl	CH2CF3	661	Cl	Br	F	Cl	CH2CH3
266	F	Br	F	Cl	CH2CF3	662	F	Br	F	Cl	CH2CH3
267	CF3	Br	F	Cl	CH2CF3	663	CF3	Br	F	Cl	CH2CH3
268	H	Cl	F	Cl	CH2CF3	664	H	Cl	F	Cl	CH2CH3
269	Br	Cl	F	Cl	CH2CF3	665	Br	Cl	F	Cl	CH2CH3
270	Cl	Cl	F	Cl	CH2CF3	666	Cl	Cl	F	Cl	CH2CH3
271	F	Cl	F	Cl	CH2CF3	667	F	Cl	F	Cl	CH2CH3
272	CF3	Cl	F	Cl	CH2CF3	668	CF3	Cl	F	Cl	CH2CH3
273	H	F	F	Cl	CH2CF3	669	H	F	F	Cl	CH2CH3
274	Br	F	F	Cl	CH2CF3	670	Br	F	F	Cl	CH2CH3
275	Cl	F	F	Cl	CH2CF3	671	Cl	F	F	Cl	CH2CH3
276	F	F	F	Cl	CH2CF3	672	F	F	F	Cl	CH2CH3
277	CF3	F	F	Cl	CH2CF3	673	CF3	F	F	Cl	CH2CH3
278	H	H	CF3	Cl	CH2CF3	674	H	H	CF3	Cl	CH2CH3
279	Br	H	CF3	Cl	CH2CF3	675	Br	H	CF3	Cl	CH2CH3

280	Cl	H	CF3	Cl	CH2CF3	676	Cl	H	CF3	Cl	CH2CH3
281	F	H	CF3	Cl	CH2CF3	677	F	H	CF3	Cl	CH2CH3
282	CF3	H	CF3	Cl	CH2CF3	678	CF3	H	CF3	Cl	CH2CH3
283	H	Br	CF3	Cl	CH2CF3	679	H	Br	CF3	Cl	CH2CH3
284	Br	Br	CF3	Cl	CH2CF3	680	Br	Br	CF3	Cl	CH2CH3
285	Cl	Br	CF3	Cl	CH2CF3	681	Cl	Br	CF3	Cl	CH2CH3
286	F	Br	CF3	Cl	CH2CF3	682	F	Br	CF3	Cl	CH2CH3
287	CF3	Br	CF3	Cl	CH2CF3	683	CF3	Br	CF3	Cl	CH2CH3
288	H	Cl	CF3	Cl	CH2CF3	684	H	Cl	CF3	Cl	CH2CH3
289	Br	Cl	CF3	Cl	CH2CF3	685	Br	Cl	CF3	Cl	CH2CH3
290	Cl	Cl	CF3	Cl	CH2CF3	686	Cl	Cl	CF3	Cl	CH2CH3
291	F	Cl	CF3	Cl	CH2CF3	687	F	Cl	CF3	Cl	CH2CH3
292	CF3	Cl	CF3	Cl	CH2CF3	688	CF3	Cl	CF3	Cl	CH2CH3
293	H	F	CF3	Cl	CH2CF3	689	H	F	CF3	Cl	CH2CH3
294	Br	F	CF3	Cl	CH2CF3	690	Br	F	CF3	Cl	CH2CH3
295	Cl	F	CF3	Cl	CH2CF3	691	Cl	F	CF3	Cl	CH2CH3
296	F	F	CF3	Cl	CH2CF3	692	F	F	CF3	Cl	CH2CH3
297	CF3	F	CF3	Cl	CH2CF3	693	CF3	F	CF3	Cl	CH2CH3
298	Br	H	H	CF3	CH2CF3	694	Br	H	H	CF3	CH2CH3
299	Cl	H	H	CF3	CH2CF3	695	Cl	H	H	CF3	CH2CH3
300	F	H	H	CF3	CH2CF3	696	F	H	H	CF3	CH2CH3
301	CF3	H	H	CF3	CH2CF3	697	CF3	H	H	CF3	CH2CH3
302	H	Br	H	CF3	CH2CF3	698	H	Br	H	CF3	CH2CH3
303	Br	Br	H	CF3	CH2CF3	699	Br	Br	H	CF3	CH2CH3
304	Cl	Br	H	CF3	CH2CF3	700	Cl	Br	H	CF3	CH2CH3
305	F	Br	H	CF3	CH2CF3	701	F	Br	H	CF3	CH2CH3
306	CF3	Br	H	CF3	CH2CF3	702	CF3	Br	H	CF3	CH2CH3
307	H	Cl	H	CF3	CH2CF3	703	H	Cl	H	CF3	CH2CH3
308	Br	Cl	H	CF3	CH2CF3	704	Br	Cl	H	CF3	CH2CH3
309	Cl	Cl	H	CF3	CH2CF3	705	Cl	Cl	H	CF3	CH2CH3
310	F	Cl	H	CF3	CH2CF3	706	F	Cl	H	CF3	CH2CH3
311	CF3	Cl	H	CF3	CH2CF3	707	CF3	Cl	H	CF3	CH2CH3
312	H	F	H	CF3	CH2CF3	708	H	F	H	CF3	CH2CH3
313	Br	F	H	CF3	CH2CF3	709	Br	F	H	CF3	CH2CH3
314	Cl	F	H	CF3	CH2CF3	710	Cl	F	H	CF3	CH2CH3

315	F	F	H	CF3	CH2CF3	711	F	F	H	CF3	CH2CH3
316	CF3	F	H	CF3	CH2CF3	712	CF3	F	H	CF3	CH2CH3
317	H	H	Br	CF3	CH2CF3	713	H	H	Br	CF3	CH2CH3
318	Br	H	Br	CF3	CH2CF3	714	Br	H	Br	CF3	CH2CH3
319	Cl	H	Br	CF3	CH2CF3	715	Cl	H	Br	CF3	CH2CH3
320	F	H	Br	CF3	CH2CF3	716	F	H	Br	CF3	CH2CH3
321	CF3	H	Br	CF3	CH2CF3	717	CF3	H	Br	CF3	CH2CH3
322	H	Br	Br	CF3	CH2CF3	718	H	Br	Br	CF3	CH2CH3
323	Br	Br	Br	CF3	CH2CF3	719	Br	Br	Br	CF3	CH2CH3
324	Cl	Br	Br	CF3	CH2CF3	720	Cl	Br	Br	CF3	CH2CH3
325	F	Br	Br	CF3	CH2CF3	721	F	Br	Br	CF3	CH2CH3
326	CF3	Br	Br	CF3	CH2CF3	722	CF3	Br	Br	CF3	CH2CH3
327	H	Cl	Br	CF3	CH2CF3	723	H	Cl	Br	CF3	CH2CH3
328	Br	Cl	Br	CF3	CH2CF3	724	Br	Cl	Br	CF3	CH2CH3
329	Cl	Cl	Br	CF3	CH2CF3	725	Cl	Cl	Br	CF3	CH2CH3
330	F	Cl	Br	CF3	CH2CF3	726	F	Cl	Br	CF3	CH2CH3
331	CF3	Cl	Br	CF3	CH2CF3	727	CF3	Cl	Br	CF3	CH2CH3
332	H	F	Br	CF3	CH2CF3	728	H	F	Br	CF3	CH2CH3
333	Br	F	Br	CF3	CH2CF3	729	Br	F	Br	CF3	CH2CH3
334	Cl	F	Br	CF3	CH2CF3	730	Cl	F	Br	CF3	CH2CH3
335	F	F	Br	CF3	CH2CF3	731	F	F	Br	CF3	CH2CH3
336	CF3	F	Br	CF3	CH2CF3	732	CF3	F	Br	CF3	CH2CH3
337	H	H	Cl	CF3	CH2CF3	733	H	H	Cl	CF3	CH2CH3
338	Br	H	Cl	CF3	CH2CF3	734	Br	H	Cl	CF3	CH2CH3
339	Cl	H	Cl	CF3	CH2CF3	735	Cl	H	Cl	CF3	CH2CH3
340	F	H	Cl	CF3	CH2CF3	736	F	H	Cl	CF3	CH2CH3
341	CF3	H	Cl	CF3	CH2CF3	737	CF3	H	Cl	CF3	CH2CH3
342	H	Br	Cl	CF3	CH2CF3	738	H	Br	Cl	CF3	CH2CH3
343	Br	Br	Cl	CF3	CH2CF3	739	Br	Br	Cl	CF3	CH2CH3
344	Cl	Br	Cl	CF3	CH2CF3	740	Cl	Br	Cl	CF3	CH2CH3
345	F	Br	Cl	CF3	CH2CF3	741	F	Br	Cl	CF3	CH2CH3
346	CF3	Br	Cl	CF3	CH2CF3	742	CF3	Br	Cl	CF3	CH2CH3
347	H	Cl	Cl	CF3	CH2CF3	743	H	Cl	Cl	CF3	CH2CH3
348	Br	Cl	Cl	CF3	CH2CF3	744	Br	Cl	Cl	CF3	CH2CH3
349	Cl	Cl	Cl	CF3	CH2CF3	745	Cl	Cl	Cl	CF3	CH2CH3

350	F	Cl	Cl	CF3	CH2CF3	746	F	Cl	Cl	CF3	CH2CH3
351	CF3	Cl	Cl	CF3	CH2CF3	747	CF3	Cl	Cl	CF3	CH2CH3
352	H	F	Cl	CF3	CH2CF3	748	H	F	Cl	CF3	CH2CH3
353	Br	F	Cl	CF3	CH2CF3	749	Br	F	Cl	CF3	CH2CH3
354	Cl	F	Cl	CF3	CH2CF3	750	Cl	F	Cl	CF3	CH2CH3
355	F	F	Cl	CF3	CH2CF3	751	F	F	Cl	CF3	CH2CH3
356	CF3	F	Cl	CF3	CH2CF3	752	CF3	F	Cl	CF3	CH2CH3
357	H	H	F	CF3	CH2CF3	753	H	H	F	CF3	CH2CH3
358	Br	H	F	CF3	CH2CF3	754	Br	H	F	CF3	CH2CH3
359	Cl	H	F	CF3	CH2CF3	755	Cl	H	F	CF3	CH2CH3
360	F	H	F	CF3	CH2CF3	756	F	H	F	CF3	CH2CH3
361	CF3	H	F	CF3	CH2CF3	757	CF3	H	F	CF3	CH2CH3
362	H	Br	F	CF3	CH2CF3	758	H	Br	F	CF3	CH2CH3
363	Br	Br	F	CF3	CH2CF3	759	Br	Br	F	CF3	CH2CH3
364	Cl	Br	F	CF3	CH2CF3	760	Cl	Br	F	CF3	CH2CH3
365	F	Br	F	CF3	CH2CF3	761	F	Br	F	CF3	CH2CH3
366	CF3	Br	F	CF3	CH2CF3	762	CF3	Br	F	CF3	CH2CH3
367	H	Cl	F	CF3	CH2CF3	763	H	Cl	F	CF3	CH2CH3
368	Br	Cl	F	CF3	CH2CF3	764	Br	Cl	F	CF3	CH2CH3
369	Cl	Cl	F	CF3	CH2CF3	765	Cl	Cl	F	CF3	CH2CH3
370	F	Cl	F	CF3	CH2CF3	766	F	Cl	F	CF3	CH2CH3
371	CF3	Cl	F	CF3	CH2CF3	767	CF3	Cl	F	CF3	CH2CH3
372	H	F	F	CF3	CH2CF3	768	H	F	F	CF3	CH2CH3
373	Br	F	F	CF3	CH2CF3	769	Br	F	F	CF3	CH2CH3
374	Cl	F	F	CF3	CH2CF3	770	Cl	F	F	CF3	CH2CH3
375	F	F	F	CF3	CH2CF3	771	F	F	F	CF3	CH2CH3
376	CF3	F	F	CF3	CH2CF3	772	CF3	F	F	CF3	CH2CH3
377	H	H	CF3	CF3	CH2CF3	773	H	H	CF3	CF3	CH2CH3
378	Br	H	CF3	CF3	CH2CF3	774	Br	H	CF3	CF3	CH2CH3
379	Cl	H	CF3	CF3	CH2CF3	775	Cl	H	CF3	CF3	CH2CH3
380	F	H	CF3	CF3	CH2CF3	776	F	H	CF3	CF3	CH2CH3
381	CF3	H	CF3	CF3	CH2CF3	777	CF3	H	CF3	CF3	CH2CH3
382	H	Br	CF3	CF3	CH2CF3	778	H	Br	CF3	CF3	CH2CH3
383	Br	Br	CF3	CF3	CH2CF3	779	Br	Br	CF3	CF3	CH2CH3
384	Cl	Br	CF3	CF3	CH2CF3	780	Cl	Br	CF3	CF3	CH2CH3

385	F	Br	CF3	CF3	CH2CF3	781	F	Br	CF3	CF3	CH2CH3
386	CF3	Br	CF3	CF3	CH2CF3	782	CF3	Br	CF3	CF3	CH2CH3
387	H	Cl	CF3	CF3	CH2CF3	783	H	Cl	CF3	CF3	CH2CH3
388	Br	Cl	CF3	CF3	CH2CF3	784	Br	Cl	CF3	CF3	CH2CH3
389	Cl	Cl	CF3	CF3	CH2CF3	785	Cl	Cl	CF3	CF3	CH2CH3
390	F	Cl	CF3	CF3	CH2CF3	786	F	Cl	CF3	CF3	CH2CH3
391	CF3	Cl	CF3	CF3	CH2CF3	787	CF3	Cl	CF3	CF3	CH2CH3
392	H	F	CF3	CF3	CH2CF3	788	H	F	CF3	CF3	CH2CH3
393	Br	F	CF3	CF3	CH2CF3	789	Br	F	CF3	CF3	CH2CH3
394	Cl	F	CF3	CF3	CH2CF3	790	Cl	F	CF3	CF3	CH2CH3
395	F	F	CF3	CF3	CH2CF3	791	F	F	CF3	CF3	CH2CH3
396	CF3	F	CF3	CF3	CH2CF3	792	CF3	F	CF3	CF3	CH2CH3

En todas las reacciones, la presión es preferentemente presión atmosférica a menos que se afirme lo contrario.

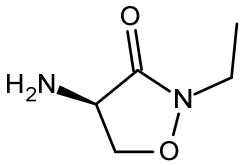
Cuando se afirma que una temperatura está comprendida entre X e Y, X e Y están incluidos en el intervalo de temperaturas.

Las condiciones de las reacciones descritas anteriormente también son aplicables cuando los compuestos de fórmula (I), (III) y (IV) son compuestos de fórmula (I*), (III*) y (IV*).

A continuación, la invención se describirá mediante ejemplos no limitantes.

Ejemplos

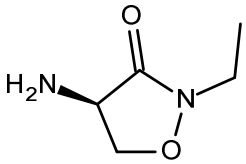
Ejemplo 1: Preparación de (*R*)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona



A una solución de oxalato de *N*-etil(hidroxi)amonio

(5.5 g, 25.7 mmol) en una mezcla de etanol (70 mL) y agua (14 mL), se añadió gota a gota trietilamina (9.8 mL, 70.2 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 15 min. A esta solución se añadió (*S*)-4-(clorometil)oxazolidino-2,5-diona (7.0 g, 46.8 mmol) en varias porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó lavándolo con DCM (300 mL) para proporcionar (*R*)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona (3.6 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 4.6 (t, 1H), 4.2-3.9 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 2H), 1.2 (t, 3H).

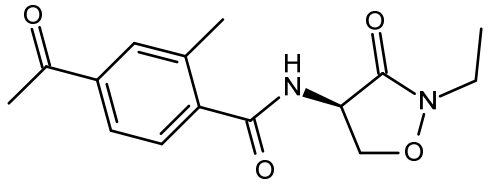
Ejemplo 2: preparación de (*R*)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona



A una solución de oxalato de *N*-etil(hidroxi)amonio (0.42 g, 1.8 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 5.0 mmol) en cloroformo (3 mL) se añadió lentamente (*S*)-4-(clorometil)oxazolidino-2,5-diona (0.50 g, 3.34 mmol) (en varias porciones) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación, a 50 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el producto deseado se aisló lavándolo

con DCM para proporcionar (*R*)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona (196 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 4.6 (t, 1H), 4.2-3.9 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 2H), 1.2 (t, 3H).

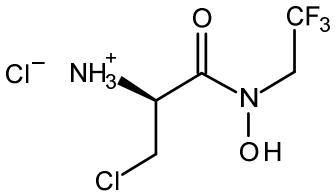
Ejemplo 3: 4-acetil-*N*-[(4*R*)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)]-2-metilbenzamida



A una suspensión de ácido 4-acetil-2-metilbenzoico (5.0 g, 28 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió dimetilformamida (0.2 mL) y después se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4.6 g, 36.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que finalizó el desprendimiento de gas (aprox. 4 h). El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el cloruro de 4-acetil-2-metilbenzoílo crudo y este se diluyó con acetonitrilo (20 mL). La solución preparada anteriormente se añadió gota a gota a una solución de (*R*)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona (4.6 g, 36 mmol) y carbonato de potasio (15.0 g, 110 mmol) en acetonitrilo (80 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más antes de evaporarla a presión reducida. Se añadió una cantidad adicional de agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x 50 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-acetil-*N*-[(4*R*)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)]-2-metilbenzamida (4.3 g) como un sólido amarillo pálido. Análisis por HPLC quiral (Chiralpack IA, acetonitrilo:THF:agua = 58:2:40, 0.8 1 mL/min, tiempo de retención: 5.29 minutos (enantiómero mayoritario, 98.3%) y 4.67 minutos (enantiómero minoritario, 1.7%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.8 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.54 (s a, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H),4.10-4.00 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.25 (t, 3H). LC-MS (metanol, ESI): m/z = 291 (M+H, TR=1.33).

Ejemplo 4: preparación de clorhidrato de (2*S*)-2-amino-3-cloro-*N*-hidroxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

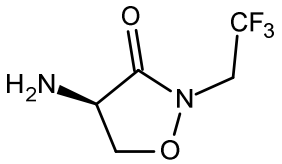


Se añadió ácido acético (2 mL) a una mezcla de (*S*)-4-(clorometil)oxazolidino-2,5-diona (0.50 g, 3.34 mmol) y clorhidrato de *N*-(2,2,2-trifluoroetil)hidroxilamina (0.56 g, 3.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se evaporó a presión reducida para proporcionar 985 mg del compuesto del título (75% de pureza másica según RMN cuantitativo) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ = 4.88-4.85 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H) ppm.

^{19}F RMN (400MHz, DMSO) δ = -71.5 ppm.

Ejemplo 5: preparación de (4*R*)-4-amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazolidin-3-ona

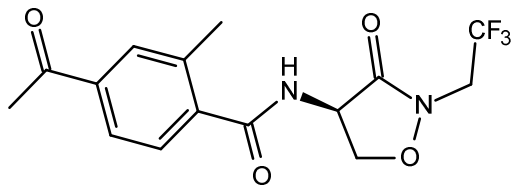


Se agitó clorhidrato de (2*S*)-2-amino-3-cloro-*N*-hidroxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (0.10 g, 0.27 mmol, 75% de pureza másica), carbonato de potasio (0.11 g, 0.80 mmol) y acetonitrilo (1 mL) a 0 ºC durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 25 mg del compuesto del título (60% de pureza másica según RMN cuantitativo) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3CN) δ 4.48 (t, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H).

^{19}F RMN (400MHz, DMSO) δ = -69.2 ppm.

Ejemplo 6: 4-acetil-2-metil-*N*-[(4*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazolidin-4-il]benzamida



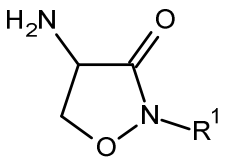
Se agitó clorhidrato de (2*S*)-2-amino-3-cloro-*N*-hidroxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (150 mg, 0.43 mmol, 75% de pureza másica), carbonato de potasio (0.28 g, 2.0 mmol) y acetonitrilo (2 mL) a 0 ºC durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-acetil-2-metilbenzoílo (138 mg, 0.70 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a 0 ºC y a continuación, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-acetil-2-metil-*N*-[(4*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoxazolidin-4-il]benzamida (107 g) como un sólido blanco. Análisis por HPLC quiral (Chiralpack IA, hexano:2-propanol = 90:10, 1 mL/min, tiempo de retención: 13.2 minutos (mayoritario, 98%) y 15.1 minutos (minoritario, 2%).

^{1}HRMN ($CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, 8Hz), 7.52 (d, 1H, 8Hz), 6.46 (s a, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 2H), 2.52 (s,3H) ppm.

^{19}F RMN ($CDCl_3$): δ -70.28 ppm

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

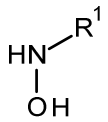
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

que comprende

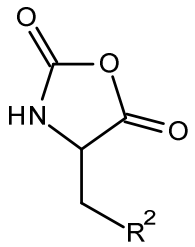
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales



(II)

donde R^1 es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula (I);

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en presencia de una base

donde

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)

(I)

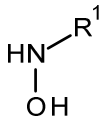
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

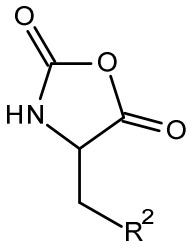
que comprende

a-1. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



(II)

con el compuesto de fórmula (III)



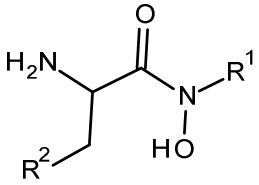
(III)

en presencia de un ácido adecuado

donde

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

para producir el compuesto de fórmula (IV) o una de sus sales



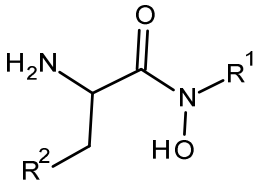
(IV)

donde R^1 y R^2 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula (I) y fórmula (III)

y

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

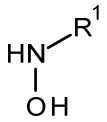
3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

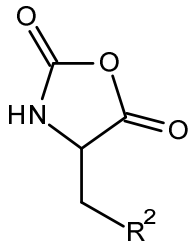
que comprende

a-1. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



(II)

con el compuesto de fórmula (III)



(III)

en presencia de un ácido adecuado

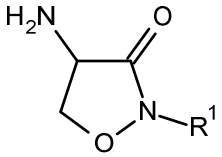
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato;

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

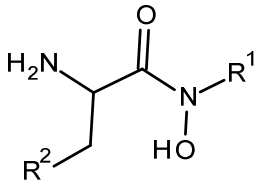
4. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

que comprende la etapa a-2

a-2. convertir el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en el compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada.

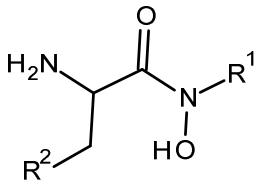
donde

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.

5. Un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde

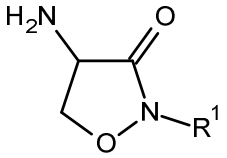
R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11};

R^2 es alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno;

o una de sus sales o *N*-óxidos.

6. Un compuesto de fórmula (I)

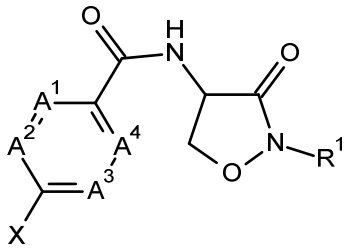


(I)

donde R^1 es arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11};

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VIII) o una de sus sales o *N*-óxidos

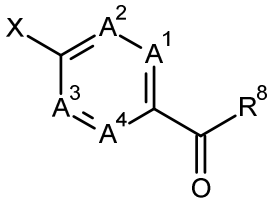


(VIII)

que comprende preparar un compuesto de fórmula (I)

(I)

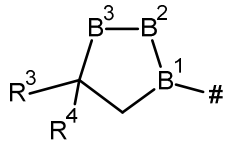
de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o 3 o 4 o 6 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el compuesto de fórmula (XII)



(XII)

donde

X es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, alquilsulfoniloxi C_1-C_8, haloalquilsulfoniloxi C_1-C_8, arilsulfoniloxi C_1-C_8 o arilsulfoniloxi C_1-C_8 sustituido con de uno a cinco R^{11}, o un éster de fosfonato, ciano, formilo, acetilo, $C(O)CH=C(R^3)R^4$, $C(O)CH_2C(OH)(R^3)R^4$ o el grupo A



(A)

$-B^1-B^2-B^3-$ es $–C=N-O-$, $-C=N-CH_2-$, $-C=CH_2-O-$ o $-N-CH_2-CH_2-$;

A^1, A^2, A^3 y A^4 son independientemente unos de otros C-H, $C-R^5$, o nitrógeno;

R^3 es haloalquilo C_1-C_8;

R^4 es arilo o arilo sustituido con de uno a tres R^6 o R^4 es heterociclilo o heterociclilo sustituido con de uno a tres R^6;

cada R^5 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, haloalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, haloalquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, haloalcoxi C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_8)carbonil-, o dos R^5 en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-;

cada R^6 es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o haloalcoxi C_1-C_8;

R^8 es hidroxi, alcoxi C_1-C_6, cloro, fluoro, bromo o SR^x donde R^x es H, alquilo C_1-C_6, imidazol o pirrol;

R^1 es alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, arilo o arilo sustituido con de uno a cinco R^{11}, o aril-(alquileno C_1-C_4) o aril-(alquileno C_1-C_4) sustituido con de uno a cinco R^{11}; y

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, ciano o halógeno.