

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713190-9 A2**

(22) Data de Depósito: 27/06/2007
(43) Data da Publicação: 20/03/2012
(RPI 2150)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 231/02
C07D 401/04
C07D 265/14
C07C 271/28
C07C 237/30

(54) **Título:** MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 19/07/2006 US 60/831,781

(73) **Titular(es):** E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

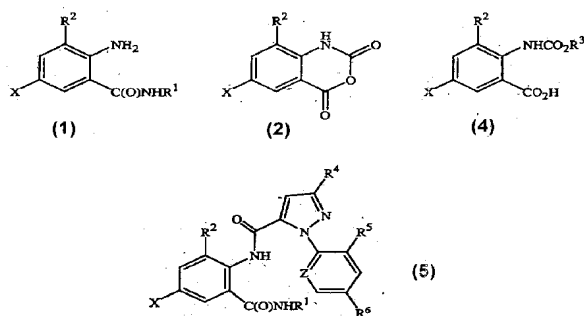
(72) **Inventor(es):** ERIC DE GUYON TAYLOR, RAFAEL SHAPIRO, RICHARD FRANK DAVIS

(74) **Procurador(es):** CRISTIANE ARAÚJO RODRIGUES

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007014972 de 27/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/010897 de 24/01/2008

(57) **Resumo:** MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. A presente invenção descreve um método para a preparação de um composto de Fórmula 1 pelo contato do composto de Fórmula 2 com R^1-NH_2 na presença de um ácido carboxílico e um método para a preparação de um composto de Fórmula 2 pelo contato do composto de Fórmula 4 com o tribrometo de fósforo, (1, 2, 4) em que R_1 é H, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; R_2 é CH_3 ou Cl; R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um substituído opcionalmente com até 3 halogênios e até 1 fenila; e X é Cl ou Br. Também é descrito um método para a preparação de um composto de Fórmula 5, em que R^4 , R^5 , R^6 e Z são conforme definidos na descrição, utilizando um composto de Fórmula 1 que é caracterizado pela preparação do composto de Fórmula 1 pelo método acima.





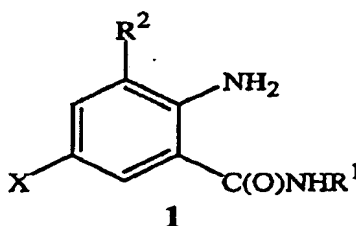
“MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Conforme está descrito nos documentos WO 2003/015518, WO 2006/055922 e WO 2006/062978, as 2-amino-5-halobenzamidas 3-substituído
5 são materiais de partida úteis para a preparação de diamidas artropodocidas do ácido antranílico. O documento WO 2006/062978 descreve que as 2-amino-5-halobenzamidas 3-substituído podem ser preparadas pela halogenação das 2-aminobenzamidas 3-substituído correspondentes. Uma vez que o grupo amino é fortemente ativante para a substituição eletrofílica no anel benzeno, as 2-aminobenzamidas 3-substituído reagem rapidamente com os reagentes
10 halogenantes eletrofílicos na posição 5. Entretanto, os produtos resultantes, sendo anilinas e apenas parcialmente desativadas por monohalogenação, são suscetíveis para a halogenação adicional. Conseqüentemente, há uma necessidade por novos métodos para preparar as 2-amino-5-halobenzamidas 3-substituído sem reagir uma anilina diretamente com um agente de halogenação.
15

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta um método para a preparação de um composto de Fórmula 1:

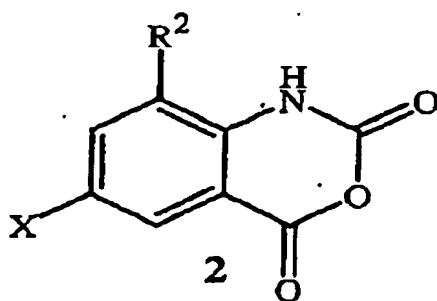


20 - em que R¹ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;

- R² é CH₃ ou Cl; e

- X é Cl ou Br;

que compreende o contato de um composto de Fórmula 2:



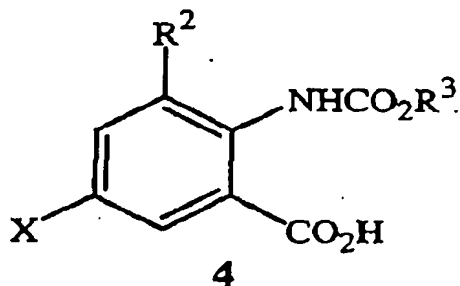
com um composto de Fórmula 3:



3

na presença de um ácido carboxílico.

5 A presente invenção também apresenta um método para a preparação do composto de Fórmula 2, em que R^2 é CH_3 ou Cl ; e X é Cl ou Br ; que compreende o contato de um composto de Fórmula 4

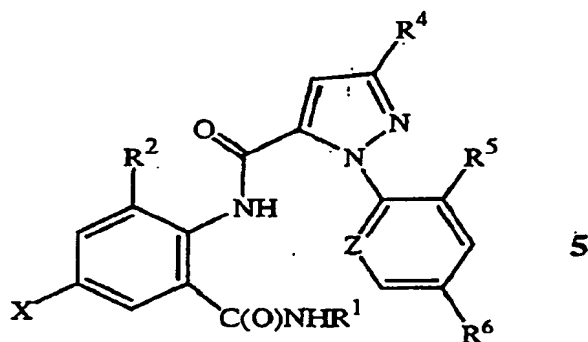


em que R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um opcionalmente substituído por até 3 halogênios e até 1 fenila;

10 com tribrometo de fósforo.

A presente invenção ainda se refere a um novo composto de Fórmula 4, em que R^2 é CH_3 ou Cl ; R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um substituído opcionalmente com até 3 halogênios e até 1 fenila; e X é Cl ou Br ; contanto que quando R^2 e X forem cada um Cl , então R^3 não é CH_3 ; que é
15 um intermediário útil para a preparação dos compostos de Fórmulas 1 e 2 pelos métodos descritos acima.

A presente invenção também se refere a um método para a preparação de um composto de Fórmula 5



em que:

- X é Cl ou Br;
- Z é CR⁷ ou N;
- R¹ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;
- R² é CH₃ ou Cl;
- R⁴ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;
- R⁵ é F, Cl ou Br;
- R⁶ é H, F ou Cl; e
- R⁷ é H, F, Cl ou Br;

utilizando um composto de Fórmula 1. Este método é caracterizado pela preparação do composto de Fórmula 1 a partir dos compostos de Fórmulas 2 e 3 pelo método indicado acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Conforme utilizados no presente, os termos “compreende”, “compreendendo”, “inclui”, “incluindo”, “possui”, “possuindo” ou qualquer outra de suas variações, pretendem abranger uma inclusão não exclusiva. Por exemplo, uma composição, processo, método, artigo ou equipamento que compreende uma lista de elementos não está necessariamente limitado a apenas aqueles elementos, mas podem incluir outros elementos não expressamente listados ou inerentes a tal composição, processo, método, artigo ou equipamento. Ainda, salvo indicações em contrário, “ou” se refere a

uma inclusão e não a uma exclusão. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou não presente), A é falso (ou não presente) e B é verdadeiro (ou presente), e ambos A e B são verdadeiros (ou presentes).

5 Também, os artigos indefinidos “um” e “uma” que precedem um elemento ou componente da presente invenção pretendem serem não restritivos com relação ao número de exemplos (isto é, ocorrências) do elemento ou componente. Portanto, “um” ou “uma” deve ser lido como incluindo um ou pelo menos um, e a forma da palavra singular do elemento ou
10 componente também inclui o plural a menos que o número esteja obviamente com o propósito do singular.

O termo “opcionalmente substituído” na definição de um radical (por exemplo, alquila ou alquenila) significa que o radical não é substituído ou é substituído por um ou mais substituintes até qualquer limite expresso do
15 número de substituintes. A medida em que “opcionalmente substituído” inclui a opção de não substituição, a frase “cada um substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes” significa que os substituintes opcionais 0, 1, 2 ou 3 estão presentes. Portanto, “cada um substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes” é sinônimo de “cada um substituído opcionalmente por 0 a 3 substituintes” e de “cada um substituído opcionalmente por até 3 substituintes”.
20 As frases relacionadas que citam “opcionalmente substituído” são definidas de maneira análoga. Como exemplos adicionais, “cada um substituído opcionalmente por até 3 substituintes” é sinônimo de “cada um substituído opcionalmente por 1 a 3 halogênios” e “cada um substituído opcionalmente por até 1 fenila” é sinônimo de “cada um substituído opcionalmente por 0 a 1 fenila”. Quando “halogênio” é citado no contexto de um intervalo que inclui 1 ou mais de um (por exemplo, “até 3 halogênios”), a forma da palavra singular “halogênio” significa “halogênios” ou “átomos de halogênio” quando mais de um
25

átomo de halogênio está presente. Quando mais de um substituinte está presente, cada substituição é independente da outra. Por exemplo, quando dois ou mais halogênios estão presentes como substituintes, cada um dos átomos de halogênio pode ser o mesmo halogênio ou diferentes.

5 As proporções são, em geral, citadas no presente como números únicos, que são relativos ao número 1; por exemplo, uma proporção de 4 significa 4:1.

Conforme referido na presente descrição e reivindicações, o termo “ácido carboxílico” significa um composto químico orgânico que
10 compreende pelo menos um grupo de ácido carboxílico funcional (isto é, -C(O)OH). O termo “ácido carboxílico” não inclui o composto do ácido carbônico (isto é, HOC(O)OH). Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, o ácido fórmico, ácido acético, ácido propionico, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido maléico e ácido cítrico. O termo “pKa efetivo” se refere ao pKa do grupo
15 funcional ácido carboxílico, ou se o composto possui mais de um grupo funcional de ácido carboxílico, “pKa efetivo” se refere ao pKa do grupo funcional de ácido carboxílico mais ácido. Conforme referido no presente, o “pH efetivo” de uma substância ou mistura não aquosa, tal como uma mistura da reação, é determinada pela mistura de uma alíquota da substância ou mistura
20 com cerca de 5 a 20 volumes de água e então a medida do pH da mistura aquosa resultante (por exemplo, com um pHmetro). Conforme referido no presente, uma substância “substancialmente anidra” significa que a substância contém não mais de cerca de 1% de água em peso. O nome químico “anidrido isatóico” é outro nome correspondente ao nome atual do *Chemical Abstracts*
25 “2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona”.

As realizações da presente invenção incluem:

Realização A1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 1 compreendendo o

contato do composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 na presença de um ácido carboxílico.

Realização A2. O método da Realização A1 em que R¹ é alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

5 Realização A3. O método da Realização A2 em que R¹ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

Realização A4. O método da Realização A3 em que R¹ é a metila.

Realização A5. O método da Realização A1 em que a proporção molar do composto de fórmula 3 para o composto de Fórmula 2 é de cerca de 1,1 a cerca de 2.

Realização A5a. O método da Realização A5 em que a proporção molar do composto de fórmula 3 para o composto de Fórmula 2 é de cerca de 1,1 a cerca de 1,5.

15 Realização A5b. O método da Realização A5a em que a proporção molar do composto de fórmula 3 para o composto de Fórmula 2 é de cerca de 1,1 a cerca de 1,3.

Realização A5c. O método da Realização A5b em que a proporção molar do composto de fórmula 3 para o composto de Fórmula 2 é de cerca de 1,2 a cerca de 1,3.

20 Realização A6. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 2 é colocado em contato com o composto de Fórmula 3 na presença do ácido carboxílico e na presença de um solvente orgânico apropriado.

25 Realização A7. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 2 é colocado em contato com o composto de Fórmula 3 na presença do ácido carboxílico em um meio de reação que compreende um solvente orgânico apropriado.

Realização A8. O método da Realização A7 em que o meio de

reação contém 5% de água em peso ou menos.

Realização A9. O método da Realização A8 em que o meio de reação contém 1% de água em peso ou menos.

Realização A10. O método da Realização A9 em que o meio de
5 reação contém 0,1% de água em peso ou menos.

Realização A11. O método da Realização A7 em que o meio de reação é substancialmente anidro.

Realização A12. O método de uma das Realizações A6 e A7 em que o solvente orgânico compreende um ou mais solventes selecionados a
10 partir dos ésteres, cetonas, nitrilas, haloalcanos, éteres e hidrocarbonetos aromáticos halogenados e não halogenados.

Realização A13. O método da Realização A12 em que o solvente orgânico compreende ésteres de ácido alquilcarboxílico C₂-C₃ de um álcool C₁-C₃.

15 Realização A14. O método da Realização A13 em que o solvente orgânico compreende etil acetato.

Realização A15. O método da Realização A1 em que o contato está em um meio de reação que possui um pH em um intervalo de cerca de 3 a cerca de 7.

20 Realização A16. O método da Realização A15 em que o ácido carboxílico é selecionado para fornecer um pH dentro de dito intervalo.

Realização A17. O método da Realização A1 em que o ácido carboxílico possui um pK_a efetivo entre cerca de 2 e cerca de 5.

Realização A18. O método da Realização A1 em que o ácido
25 carboxílico é o ácido alquilcarboxílico C₂-C₁₈.

Realização A19. O método da Realização A18 em que o ácido carboxílico é o ácido acético.

Realização A20. O método da Realização A1 em que a proporção

molar do composto de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é de cerca de 0,6 a cerca de 3.

Realização A20a. O método da Realização A20 em que a proporção molar do composto de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é de cerca de 0,6 a cerca de 1,2.

Realização A20b. O método da Realização A20 em que a proporção molar do composto de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é de cerca de 0,8 a cerca de 3.

Realização A20c. O método da Realização A20b em que a proporção molar do composto de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é de cerca de 0,8 a cerca de 1,2.

Realização A21. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 2 está em contato com o composto de Fórmula 3 e o ácido carboxílico em uma temperatura que varia entre cerca de 5 e cerca de 75° C.

Realização A21a. O método da Realização A21 em que a temperatura está entre cerca de 15 e cerca de 70° C.

Realização A21b. O método da Realização A21a em que a temperatura está entre cerca de 35 e cerca de 60° C.

Realização A21c. O método da Realização A21b em que a temperatura está entre cerca de 35 e cerca de 55° C.

Realização A21d. O método da Realização A21b em que a temperatura está entre cerca de 50 e cerca de 60° C.

Realização A22. O método da Realização A21d em que a temperatura está entre cerca de 50 e cerca de 55° C.

Realização A23. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 3 é adicionado a uma mistura do composto de Fórmula 2 e o ácido carboxílico.

Realização A24. O método da Realização A23 em que o

composto de Fórmula 3 é adicionado na forma anidra (isto é, na forma substancialmente anidra).

Realização A25. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 2 é preparado pelo contato de um composto de Fórmula 4 com tribrometo de fósforo.

Realização A26. O método da Realização A1 em que o composto de Fórmula 3 é adicionado a uma mistura do composto de Fórmula 2 e o ácido carboxílico.

Realização B1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 2 que compreende o contato de um composto de Fórmula 4 com tribrometo de fósforo.

Realização B4. O método da Realização B1 em que R^3 é alquila C_1-C_4 .

Realização B5. O método da Realização B4 em que R^3 não é ramificado no átomo de carbono de R^3 ligado ao oxigênio.

Realização B6. O método da Realização B5 em que R^3 é metila ou etila.

Realização B7. O método da Realização B1 em que o composto de Fórmula 4 é colocado em contato com o tribrometo de fósforo na presença de um solvente orgânico apropriado.

Realização B8. O método da Realização B1 em que o solvente orgânico compreende um ou mais solventes selecionados a partir de ésteres, nitrilas, hidrocarbonetos e hidrocarbonetos halogenados.

Realização B8a. O método da Realização B8 em que o solvente orgânico compreende um ou mais solventes selecionados a partir de ésteres, nitrilas, haloalcanos e hidrocarbonetos aromáticos halogenados e não halogenados.

Realização B9. O método da Realização B8a em que o solvente

orgânico compreende um ou mais solventes selecionados a partir de haloalcanos e hidrocarbonetos aromáticos halogenados e não halogenados.

Realização B10. O método da Realização B9 em que o solvente orgânico compreende um ou mais solventes selecionados a partir de 1,2-dicloroetano, benzeno, tolueno, xileno e clorobenzeno.

Realização B11. O método da Realização B10 em que o solvente orgânico compreende o tolueno.

Realização B12. O método da Realização B1 em que a proporção molar do tribrometo de fósforo para o composto de Fórmula 3 é de cerca de 0,3 a cerca de 3.

Realização B12a. O método da Realização B12 em que a proporção molar do tribrometo de fósforo para o composto de Fórmula 3 é de cerca de 0,3 a cerca de 0,5.

Realização B13. O método da Realização B12a em que a proporção molar do tribrometo de fósforo para o composto de Fórmula 3 é de cerca de 0,33 a cerca de 0,40.

Realização B14. O método da Realização B1 em que o composto de Fórmula 3 é colocado em contato com o tribrometo de fósforo em uma temperatura que varia de cerca de 50 e cerca de 90° C.

Realização B14a. O método da Realização B14 em que a temperatura varia de cerca de 50 e cerca de 80° C.

Realização B14b. O método da Realização B15a em que as temperaturas variam entre cerca de 60 e cerca de 75° C.

Realização B15. O método da Realização B14b em que a temperatura varia de cerca de 60 e cerca de 70° C.

Realização C1. O método de qualquer uma das Realizações A1 e B1 em que R² é metila.

Realização C2. O método de qualquer uma das Realizações A1 e

B1 em que X é Cl.

Realização C3. O método de qualquer uma das Realizações A1 e B1 em que X é Br.

Realização C4. O método de qualquer uma das Realizações A1, A4 e B1 em que R^2 é CH_3 e X é Cl.

Realização D1. Um composto de Fórmula 4, em que R^2 é CH_3 ou Cl; R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um opcionalmente substituído por até 3 halogênios e até 1 fenila; e X é Cl ou Br; contanto que quando R^2 e X forem cada um Cl, então R^3 não é CH_3 .

Realização D2. Um composto da Realização D1, em que R^2 é CH_3 .

Realização D3. Um composto da Realização D1, em que R^3 é alquila C_1-C_4 .

Realização D4. O composto da Realização D3, em que R^3 não é ramificado no átomo de carbono de R^3 ligado ao oxigênio.

Realização D5. O composto da Realização D4 em que R^3 é metila ou etila.

Realização D6. Um composto da Realização D1 em que X é Cl.

Realização D7. Um composto da Realização D1 em que X é Br.

Realização D8. Um composto da Realização D1 em que R^2 é CH_3 e X é Cl.

Realização D9. Um composto da Realização D1 em que R^2 é CH_3 e X é Br.

Realização D10. Um composto de uma das Realizações D1, D8 e D9 em que R^3 é alquila C_1-C_2 .

Realização D11. Um composto da Realização D10 em que R^2 é CH_3 , R^3 é CH_3 e X é Cl.

Realização D12. Um composto da Realização D10 em que R^2 é

CH_3 , R^3 é CH_3 e X é Br.

Realização D13. Um composto da Realização D10 em que R^2 é CH_3 , R^3 é CH_2CH_3 e X é Cl.

Realização D14. Um composto da Realização D10 em que R^2 é CH_3 , R^3 é CH_2CH_3 e X é Br.

Realização D15. Um composto da Realização D1 em que quando X é Cl, então R^2 não é CH_3 .

Realização D16. Um composto da Realização D1 em que R^2 é CH_3 .

Realização E1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 5 utilizando o composto de Fórmula 1 preparado a partir dos compostos de Fórmulas 2 e 3.

Realização E2. O método da Realização E1 em que X é Cl.

Realização E3. O método da Realização E1 em que X é Br.

Realização E4. O método da Realização E1 em que Z é N.

Realização E5. O método da Realização E1 em que R^1 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Realização E6. O método da Realização E5 em que R^1 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou ciclopropilmetila.

Realização E7. O método da Realização E6 em que R^1 é metila.

Realização E8. O método da Realização E1 em que R^2 é CH_3 .

Realização E9. O método da Realização E1 em que R^4 é Br.

Realização E10. O método da Realização E1 em que R^5 é Cl.

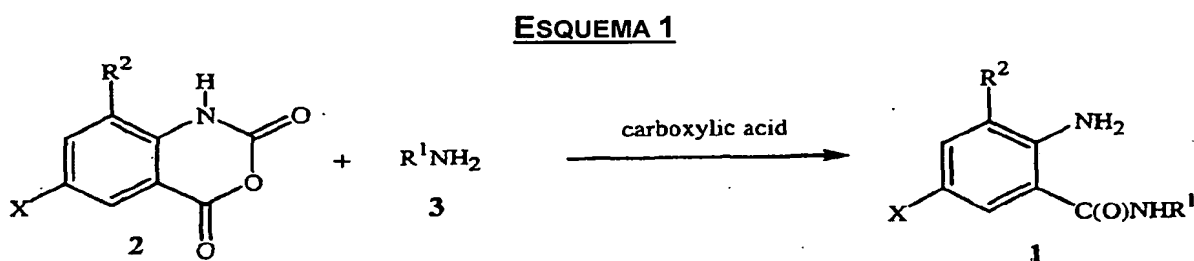
Realização E11. O método da Realização E1 em que R^6 é H.

Realização E12. O método da Realização E1 em que R^1 é CH_3 , R^2 é CH_3 , R^4 é Br, R^5 é Cl, R^6 é H, X é Cl e Z é N.

As realizações da presente invenção podem ser combinadas de qualquer modo.

Os presentes métodos e intermediários são descritos com mais detalhes abaixo. Nos seguintes Esquemas, as definições de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Z são conforme definido acima, salvo indicações em contrário.

Conforme mostrado no Esquema 1, em um método da presente invenção, uma antranilamida substituída de Fórmula 1 é preparada pelo contato a partir de um anidrido isatóico substituído de Fórmula 2 com uma amina de Fórmula 3 na presença de um ácido carboxílico.



As aminas, tais como o composto de Fórmula 3, são bases, na ausência do ácido carboxílico, a mistura dos compostos de Fórmulas 2 e 3 seria básica (por exemplo, pH efetivo > 7). No presente método, o ácido carboxílico age como um tampão para reduzir o pH efetivo da mistura de reação. Uma ampla variedade de ácidos carboxílicos é útil no presente método, a medida em que a única exigência é que pelo menos um grupo de ácido carboxílico proporcione acidez. Outros grupos funcionais podem estar presentes, e mais de um grupo de ácido carboxílico pode estar presente na molécula de ácido carboxílico. Tipicamente, o ácido carboxílico no presente método possui um pKa efetivo no intervalo de cerca de 2 a cerca de 5. Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, o ácido fórmico, ácido propiônico, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido ftálico, ácido maléico, ácido tartárico e ácido cítrico. Por razões de custo, os ácidos carboxílicos baratos, tais como o ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico e o ácido benzóico são preferidos. O ácido acético, que está disponível comercialmente com baixo custo em sua forma anidra (conhecida como "ácido acético glacial") é particularmente preferido.

A combinação de ácido carboxílico com a amina básica de Fórmula 3 forma um sal de amina do ácido carboxílico. Este sal de amina pode ser formado previamente antes da adição do composto anidrido isotóico de Fórmula 2, ou o sal de amina pode ser gerado *in situ* pela determinação da amina da Fórmula 3 em uma mistura do composto de Fórmula 2 e o ácido carboxílico. Para o modo de adição, o presente método é melhor realizado pela manutenção do pH efetivo da mistura durante a reação entre cerca de 3 e cerca de 7.

Uma vez que o pH efetivo da mistura resulta no efeito de tamponamento do ácido carboxílico em combinação com a amina de Fórmula 3, o pH efetivo pode ser ajustado de acordo com o pKa efetivo do ácido carboxílico, pelo ajuste da proporção molar do ácido carboxílico para a amina de Fórmula 3. Tipicamente, as quantidades molares da amina de Fórmula 3 para o ácido carboxílico estão no intervalo de cerca de 0,6 a cerca de 3, mais tipicamente de cerca de 0,8 a cerca de 3. Mais particularmente, quando o modo de combinação envolve a determinação da amina de Fórmula 3 em uma mistura do composto anidrido isotóico de Fórmula 2 e do ácido carboxílico, a proporção molar da amina de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é, de preferência, de cerca de 0,85 a cerca de 3. Quando o modo de combinação envolve a formação do sal de amina antes da adição do composto de Fórmula 2, a proporção molar da amina de Fórmula 3 para o ácido carboxílico é, de preferência, de cerca de 0,8 a cerca de 1,05; contanto que uma proporção quase equimolar (por exemplo, de cerca de 0,95 a cerca de 1,05) da amina de Fórmula 3 para o ácido carboxílico for utilizado, o sal de amina assim formado será tipicamente utilizado em uma proporção de cerca de 1,1 a cerca de 5 equivalentes molar com relação ao composto de Fórmula 2. Para as conversões ótimas, a proporção molar da amina de Fórmula 3 para o composto de anidrido isotóico de Fórmula 2 deve ser pelo menos 1,0, embora a

proporção molar seja preferida para ser de cerca de 1,1 a cerca de 1,5 por razões de eficiência e economia, independentemente de como os componentes são misturados. A quantidade molar da amina de Fórmula 3 com relação ao composto de Fórmula 2 pode ser substancialmente maior do que 1,5, particularmente quando uma proporção quase equimolar (por exemplo, cerca de 0,95 a cerca de 1,05) de amina para o ácido for utilizada.

O método do Esquema 1 obtém tipicamente o maior rendimento de produto e pureza quando o meio de reação é substancialmente anidro. O meio de reação é, portanto, tipicamente formado de compostos substancialmente anidridos de Fórmula 2 e 3 e de ácido carboxílico. De preferência, o meio de reação e os materiais de formação contém cerca de 5% ou menos, de maior preferência, cerca de 1% ou menos e, de maior preferência ainda, cerca de 0,1% de água ou menos (em peso). Se o ácido carboxílico for o ácido acético, ele está, de preferência, na forma de ácido acético glacial.

A reação do Esquema 1 é, tipicamente, realizada em uma fase líquida. Em muitos casos, a reação pode ser realizada sem solvente, exceto os compostos de Fórmulas 1, 2 e 3 e o ácido carboxílico. Mas um procedimento preferido envolve a utilização de um solvente que pode suspender e pelo menos dissolver parcialmente os reagentes. Os solventes preferidos são aqueles que não são reativos com os componentes da reação e possuem uma constante dielétrica de cerca de 5 ou maior, tal como alquil nitrilas, ésters, éteres ou cetonas. De preferência, o solvente deve ser substancialmente anidro para facilitar a obtenção de um meio de reação substancialmente anidro. A proporção em peso do solvente para o composto de Fórmula 2 é, tipicamente, de cerca de 1 a cerca de 20 e, de preferência, de cerca de 5 por razões de eficiência e economia.

O método do Esquema 1 forma um dióxido de carbono como um

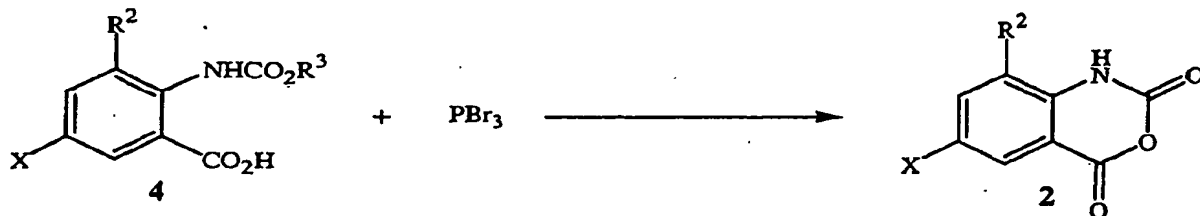
subproduto. À medida que o método é tipicamente realizado, a maioria do dióxido de carbono formado desenvolve-se a partir do meio de reação como um gás. A adição do composto de Fórmula 2 no meio de reação contendo a amina de Fórmula 3 ou a adição da amina de Fórmula 3 no meio de reação
5 contendo o composto de Fórmula 2 é, de preferência, realizado em uma velocidade e temperatura de modo a facilitar o controle do desenvolvimento do dióxido de carbono. A temperatura do meio de reação está, tipicamente, entre cerca de 5 e 75° C, mais tipicamente, entre cerca de 35 e 60° C.

O produto de Fórmula 1 pode ser isolado por técnicas padrão
10 conhecidas no estado da técnica, incluindo o ajuste de pH, extração, evaporação, cristalização e cromatografia. Por exemplo, o meio de reação pode ser diluído com cerca de 3 a 15 partes em peso de água com relação ao composto de partida de Fórmula 2, o pH pode ser ajustado de maneira ótima com ácido ou base para otimizar a remoção das impurezas ácidas ou básicas, a
15 fase aquosa pode ser separada de maneira ótima e a maior parte do solvente orgânico pode ser removido por destilação ou evaporação em pressão reduzida. À medida que os compostos de Fórmula 1 são tipicamente sólidos cristalinos na temperatura ambiente, eles são geralmente mais facilmente isolados por filtração, seguido de maneira ótima pela lavagem com água e
20 então a secagem. Tipicamente, o ajuste de pH é necessário durante o *workup*, e a água é um meio de cristalização útil para os produtos de Fórmula 1. Portanto, um procedimento particularmente conveniente é diluir o meio de reação com água, remover a maioria do solvente orgânico pela destilação na pressão atmosférica e então resfriar a mistura aquosa para cristalizar o
25 produto, que pode ser então coletado por filtração. O método do Esquema 1 é ilustrado pelos Exemplos de 2 a 5 abaixo.

Conforme mostrado no Esquema 2, em outro aspecto da presente invenção, um anidrido isotóico substituído de Fórmula 2 é preparado pelo

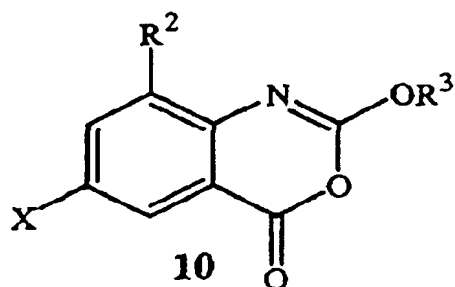
contato do composto de Fórmula 4 com tribrometo fosforoso.

ESQUEMA 2



Sem estar restrito à qualquer teoria particular, acredita-se que o tribrometo de fósforo reage com um composto de Fórmula 4 para produzir um composto de Fórmula 10, conforme mostrado no Objeto 1, como um intermediário junto com o brometo de hidrogênio, que reage subsequente-
5 para formar o composto de Fórmula 2 e R^3Br como o subproduto final.

OBJETO 1



No método do Esquema 2, a quantidade estequiométrica de tribrometo de fósforo necessária para obter a conversão completa do composto de Fórmula 4 para o composto de Fórmula 2 é um terço do equivalente molar. Tipicamente, a quantidade de tribrometo de fósforo utilizado está entre cerca de 0,3 a cerca de 3 equivalentes molares, com cerca de 0,33 a
10 cerca de 0,4 equivalentes sendo preferido por razões de economia.

O método do Esquema 2 é tipicamente realizado em uma fase líquida, compreendendo geralmente um solvente para dissolver pelo menos parcialmente o composto de Fórmula 4. O solvente deve ser inerte para o tribrometo fosforoso e, de preferência, possuir um ponto de ebulição normal superior a $50^\circ C$, de preferência, superior a $70^\circ C$, para acomodar a
15

temperatura de reação. Os exemplos de solventes apropriados para esta reação são os hidrocarbonetos (por exemplo, ciclo-hexano, benzeno, tolueno), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, 1-clorobutano, 1,2-dicloroetano, clorobenzeno, *o*-diclorobenzeno), ésteres (por exemplo, *n*-butil acetato) ou nitrilas (por exemplo, acetonitrila, benzonitrila).

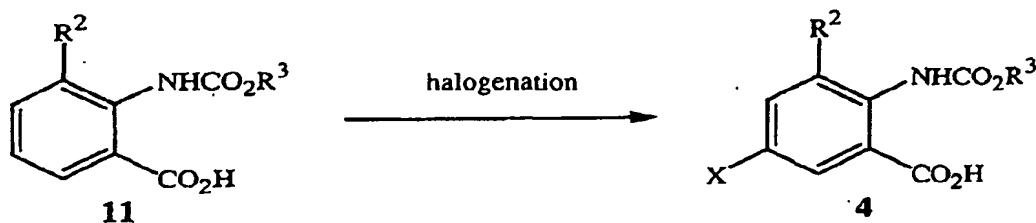
O método do Esquema 2 pode ser convenientemente realizado pela diluição de um composto de Fórmula 4 com um solvente e então pela adição de tribrometo de fósforo. Tipicamente, o tribrometo de fósforo é adicionado na mistura de reação que compreende o composto de Fórmula 4 em uma velocidade que a temperatura da mistura de reação é mantida no intervalo entre cerca de 50 e 80° C. De preferência, a velocidade de adição do tribrometo de fósforo é selecionada para manter a temperatura da mistura de reação no intervalo entre cerca de 60 e 75° C, de modo que isto controla a reação exotérmica e maximiza a pureza do produto.

Após o termino da reação, o produto de Fórmula 2 pode ser isolado por técnicas padrão conhecidas no estado da técnica, incluindo a aspensão, ajuste de pH, extração, evaporação, cristalização e cromatografia. Muito do subproduto R_3Br e do brometo de hidrogênio remanescente na mistura de reação pode ser removido pela aspensão com ar ou um gás, tal como o nitrogênio. Os compostos de Fórmula 2 são, em geral, sólidos cristalinos; no resfriamento da mistura de reação, o produto geralmente cristaliza como um sólido que pode ser coletado por filtração, lavado com água para remover o ácido fosforoso residual e o brometo de hidrogênio, e seco. O método do Esquema 2 é ilustrado pelo Exemplo 1.

Os compostos de Fórmula 4 podem ser preparados pelos métodos gerais conhecidos no estado da técnica, incluindo, por exemplo, a halogenação dos compostos correspondentes de Fórmula 11 com cloro ou

bromo conforme mostrado no Esquema 3.

ESQUEMA 3



Particularmente útil para a halogenação do Esquema 3 é o cloro ou o bromo nascente gerados pelo contato do ácido clorídrico ou do ácido bromídrico aquoso com peróxido de hidrogênio, de acordo com o método geral da patente alemã DE 2750292-A1. Este método é ilustrado pelo Exemplo Referencia 1 para o X sendo o cloro. Os compostos correspondentes podem ser preparados por este procedimento pela substituição do ácido bromídrico pelo ácido clorídrico.

Sem elaborações adicionais, acredita-se que um técnico no assunto que utiliza a descrição anterior pode utilizar a presente invenção em toda sua extensão. Os seguintes Exemplos devem ser, portanto, interpretados meramente como ilustrativos, e não limitantes da descrição de qualquer modo que seja. As porcentagens estão em peso exceto pelas misturas dos solventes cromatográficos ou onde indicado de outra maneira. As partes e porcentagens para as misturas dos solventes cromatográficos estão em volume, salvo indicações em contrário. A pureza dos produtos contendo o 2-amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida foi determinada por HPLC de Fase Reversa utilizando uma Coluna Ace C4 (Advanced Chromatography Technologies, Aberdeen, Escócia) e um gradiente de acetonitrila/ água contendo tampão de NaH₂PO₄/ H₂O a 0,005 M ajustado em um pH 3 com H₃PO₄. Os espectros de ¹H NMR são relatados em ppm campo abaixo do tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa duplete, "t" significa triplete, "q" significa quarteto, "m" significa mutiplete.

EXEMPLOS**EXEMPLO REFERÊNCIA 1****PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-CLORO-2-[(ETOXICARBONIL)AMINO]-3-METILBENZÓICO
(UM COMPOSTO DE FÓRMULA 4)**

5 Um reator de 2 L equipado com um agitador elevado e um par termoelétrico foi carregado com 150 g (0,672 mol) de ácido 2-[(etoxicarbonil) amino]-3-metilbenzóico (cerca de 98% de pureza) e ácido acético (500 g). a calda resultante foi aquecida a 35 – 40° C para fornecer uma solução, que foi resfriada a 30° C, e então o ácido clorídrico (37° C, 150 g, 1,5 mol, 2,2 eq) foi

10 adicionada. A mistura foi mantida a 30° C enquanto o peróxido de hidrogênio aquoso (30%, 96 g, 0,85 mol, 1,25 eq.) foi adicionado em cerca de 1 hora. A mistura foi então aquecida a 35° C e mantida naquela temperatura por cerca de 1 hora. Cerca de 600 mL de água foi quantificada em mais de cerca de 30 minutos, enquanto mantinha a temperatura a 30 – 35° C. A mistura foi resfriada

15 a 10° C, e o produto foi coletado por filtração e a massa úmida foi lavada com água (3 x 100 mL); a terceira lavagem verificou ser negativa com KI – papel gomado. A massa úmida foi seca em peso constante em um forno a vácuo a 50° C. O rendimento bruto era de cerca de 150 g (cerca de 84% com base em uma pureza estimada do ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzóico de 98%

20 e uma pureza do produto estimada de 95%). Uma porção do produto bruto foi, primeiro, recristalizada a partir do tolueno e, então, recristalizada a partir do metanol aquoso para fornecer uma amostra analítica que funde a 124 – 126° C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ 1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,9 (br s, ¹H), 13,1 (br s, ¹H).

25

EXEMPLO 1**PREPARAÇÃO DO 6-CLORO-8-METIL-2H-3,1-BENZOXAZINA-2,4(1H)-DIONA (UM COMPOSTO DE FÓRMULA 2)**

Um frasco de três bocas de 1 L equipado com um funil de

acréscimo, termômetro, condensador, borbulhador de nitrogênio e um depurador cáustico foi carregado com ácido 5-cloro-2-[(etóxi-carbonil)amino]-3-metilbenzóico (isto é, o produto do Exemplo Referência 1) (74,0 g, 0,288 mol) e tolueno (300 mL). A mistura foi aquecida a 60 – 65° C enquanto o tribrometo de fósforo (39 g, 0,144 mol) foi adicionado por mais de cerca de 60 minutos. A mistura foi aquecida a 65° C por cerca de 30 minutos, o que resultou em não mais de 0,2% do intermediário 6-cloro-2-etóxi-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona remanescente de acordo com as análises de HPLC. A mistura foi aspergida com nitrogênio para remover o brometo de hidrogênio e o brometo de etila, e então resfriada a 20° C. o produto foi coletado sob filtração, e a massa filtrada foi lavada sucessivamente com tolueno (30 mL) e água (2 x 100 mL), e então seca por sucção. A secagem do sólido coletado em um forno a vácuo em peso constante forneceu o composto do título (50 g, cerca de 97% de pureza por análise de HPLC). Uma porção do produto seco foi recristalizado pela dissolução em *N,N*-dimetilformamida (4 volumes) a 60° C e o resfriamento a 20° C para fornecer uma amostra de 99% de pureza que funde a > 250° C.

¹H NMR (DMSO-*d*6) δ 2,33 (s, 3H), 7,67 (dd, ¹H, J = 2,5 e 0,6 Hz), 7,72 (d, ¹H, J = 2,4 Hz), 11,2 (br s, ¹H).

EXEMPLO 2

PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-CLORO-N,3-DIMETILBENZAMIDA (UM COMPOSTO DE FÓRMULA 1)

Um frasco de 300 mL equipado com um termômetro e um borbulhador de nitrogênio foi carregado com acetato de etila (100 mL) e 12,6 g (0,21 mol) de ácido acético. A metilamina anidra (6,3 g, 0,20 mol) foi adicionada abaixo da superfície da mistura líquida, que foi resfriada para manter a temperatura abaixo de 35° C. Então, o 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (21 g, 0,10 mol) (isto é, o produto do Exemplo 1) foi adicionado em porções enquanto mantinha a mistura da reação a 35 – 40° C. Após o

término da adição do 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona, a temperatura foi mantida a 40 – 45° C, e o progresso da reação foi monitorado por análise de HPLC. Após cerca de 20 minutos, quando não mais de 0,5% de 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona permaneceu, foi adicionada a água (50 mL). Um cabeçote de destilação foi anexado, foi aplicado um vácuo moderado, e o acetato de etila foi destilado em uma temperatura interna de cerca de 46 a 60° C e uma pressão de cerca de 30 a 50 kPa. Para substituir o acetato de etila removido por destilação, a água foi adicionada para manter o volume líquido original no reator. Quando uma quantidade significativa de água começou a destilar, a calda aquosa foi resfriada a 10° C. O sólido foi coletado por filtração e seco a 60° C e 13,3 kPa para fornecer o composto título como um sólido cristalino branco (19 g, cerca de 95% de rendimento, > 98% de pureza por área de pico na análise de HPLC).

EXEMPLO 3

UMA SEGUNDA PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-CLORO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

Um frasco de 250 mL equipado com um termômetro e um borbulhador de nitrogênio foi carregado com 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona (9,0 g, 43 mmol) (isto é, o produto do Exemplo 1), acetato de etila (50 mL) e ácido acético (3,8 g, 63 mmol). A mistura foi aquecida a 50° C e a metilamina anidra (1,6 g, 50 mmol) foi adicionada abaixo da superfície da mistura enquanto mantinha a temperatura a 48 – 52° C. A mistura foi mantida por 1 hora a 50° C, então a água (65 mL) foi adicionada e o acetato de etila foi removido por destilação. Quando a temperatura do recipiente atingiu 83° C, a solução foi derramada e a caldo do produto foi resfriado durante 3 horas a 10° C. O sólido foi coletado por filtração e seco para fornecer o composto título como um sólido cristalino branco (7,94 g, > 98,5% em peso de pureza pelo teste de HPLC, 93% de rendimento) que funde a 143 – 145° C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,08 (s, 3H), 2,72 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz), 6,36 (s, 2H), 7,13 (d, ^1H , $J = 2,1$ Hz), 7,40 (d, ^1H , $J = 2,1$ Hz), 8,33 (q, ^1H , $J = 4,5$ Hz).

EXEMPLO 4

UMA TERCEIRA PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-CLORO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

5 Um frasco de 250 mL equipado com um termômetro e um borbulhador de nitrogênio foi carregado com 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona (21,0 g, 0,099 mol) (isto é, o produto do Exemplo 1), acetato de etila (100 mL) e ácido acético (12,6 g, 0,21 mol). A mistura foi agitada a 22° C e a metilamina anidra (4,3 g, 0,14 mol) foi adicionada abaixo da
10 superfície da mistura em porções acima de 45 minutos enquanto mantinha a temperatura a 22 – 41° C. A mistura foi mantida por 2 horas a 40° C, então a água (150 mL) foi adicionada e o acetato de etila foi removido por destilação. Quando a temperatura do recipiente atingiu 83° C, a solução foi derramada e a caldo do produto foi resfriado durante cerca de 2 horas a 10° C. O sólido foi
15 coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido cristalino branco (18,38 g, > 97,4% em peso de pureza pelo teste de HPLC, 94% de rendimento) que funde a 143 – 145° C.

EXEMPLO 5

PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-CLORO-N,3-DIMETILBENZAMIDA UTILIZANDO A

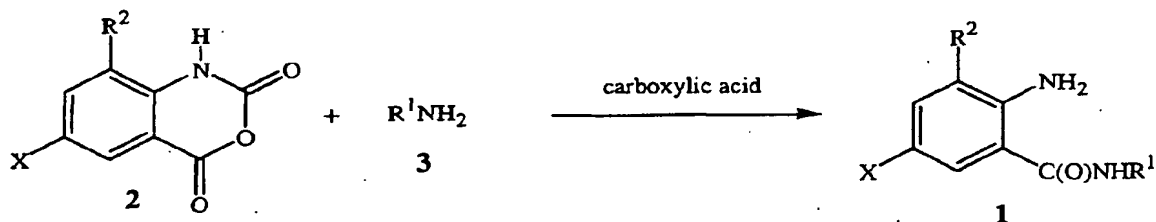
METILAMINA AQUOSA

20 O procedimento do Exemplo 3 foi modificado pela utilização da metilamina aquosa (40% de solução, 10,75 g, 0,138 mol) ao invés da metilamina anidra. Um produto bruto de 18,57 g foi obtido após a coleta do sólido e a secagem, cujo HPLC mostrou conter o composto título em apenas 92,4% em peso de pureza, correspondendo, portanto, a 87,3% de rendimento. O HPLC mostrou que o produto
25 bruto também continha cerca de 3,4% em peso de 6-cloro-3,8-dimetil-2,4(1H,3H)-quinazolinadiona derivado da ciclização do subproduto ácido 5-cloro-3-metil-2-[[[(metilamino)-carbonil]amino]benzóico e cerca de 1,7% do produto de hidrólise do

ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzóico. Este exemplo demonstra que a água possui um efeito prejudicial no rendimento e na pureza do produto.

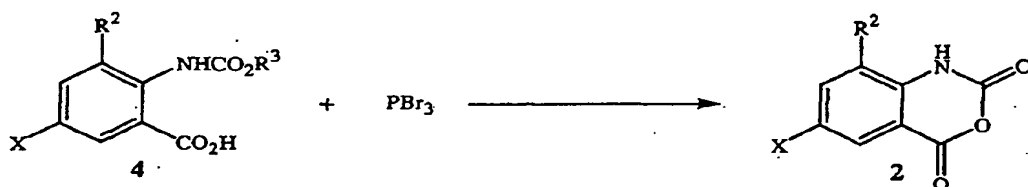
A Tabela 1 ilustra as transformações particulares para preparar os compostos de Fórmula 1 de acordo com um método da presente invenção. Para estas transformações, o ácido carboxílico é mais convenientemente o ácido acético. Na Tabela 1 e nas seguintes tabelas: t significa terciário, s significa secundário, n significa normal, i significa iso, c significa ciclo, Me significa metila, Et significa etila, Pr significa propila e Bu significa butila. As concentrações dos grupos são abreviadas de maneira similar; por exemplo, "c-PrCH₂" significa ciclo-propilmetila.

TABELA 1



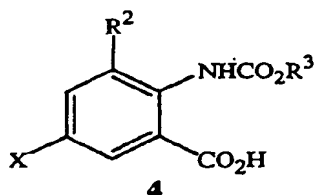
X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²	X	R ¹	R ²
Cl	H	Me	Cl	c-PrCH ₂	Me	Cl	i-Pr	Cl
Br	H	Me	Br	c-PrCH ₂	Me	Br	i-Pr	Cl
Cl	Me	Me	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Me	Cl	t-Bu	Cl
Br	Me	Me	Br	1-CH ₃ -c-Pr	Me	Br	t-Bu	Cl
Cl	Et	Me	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Me	Cl	c-Pr	Cl
Br	Et	Me	Br	2-CH ₃ -c-Pr	Me	Br	c-Pr	Cl
Cl	i-Pr	Me	Cl	H	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl
Br	i-Pr	Me	Br	H	Cl	Br	c-PrCH ₂	Cl
Cl	t-Bu	Me	Cl	Me	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl
Br	t-Bu	Me	Br	Me	Cl	Br	1-CH ₃ -c-Pr	Cl
Cl	c-Pr	Me	Cl	Et	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl
Br	c-Pr	Me	Br	Et	Cl	Br	2-CH ₃ -c-Pr	Cl

A Tabela 2 ilustra as transformações particulares para preparar os compostos de Fórmula 2 de acordo com o método da presente invenção.

TABELA 2

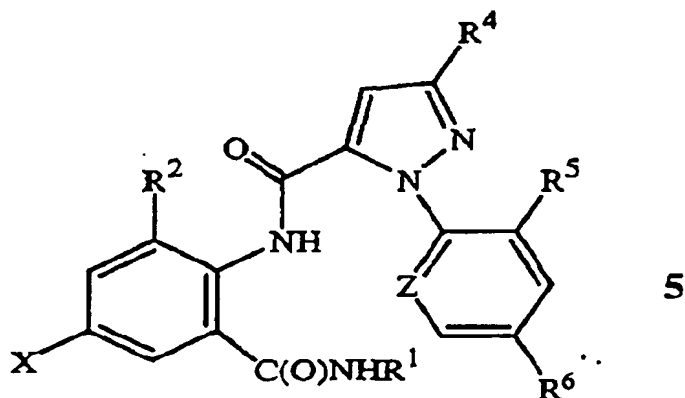
X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	benzyl	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	benzyl	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexyl
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexyl
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	benzyl	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	allyl	Br	Me	benzyl	Br	Me	2-Cl-Et

Pelos métodos e procedimentos descritos no presente junto com os métodos conhecidos no estado da técnica, os compostos de Fórmula 4 listados na Tabela 3 podem ser preparados. Em particular, estes compostos são intermediários úteis que podem ser fabricados pelo método do Esquema 3 e são materiais de partida para a preparação dos compostos de Fórmula 2, de acordo com o método do Esquema 2.

TABELA 3

X	R ²	R ³	X	R ²	R ³	X	R ²	R ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	benzyl	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	benzyl	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexyl
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexyl
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	benzyl	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	allyl	Br	Me	benzyl	Br	Me	2-Cl-Et

Os compostos de Fórmula 1 preparados pelo presente método do Esquema 1 são intermediários úteis para a preparação dos compostos de Fórmula 5.



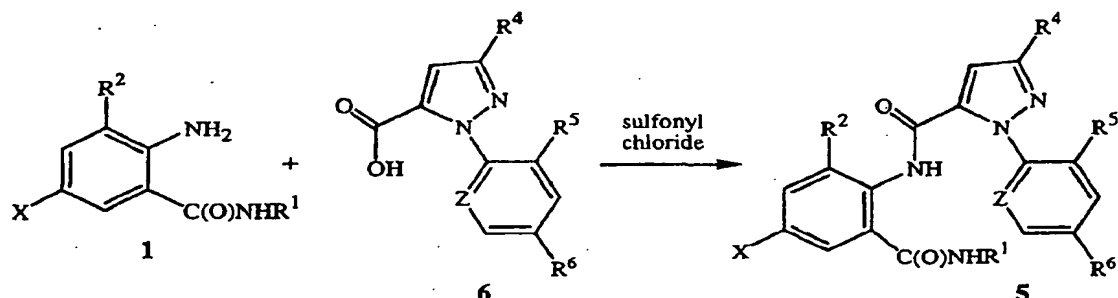
em que:

- X é Cl ou Br;
- Z é CR⁷ ou N;
- R¹ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;
- R² é CH₃ ou Cl;
- R⁴ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;
- R⁵ é F, Cl ou Br;
- R⁶ é H, F ou Cl; e
- R⁷ é H, F, Cl ou Br.

Os compostos de Fórmula 5 são úteis como inseticidas, conforme descrito, por exemplo, nos documentos WO 2003/015518 e WO 2006/055922. Uma variedade de rotas é possível para a preparação de um composto de Fórmula 5 a partir de um composto de Fórmula 1. Em um método mostrado no Esquema 4, um composto de Fórmula 5 é preparado pela combinação de um composto de Fórmula 1, um composto de ácido carboxílico de Fórmula 6 e um cloreto de sulfonila, de acordo com o método geral ensinado no documento WO 2006/062978, que é incorporado no presente em sua totalidade como

referência.

ESQUEMA 4



Conforme descrito no documento WO 2006/062978, uma variedade de condições de reação é possível para este método. Tipicamente, um cloreto de sulfonila é adicionado a uma mistura dos compostos de Fórmula 1 e 6 na presença de um solvente e uma base. Os cloretos de sulfonila são geralmente de fórmula $RS(O)_2Cl$ em que R é um radical com base em carbono. Tipicamente, para este método, R é alquila C_1 - C_4 , haloalquila C_1 - C_2 ou fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C_1 - C_3 e nitro. Os cloretos de sulfonila disponíveis comercialmente incluem o cloreto de metanosulfonila (R é CH_3), cloreto de propanosulfonila (R é $(CH_2)_2CH_3$), cloreto de benzenosulfonila (R é fenila), e cloreto de *p*-toluenossulfonila (R é 4-metilfenila). O cloreto de metanossulfonila é importante por razões de baixo custo, facilidade de adição e/ou menor desperdício. Pelo menos um equivalente molar do cloreto de sulfonila por mol do composto de Fórmula 6 é estequiometricamente necessário para a conversão completa. Tipicamente, a proporção molar do cloreto de sulfonila para o composto de Fórmula 6 não é mais do que cerca de 2,5, mais tipicamente não mais de cerca de 1,4.

O composto de Fórmula 5 é formado quando os compostos de partida de Fórmulas 1 e 6 e o cloreto de sulfonila são colocados em contato entre si em uma fase líquida combinada, em que cada um é pelo menos parcialmente solúvel. Particularmente, uma vez que os materiais de partida de

Fórmulas 1 e 6 são tipicamente sólidos nas temperaturas ambiente regulares, o método é realizado mais satisfatoriamente utilizando um solvente em que os compostos de partida possuem uma solubilidade significativa. Portanto, o método é tipicamente realizado em uma fase líquida que compreende um solvente. Em alguns casos, o ácido carboxílico de Fórmula 6 pode possuir apenas uma pequena solubilidade, mas seu sal com base adicionada pode possuir maior solubilidade no solvente. Os solventes apropriados para este método incluem as nitrilas, tais como a acetonitrila e a propionitrila; ésteres tais como o acetato de metila, acetato de etila e acetato de butila; cetonas, tais como a acetona, metil etil cetona (MEK) e metil butil cetona; haloalcanos, tais como diclorometano e triclorometano; éteres tais como etil éter, metil *terc*-butila éter, tetrahidrofurano (THF) e *p*-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, tolueno, clorobenzeno e diclorobenzeno; aminas terciárias tais como triálquilaminas, dialquilanilinas e piridinas opcionalmente substituídas; e as misturas dos anteriores. Os solventes importantes incluem a acetonitrila, propionitrila, etil acetato, acetona, MEK, diclorometano, metil *terc*-butil] éter, THF, *p*-dioxano, tolueno e clorobenzeno. Como um importante solvente está a acetonitrila, uma vez que ela freqüentemente fornece os produtos em um rendimento e/ou pureza superior.

Uma vez que a reação do presente método gera o cloreto de hidrogênio como um subproduto, o que poderia se ligar de outra maneira aos centros básicos nos compostos de Fórmulas 1, 5 e 6, o método é realizado de maneira mais satisfatória na presença de pelo menos uma base adicionada. A base também pode facilitar a interação construtiva do ácido carboxílico com o composto de cloreto de sulfonila e a antranilamida. A reação de uma base adicionada com o ácido carboxílico de Fórmula 6 forma um sal, que pode possuir maior solubilidade do que o ácido carboxílico no meio de reação. Embora a base possa ser adicionada ao mesmo tempo, em alternância, ou

mesmo após a adição do cloreto de sulfonila, a base é tipicamente adicionada antes da adição do cloreto de sulfonila. Alguns solventes, tais como as aminas terciárias também servem como bases, e quando estas são utilizadas como solventes, elas podem estar em grande excesso estequiométrico como bases.

- 5 Quando a base não é utilizada como solvente, a proporção molar nominal da base carregada no cloreto de sulfonila carregado é tipicamente de cerca de 2,0 a 2,2, e é, de preferência, de cerca de 2,1 a 2,2. As bases preferidas são as aminas terciárias, incluindo as piridinas substituídas. As bases de maior preferência incluem a 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina e a piridina. São
- 10 importantes como bases a 3-picolina, como seus sais com ácidos carboxílicos de Fórmula 6 são freqüentemente mais solúveis em solventes, tais como a acetonitrila.

O produto dos compostos de N-fenilpirazol-1-carboxamida de Fórmula 5 pode ser isolado das misturas de reação pelos métodos conhecidos

15 pelos técnicos no assunto, incluindo a cristalização, filtração e extração. O documento WO 2006/062978 descreve os exemplos específicos relevantes para o método do Esquema 4.

Os compostos ácidos de pirazolcarboxílicos de Fórmula 6 podem ser preparados utilizando os métodos da síntese de heterocíclicos conhecidos

20 na literatura, incluindo os documentos WO 1998/57397, WO 2003/015519, WO 2006/055922 e WO 2006/062978 e as referências encontradas no seguinte compêndio: *Rodd's Chemistry of Chemistry of Carbon Compounds*, Vol IVa até IVI, editora S. Coffey, Elsevier Scientific Publishing, Nova Iorque, 1973; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 – 7, A. R. Katntzky e C W Rees editores, Pergamon Press, Nova Iorque, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1 – 9, A R Katntzky, C W. Rees, e E F. Scriven editores,

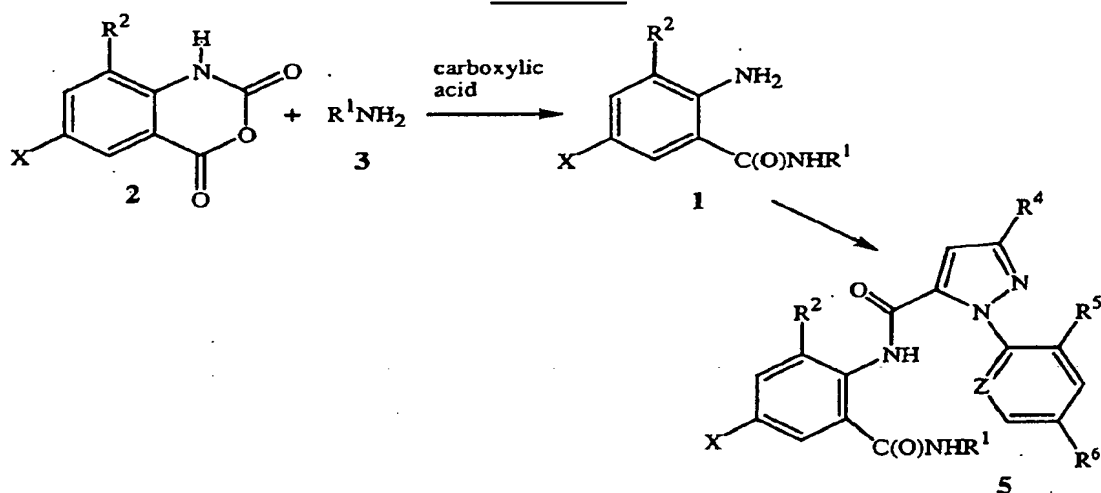
25 Pergamon Press, Nova Iorque, 1996, e as séries, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C Taylor, editor, Wiley, Nova Iorque.

O método do Esquema 4 é ilustrativo de apenas um de muitos métodos para a conversão de um composto de amina de Fórmula 1 no composto de carboxamida correspondente de Fórmula 5. Uma ampla variedade dos métodos gerais conhecidos no estado da técnica para a
5 preparação de carboxamidas a partir dos ácidos carboxílicos e aminas. Para uma análise geral, vide M. North, *Contemporary Org. Synth* 1995, 2, 269 – 287. Os métodos particulares incluem o contato de um composto de Fórmula 1 com um composto de Fórmula 6 na presença de um agente de acoplamento desidratante, tal como o 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol,
10 cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico ou o benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato, ou com um reagente análogo ligado ao polímero, tal como o diciclo-hexilcarbodiimida ligado no polímero, tipicamente, em um solvente inerte, tal como o diclorometano ou o N,N-dimetilformamida, conforme está geralmente descrito no documento WO
15 2003/15518. Também descrito pela referência está uma alternativa de preparação de uma contraparte de cloreto de acila do composto de Fórmula 6, tal como pelo contato com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de N,N-dimetilformamida, e então o contato do cloreto de acila derivado com o composto de Fórmula 1 na presença de um
20 sequestrante ácido, tal como uma base de amina (por exemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina e análogos suportados por polímero) ou um hidróxido ou carbonato (por exemplo, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), tipicamente em um solvente inerte, tal como o tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etil éter ou diclorometano. Os compostos do produto de Fórmula 5 podem ser
25 isolados das misturas de reação pelos métodos conhecidos pelos técnicos no assunto, incluindo a cristalização, filtração e extrações.

A Tabela 4 ilustra as transformações particulares para preparar os compostos de Fórmula 5 a partir dos compostos de Fórmulas 2 e 3 de acordo

com o método da presente invenção. A conversão do composto de Fórmula 1 para o composto de Fórmula 5 pode, por exemplo, ser realizado de acordo com o método do Esquema 4, utilizando um cloreto de sulfonila, tal como o cloreto de metanosulfonila na presença de um solvente, tal como a acetonitrila e uma base, tal como a 3-picolina.

TABELA 4



R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	N
Cl	Et	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CH ₃	CF ₃	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Cl	H	Cl	Cl	F	N
Cl	H	Me	Cl	F	N	Cl	Me	Cl	Cl	F	N
Cl	Me	Me	Cl	F	N	Cl	Et	Cl	Cl	F	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	Et	Me	Cl	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Cl	H	Cl	Cl	Cl	N
Cl	H	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	N
Cl	Me	Me	Cl	Cl	N	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	N
Cl	Et	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	H	Cl	Cl	Br	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Cl	Me	Cl	Cl	Br	N
Cl	H	Me	Cl	Br	N	Cl	Et	Cl	Cl	Br	N
Cl	Me	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	Et	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Cl	H	Cl	Br	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Cl	Me	Cl	Br	F	N
Cl	H	Me	Br	F	N	Cl	Et	Cl	Br	F	N
Cl	Me	Me	Br	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	Et	Me	Br	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	H	Cl	Br	Cl	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Cl	Me	Cl	Br	Cl	N
Cl	H	Me	Br	Cl	N	Cl	Et	Cl	Br	Cl	N
Cl	Me	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	Et	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	N	Cl	H	Cl	Br	Br	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	Me	Cl	Br	Br	N
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Cl	Et	Cl	Br	Br	N
Cl	H	Me	Br	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	Me	Me	Br	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	N
Cl	Et	Me	Br	Br	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	N	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	Me	Cl	CF ₃	F	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	H	Me	CF ₃	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	Et	Me	CF ₃	F	N	Br	H	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	Me	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	H	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	Me	Cl	CF ₃	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	Et	Me	CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	N	Br	H	Cl	Cl	F	N
Br	H	Me	Cl	F	N	Br	Me	Cl	Cl	F	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Br	Me	Me	Cl	F	N	Br	Et	Cl	Cl	F	N
Br	Et	Me	Cl	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	N	Br	H	Cl	Cl	Cl	N
Br	H	Me	Cl	Cl	N	Br	Me	Cl	Cl	Cl	N
Br	Me	Me	Cl	Cl	N	Br	Et	Cl	Cl	Cl	N
Br	Et	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	N	Br	H	Cl	Cl	Br	N
Br	H	Me	Cl	Br	N	Br	Me	Cl	Cl	Br	N
Br	Me	Me	Cl	Br	N	Br	Et	Cl	Cl	Br	N
Br	Et	Me	Cl	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	N	Br	H	Cl	Br	F	N
Br	H	Me	Br	F	N	Br	Me	Cl	Br	F	N
Br	Me	Me	Br	F	N	Br	Et	Cl	Br	F	N
Br	Et	Me	Br	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	N	Br	H	Cl	Br	Cl	N
Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	Me	Cl	Br	Cl	N
Br	Me	Me	Br	Cl	N	Br	Et	Cl	Br	Cl	N
Br	Et	Me	Br	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	N
Br	H	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	Br	Br	N
Br	Me	Me	Br	Br	N	Br	Et	Cl	Br	Br	N
Br	Et	Me	Br	Br	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Br	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Br	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Br	N	Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	N
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	H	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	F	N
Cl	Et	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	N	Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	Et	Me	OCHF ₂	Br	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	Me	Me	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	N
Br	H	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	H	Cl	OCHF ₂	Br	N
Br	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Et	Cl	OCHF ₂	Br	N

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	F	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Cl	Me	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	H	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	Et	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Cl	CH
Cl	H	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Br	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	H	Me	Cl	F	CH	Cl	H	Cl	Cl	F	CH
Cl	Me	Me	Cl	F	CH	Cl	Me	Cl	Cl	F	CH
Cl	Et	Me	Cl	F	CH	Cl	Et	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Cl	H	Me	Cl	Cl	CH	Cl	H	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	Me	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	Et	Me	Cl	Cl	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	H	Me	Cl	Br	CH	Cl	H	Cl	Cl	Br	CH
Cl	Me	Me	Cl	Br	CH	Cl	Me	Cl	Cl	Br	CH
Cl	Et	Me	Cl	Br	CH	Cl	Et	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	CH

R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH
Cl	H	Me	Br	F	CH
Cl	Me	Me	Br	F	CH
Cl	Et	Me	Br	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Cl	H	Me	Br	Cl	CH
Cl	Me	Me	Br	Cl	CH
Cl	Et	Me	Br	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Me	Br	Br	CH
Cl	Me	Me	Br	Br	CH
Cl	Et	Me	Br	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	Me	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH

R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Cl	H	Cl	Br	F	CH
Cl	Me	Cl	Br	F	CH
Cl	Et	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	H	Cl	Br	Cl	CH
Cl	Me	Cl	Br	Cl	CH
Cl	Et	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Cl	H	Cl	Br	Br	CH
Cl	Me	Cl	Br	Br	CH
Cl	Et	Cl	Br	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	CH
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	H	Cl	CF ₃	F	CH
Br	Et	Cl	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	F	CH

R ⁶ is H.						R ⁶ is H.					
X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	F	CH
Br	H	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	Me	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Cl	CH	Br	H	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	Me	Me	CF ₃	Br	CH	Br	Et	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	CF ₃	Br	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	H	Me	Cl	F	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	CH
Br	Me	Me	Cl	F	CH	Br	H	Cl	Cl	F	CH
Br	Et	Me	Cl	F	CH	Br	Me	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	Et	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	F	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	F	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	F	CH
Br	H	Me	Cl	Cl	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	F	CH
Br	Me	Me	Cl	Cl	CH	Br	H	Cl	Cl	Cl	CH
Br	Et	Me	Cl	Cl	CH	Br	Me	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	Et	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Cl	CH
Br	H	Me	Cl	Br	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Br	Me	Me	Cl	Br	CH	Br	H	Cl	Cl	Br	CH
Br	Et	Me	Cl	Br	CH	Br	Me	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	Et	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Br	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	Br	CH	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	H	Me	Br	F	CH	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	CH

R^6 is H.

X	R^1	R^2	R^4	R^5	Z
Br	Me	Me	Br	F	CH
Br	Et	Me	Br	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Me	Br	Cl	CH
Br	Me	Me	Br	Cl	CH
Br	Et	Me	Br	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	Cl	CH
Br	H	Me	Br	Br	CH
Br	Me	Me	Br	Br	CH
Br	Et	Me	Br	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Br	CH
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	CH

R^6 is H.

X	R^1	R^2	R^4	R^5	Z
Br	H	Cl	Br	F	CH
Br	Me	Cl	Br	F	CH
Br	Et	Cl	Br	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	F	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Br	H	Cl	Br	Cl	CH
Br	Me	Cl	Br	Cl	CH
Br	Et	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	Cl	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	CH
Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	Br	Br	CH
Br	Et	Cl	Br	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	Et	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	Me	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Br	CH

R⁶ is H.

X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	F	CH
Br	Me	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	Et	Me	OCHF ₂	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCHF ₂	Br	CH

R⁶ is H.

X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	Et	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	H	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Cl	CH
Br	Me	Cl	OCHF ₂	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

R⁶ is F.

X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Cl	H	Me	CF ₃	F	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N
Br	H	Me	Br	Cl	N
Br	Me	Cl	Br	Br	N
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N

R⁶ is F.

X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Z
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH

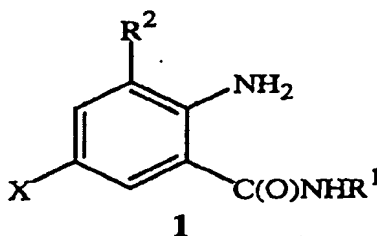
R ⁶ is F.						R ⁶ is F.					
<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

R ⁶ is Cl.						R ⁶ is Cl.					
<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Z</u>
Cl	H	Me	CF ₃	F	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	Br	N
Cl	Me	Cl	CF ₃	Cl	N	Cl	H	Me	CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	CF ₃	Br	N	Cl	Me	Cl	CF ₃	Br	CH
Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	F	N	Cl	Et	Me	Cl	F	CH
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Cl	N	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH
Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Br	CH
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	F	N	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br	F	CH
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	Cl	N	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	Cl	CH
Cl	H	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Cl	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Cl	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Cl	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Cl	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	CF ₃	F	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	CF ₃	F	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	CF ₃	Cl	N	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	F	CH
Br	<i>c</i> -Pr	Cl	CF ₃	Br	N	Br	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Cl	CH
Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	F	N	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	Br	CH
Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	N	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	F	CH
Br	H	Me	Br	Cl	N	Br	H	Cl	Br	Br	CH
Br	Me	Cl	Br	Br	N	Br	Me	Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH
Br	Et	Me	OCH ₂ CF ₃	F	N	Br	Et	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH
Br	<i>t</i> -Bu	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	N	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	OCHF ₂	F	CH
Cl	H	Cl	OCHF ₂	Cl	N	Cl	H	Me	OCHF ₂	Br	CH
Cl	Me	Me	OCHF ₂	Br	N	Br	Me	Cl	OCHF ₂	F	CH
Br	Et	Cl	OCHF ₂	F	N	Br	Et	Me	OCHF ₂	Cl	CH
Br	<i>i</i> -Pr	Me	OCHF ₂	Cl	N	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	OCHF ₂	Br	CH

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de

Fórmula 1:



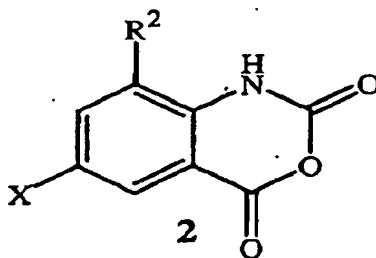
- em que R¹ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou

5 metilciclopropila;

- R² é CH₃ ou Cl; e

- X é Cl ou Br;

que compreende o contato de um composto de Fórmula 2:



com um composto de Fórmula 3:



3

na presença de um ácido carboxílico.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que dito

contato está em um meio de reação substancialmente anidro que compreende

15 um solvente orgânico apropriado.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que dito

contato está em um meio de reação que compreende o acetato de etila.

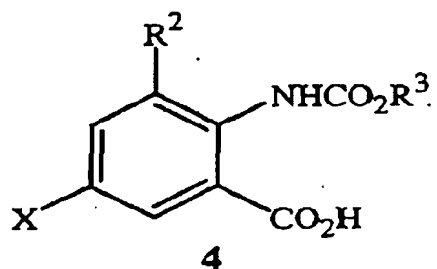
4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que o

composto de Fórmula 3 é adicionado a uma mistura que compreende o

composto de Fórmula 2 e o ácido carboxílico.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que dito contato está em um meio de reação que possui um pH em um intervalo de cerca de 3 a cerca de 7.

5 6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula 2 é preparado pelo contato de um composto de Fórmula 4

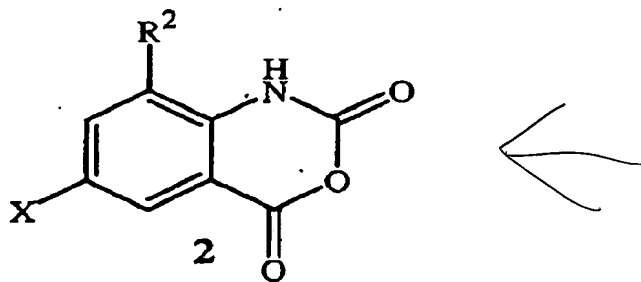


em que R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um opcionalmente substituído por até 3 halogênios e até 1 fenila;

com tribrometo de fósforo.

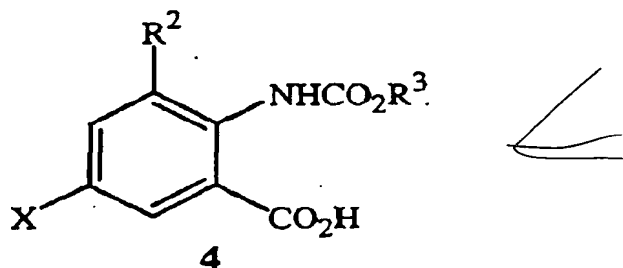
10 7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é CH_3 , R^2 é CH_3 e X é Cl.

8. MÉTODO para a preparação do composto de Fórmula 2:



em que R^2 é CH_3 ou Cl; e X é Cl ou Br; que compreende:

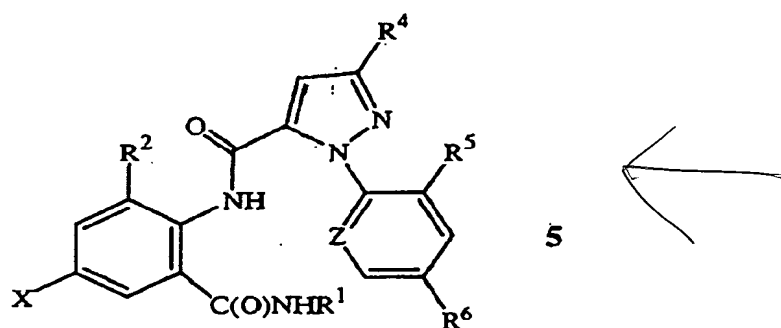
- o contato de um composto de Fórmula 4



em que R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um
 opcionalmente substituído por até 3 halogênios e até 1 fenila;
 com tribrometo de fósforo.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, em que R^2 é
 5 CH_3 e X é Cl.

10. MÉTODO para a preparação de um composto de Fórmula
 5

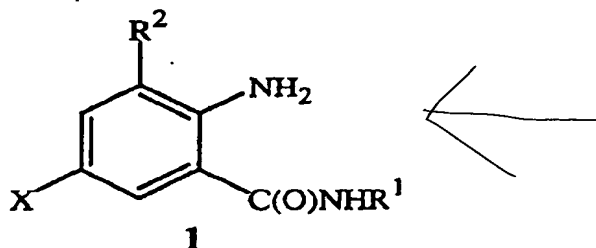


em que:

- X é Cl ou Br;
 10 - Z é CR^7 ou N;
 - R^1 é H, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilmetila ou
 metilciclopropila;

- R^2 é CH_3 ou Cl;
 - R^4 é Cl, Br, CF_3 , OCF_2H ou OCH_2CF_3 ;
 15 - R^5 é F, Cl ou Br;
 - R^6 é H, F ou Cl; e
 - R^7 é H, F, Cl ou Br;

utilizando um composto de Fórmula 1:

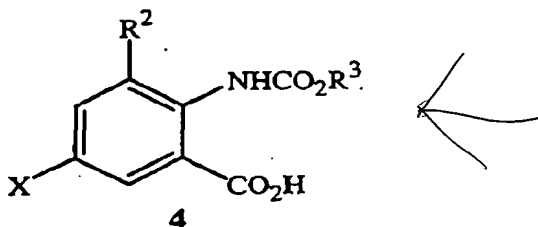


- preparado pelo dito composto de Fórmula 1 pelo método conforme definido na reivindicação 1.

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 10, em que R^1 é CH_3 , R^2 é CH_3 , R^4 é Br, R^5 é Cl, R^6 é H, X é Cl e Z é N.

5

12. COMPOSTO de Fórmula 4



em que

- R^2 é CH_3 ou Cl;

- R^3 é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_3-C_6 , cada um opcionalmente substituído por até 3 halogênios e até 1 fenila; e

10

- X é Cl ou Br;

- contanto que quando R^2 e X forem cada um Cl, então R^3 não é CH_3 .

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, em que R^2 é CH_3 e X é Cl.

15

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, em que R^3 é alquila C_1-C_2 .

15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, em que R^2 é CH_3 e X é Br.

16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, em que R^3 é alquila C_1-C_2 .

20

RESUMO**“MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”**

A presente invenção descreve um método para a preparação de um composto de Fórmula 1 pelo contato do composto de Fórmula 2 com R¹-
5 NH₂ na presença de um ácido carboxílico e um método para a preparação de um composto de Fórmula 2 pelo contato do composto de Fórmula 4 com o tribrometo de fósforo, (1, 2, 4) em que R₁ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; R₂ é CH₃ ou Cl; R³ é alquila C₁-C₆ ou alquenila C₃-C₆, cada um substituído opcionalmente com até 3 halogênios e até
10 1 fenila; e X é Cl ou Br. Também é descrito um método para a preparação de um composto de Fórmula 5, em que R⁴, R⁵, R⁶ e Z são conforme definidos na descrição, utilizando um composto de Fórmula 1 que é caracterizado pela preparação do composto de Fórmula 1 pelo método acima.