

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

(21) PI 0809777-1 A2



* B R P I 0 8 0 9 7 7 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 23/06/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) Int.Cl.:

C07D 231/14
C07D 401/04
C07C 253/14
C07C 255/58
C07F 15/04

(54) Título: "MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE
UM COMPOSTO"

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2007 US 60/937,815

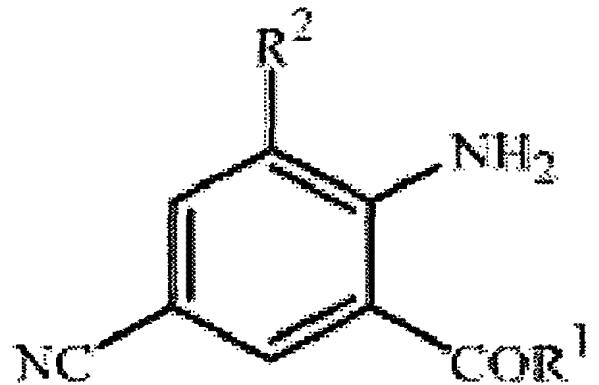
(73) Titular(es): E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(72) Inventor(es): Gary David Annis

(74) Procurador(es): Priscila Penha de Barros Thereza

(86) Pedido Internacional: PCT US2008067826 de
23/06/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2009/006061 de
08/01/2009



“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de derivados 3-substituídos do ácido 2-amino-5-cianobenzóico.

5

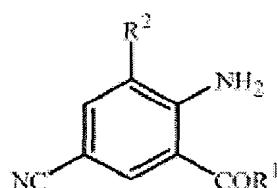
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A preparação de determinados derivados do ácido 2-amino-5-cianobenzóico e a utilidade deles como intermediários para a preparação de diamidas ciano antranílicas inseticidas correspondentes já foi divulgada (veja, por exemplo, esquema 9 na publicação de patente PCT WO 2004/067528; 10 Esquema 9 e Exemplo 2, Etapa A na Publicação de patente PCT WO 2006/068669; e Esquema 15 e Exemplo 6, Etapa B na Patente PCT publicada sob o nº WO 2006/062978).

No entanto permanece a necessidade de se obter métodos novos ou melhorados, adequados para produzir rapidamente derivados do ácido 2-amino-5-cianobenzóico.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é voltada a um método para a preparação de um composto da Fórmula 1:



1

em que

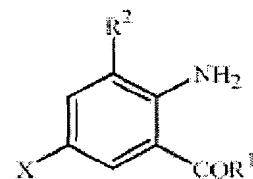
20 R^1 é NHR^3 ou OR^4 ;

R^2 é CH_3 ou Cl ;

R^3 é H , alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e

R^4 é H ou alquila C_1-C_4 ;

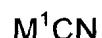
e que compreende colocar-se (1) um composto da Fórmula 2



2

em que X é Br, Cl ou I;

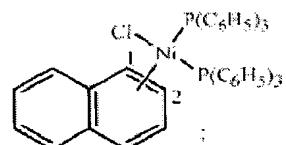
em contato com (2) pelo menos um composto da Fórmula 3



3

em que M^1 é um metal alcalino;

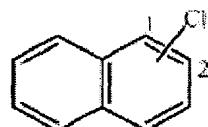
e (3) com pelo menos um composto da Fórmula 4



4

5 desde que, quando X for Cl, então R^2 seja metila.

A presente invenção também propõe um método para a preparação de um composto da Fórmula 4 que compreende colocar-se uma mistura de (i) pelo menos um composto da Fórmula 9



9

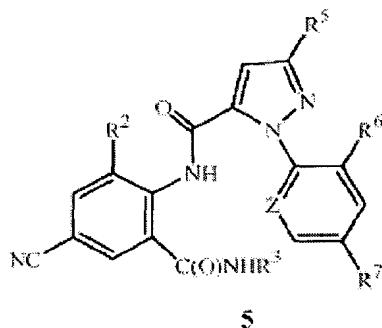
e (ii) pelo menos um agente reductor metálico em contato com (iii)

10 diclorobis(trifenilfosfino)níquel.

A presente invenção também propõe um método para a remoção

de impurezas de níquel de uma mistura sua com compostos da Fórmula 1, que compreende a colocação da mistura em contato com oxigênio na presença de uma solução aquosa de cianeto.

A presente invenção também propõe um método para a
5 preparação de um composto da Fórmula 5



em que

R² é CH₃ ou Cl;

R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;

10 Z é CR⁸ ou N;

R⁵ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

R⁶ é F, Cl ou Br;

R⁷ é H, F ou Cl; e

R⁸ é H, F, Cl ou Br;

15 usando-se um composto da Fórmula 1. O método é caracterizado

(a) pela preparação do composto da Fórmula 1 a partir dos compostos das Fórmulas 2, 3 e 4 pelo método descrito acima ou (b) usando-se como o composto da Fórmula 1 um composto da Fórmula 1 preparado pelo método descrito acima.

20 Outros aspectos relacionados da presente invenção pertencem a combinações dos métodos citados acima, incluindo um método para a preparação de um composto da Fórmula 5 compreendendo a preparação de

um composto da Fórmula 4 conforme descrito acima, preparando-se em seguida um composto da Fórmula 1 a partir dos compostos das Fórmulas 2, 3 e 4 conforme descrito acima, removendo-se então opcionalmente as impurezas de níquel de uma mistura deles com compostos da Fórmula 1 conforme descrito acima, e preparando então o composto da Fórmula 5 usando o composto da Fórmula 1.

DETALHES DA INVENÇÃO

Conforme empregado no presente, os termos “compreende”, “compreendendo”, “inclui”, “includo”, “tem”, “tendo” ou qualquer outra variação deles, se destinam a abranger uma inclusão não exclusiva. Uma composição, processo, método, artigo ou aparelho, por exemplo, que comprehende uma lista de elementos não é necessariamente limitado a estes elementos somente, mas pode incluir outros elementos não relacionados expressamente ou inerentes a tal composição, processo, método, artigo ou aparelho. Além disso, a não ser que seja expressamente declarado em contrário, “ou” se refere a um ou inclusivo e não a um ou exclusivo. uma condição A ou B é satisfeita, por exemplo, 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 tanto A como B são verdadeiros (ou presentes).

Além disso, os artigos indefinidos “um” e “uma” precedendo um elemento ou componente da invenção se destinam a ser não restritivos no tocante ao número de casos (isto é, de ocorrências) do elemento ou componente. Portanto “um” ou “uma” deve ser compreendido como incluindo um ou pelo menos um e a forma singular da palavra de elemento ou componente também inclui o plural a não ser que o número obviamente signifique singular.

As relações são geralmente citadas no presente documento como números individuais, que são relativos ao número 1; uma relação de 2 significa,

por exemplo, 2:1.

A porcentagem molar de um primeiro composto em relação a um segundo composto é calculada por divisão do número de moles do primeiro composto pelo número de moles do segundo composto e multiplicando-se o 5 quociente por 100.

Conforme citado acima, o termo “alquila” inclui alquila de cadeia reta ou ramificada, tal como metila, etila, butila, n-propila, i-propila ou os diferentes isômeros de butila.

Dentro do contexto da presente invenção o termo “agente redutor 10 metálico” se refere a qualquer metal elementar que é mais eletropositivo do que o níquel e se encontra na forma de pó. Exemplos de um tal metal incluem, sem limitação, zinco e manganês, incluindo ligas que os compreendem (liga de manganês-ferro, por exemplo).

O termo “ciclopropilciclopropila” indica uma substituição de 15 ciclopropila em uma porção ciclopropila e inclui, por exemplo, 1,1'-biciclopropil-1-ila, 1,1'-biciclopropil-2-ila e os diferentes isômeros tais como (1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila e (1R,2R)-1,1'-biciclopropil-2-ila.

O radical a base de carbono se refere a um componente molecular monovalente compreendendo um átomo de carbono que conecta o 20 radical ao restante da estrutura química por meio de uma única ligação. Os radicais à base de carbono compreendem grupos, cadeias, anéis e sistemas de anéis saturados, insaturados e aromáticos e heteroátomos. Embora radicais à base de carbono não sejam sujeitos a qualquer limitação específica a tamanho, dentro do contexto da presente invenção eles tipicamente compreendem de 1 a 25 16 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos. São especialmente preferidos radicais à base de carbono selecionados dentre alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₂, e fenila opcionalmente substituído com 1-3 substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, halogênio e nitro.

Conforme se refere no presente documento, o termo "ácido carboxílico" significa um composto químico orgânico que compreende pelo menos um grupo funcional ácido carboxílico (isto é, -C(O)OH). O termo "ácido carboxílico" não inclui o composto ácido carbônico (isto é, HOC(O)OH). Os 5 ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cloracético, ácido benzóico, ácido maléico e ácido cítrico. O termo "pK_a efetivo" se refere ao pK_a do grupo funcional ácido carboxílico, ou se o composto tiver mais de um gp funcional ácido carboxílico, "pK_a efetivo" se refere ao pK_a do grupo funcional ácido carboxílico mais ácido. Conforme se 10 refere no presente documento, o "pH efetivo" de uma substância ou mistura não aquosa, tal como uma mistura de reação, é determinado, misturando-se uma alíquota da substância ou mistura com aproximadamente 5 a 20 volumes de água, medindo-se então o pH da mistura aquosa resultante (com um medidor de pH, por exemplo). Conforme empregado no presente documento, 15 uma substância "substancialmente anidra" significa que a substância contém não mais de aproximadamente 1% de água em peso. O nome químico "anidrido isatóico" é uma outra denominação correspondendo à denominação corrente de Chemical Abstracts, "2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona".

As modalidades da presente invenção incluem:

20 Modalidade A1. O método descrito no Sumário da Invenção para a preparação de um composto da Fórmula 1 compreendendo a colocação do reagente (1) (isto é, um composto da Fórmula 2) em contato com o reagente (2) (isto é, pelo menos um composto da Fórmula 3) e o reagente (3) (isto é, pelo menos um composto da Fórmula 4).

25 Modalidade A2. O método da Modalidade A1 em que R¹ é NHR³.

 Modalidade A3. O método da Modalidade A1 ou A2 em que R³ é alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Modalidade A4. O método da Modalidade A3 em que R^3 é alquila C_1 - C_4 ou ciclopropilmetila.

Modalidade A5. O método da Modalidade A4 em que R^3 é CH_3 .

Modalidade A6. O método de qualquer uma das Modalidades A1
5 a A5 inclusive, em que R^2 é CH_3 .

Modalidade A7. O método de qualquer uma das Modalidades A1
a A6 inclusive, em que M^1 é selecionado do grupo que consiste em sódio,
potássio, rubídio e césio.

Modalidade A8. O método da Modalidade A7 em que M^1 é
10 selecionado do grupo que consiste em sódio e potássio.

Modalidade A9. O método da Modalidade A8 em que M^1 é
potássio.

Modalidade A10. O método de qualquer uma das Modalidades A1
a A9 inclusive, em que X é Br ou Cl.

15 Modalidade A11. O método de qualquer uma das Modalidades A1
a A10 inclusive, em que o reagente (3) contém pelo menos aproximadamente
80 por cento de cloro-1-naftalenil-bis (trifenilfosfino)níquel.

20 Modalidade A12. O método da Modalidade A11 em que o
reagente (3) contém pelo menos aproximadamente 90 por cento de cloro-1-
naftalenilbis(trifenilfosfino)níquel.

Modalidade A13. O método de qualquer uma das Modalidades A
1 a A12 inclusive, em que a relação do número de moles do reagente (2) (isto
é, o número de moles de CN) para a soma do número de moles do reagente
(1) e do reagente (3) é de pelo menos aproximadamente 1.

25 Modalidade A14. O método de qualquer uma das Modalidades A1
a A13 inclusive, em que a relação molar do reagente (2) para o reagente (1) é
de pelo menos aproximadamente 1,07.

Modalidade A15. O método da Modalidade A14 em que a relação

molar do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos aproximadamente 1,5.

Modalidade A15A. O método da Modalidade A15 em que a relação molar do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos 5 aproximadamente 2.

Modalidade A16. O método de qualquer uma das Modalidades A1 a A15A inclusive, em que a relação molar do reagente (2) para o reagente (1) não é superior a aproximadamente 6.

Modalidade A17. O método da Modalidade A16 em que a relação molar do reagente (2) para o reagente (1) não é superior a aproximadamente 2.5.

Modalidade A18. O método de qualquer uma das Modalidades A1 a A17 inclusive, em que a porcentagem molar do reagente (3) em relação ao reagente (1) é de pelo menos aproximadamente 1%

Modalidade A20. O método da Modalidade A19 em que a porcentagem molar do reagente (3) em relação ao reagente (1) é de pelo menos aproximadamente 7%.

Modalidade A21. O método de qualquer uma das Modalidades A1 a A20 inclusive, em que a porcentagem molar do reagente (3) em relação ao reagente (1) não é superior a aproximadamente 15%.

Modalidade A22. O método da Modalidade A21 em que a porcentagem molar do reagente (3) em relação ao reagente (1) não é superior a aproximadamente 12%.

Modalidade A23. O método da Modalidade A22 em que a porcentagem molar do reagente (3) em relação ao reagente (1) não é superior

a aproximadamente 10%.

Modalidade A24. O método de qualquer uma das Modalidades A1 a A23 inclusive, em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado.

5 Modalidade A25. O método da Modalidade A24 em que o reagente (1) e o reagente (2) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, sendo em seguida o reagente (3) acrescentado à mistura.

10 Modalidade A26. O método da Modalidade A24 em que o reagente (1) e o reagente (2) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, sendo então uma pasta do reagente (3) no solvente orgânico adequado, acrescentada à mistura.

15 Modalidade A27. O método de qualquer uma das Modalidades A24, A25 e A26 em que o solvente orgânico adequado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em álcoois, amidas, e hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos halogenados e não halogenados.

20 Modalidade A28. O método da Modalidade A27 em que o solvente orgânico adequado compreende um ou mais solventes selecionados de etanol, N,N'-dimetilformamida, xilenos e tolueno.

25 Modalidade A29. O método da Modalidade A27 ou A28 em que o solvente orgânico adequado compreende etanol.

 Modalidade A30. O método da Modalidade A29 em que o solvente orgânico adequado compreende pelo menos aproximadamente 50% de etanol em peso.

25 Modalidade A31. O método da Modalidade A30 em que o solvente orgânico adequado compreende pelo menos aproximadamente 70% de etanol em peso.

 Modalidade A32. O método da Modalidade A31 em que o solvente

orgânico adequado compreende pelo menos aproximadamente 80% etanol em peso.

5 Modalidade A33. O método de qualquer uma das Modalidades A24 a A32 inclusive, em que a relação do volume total do solvente orgânico adequado para o peso do reagente (1) é de pelo menos aproximadamente 6 mL/g.

Modalidade A34. O método da Modalidade A33 em que a relação do volume total do solvente orgânico adequado para o peso do reagente (1) é de pelo menos aproximadamente 8 mL/g.

10 Modalidade A35. O método de qualquer uma das Modalidades A24 a A34 inclusive, em que a relação do volume total do solvente orgânico adequado para o peso do reagente (1) não é superior a aproximadamente 15 mL/g.

15 Modalidade A36. O método da Modalidade A35 em que a relação do volume total do solvente orgânico adequado para o peso do reagente (1) não é superior a aproximadamente 10 mL/g.

20 Modalidade A37. O método de qualquer uma das Modalidades A24 a A36 inclusive, em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura não superior a aproximadamente 100°C.

Modalidade A38. O método da Modalidade A37 em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura não superior a aproximadamente 75°C.

25 Modalidade A39. O método da Modalidade A38 em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura não superior a aproximadamente 45°C.

Modalidade A40. O método de qualquer uma das Modalidades A24 a A39 inclusive, em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura acima de aproximadamente 10°C.

5 Modalidade A41. O método da Modalidade A40 em que o reagente (1), reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura acima de aproximadamente 25°C.

10 Modalidade A42. O método da Modalidade A41 em que o reagente (1), o reagente (2) e o reagente (3) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado a uma temperatura acima de aproximadamente 35°C.

15 Modalidade B1. O método descrito no Sumário da Invenção para a preparação de um composto da Fórmula 4 compreendendo a colocação de uma mistura do reagente (i) (isto é, pelo menos um composto da Fórmula 9) e do reagente (ii) (isto é, pelo menos um agente redutor metálico) em contato com o reagente (iii) (isto é, diclorobis(trifenilfosfino)níquel).

20 Modalidade B2. O método da Modalidade B1 em que o reagente (i) e o reagente (ii) são colocados em contato entre si na presença de um solvente orgânico adequado (iv) para formar uma mistura, acrescentando-se então o reagente (iii) à mistura.

25 Modalidade B3. O método de qualquer uma das Modalidades B1 ou B2 em que o reagente (i) e o reagente (ii) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, sendo então uma pasta do reagente (iii) no solvente orgânico adequado (iv) acrescentada à mistura.

 Modalidade B3A. O método da Modalidade B2 em que o reagente (iii) é acrescentado em forma de uma pasta no solvente orgânico adequado (iv) à mistura formada a partir do reagente (i), do reagente (ii) e do solvente

orgânico adequado (iv).

Modalidade B4. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B3 inclusive, em que o reagente (iii) é preparado colocando-se em contato trifenilfosfina e cloreto de níquel(II) hexa-hidratado na presença de um solvente 5 orgânico adequado (v).

Modalidade B5. O método da Modalidade B4 em que a relação molar da trifenilfosfina para o cloreto de níquel(II) hexa-hidratado é de pelo menos aproximadamente 2.

Modalidade B6. O método da Modalidade B5 em que a relação 10 molar da trifenilfosfina para o cloreto de níquel(II) hexa-hidratado é de pelo menos aproximadamente 2,5.

Modalidade B7. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B6 inclusive, em que a relação molar da trifenilfosfina para o cloreto hexa-hidratado de níquel(II) não é superior a aproximadamente 4.

15 Modalidade B8. O método da Modalidade B7 em que a relação molar da trifenilfosfina para o cloreto de níquel(II) hexa-hidratado não é superior a aproximadamente 3.

Modalidade B9. O método de qualquer uma das Modalidades B4 a B8 inclusive, em que o solvente orgânico adequado (v) é etanol.

20 Modalidade B10. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B9 inclusive, em que o reagente (i) contém pelo menos aproximadamente 80 por cento de 1-cloronaftaleno.

25 Modalidade B11. O método da Modalidade B10 em que o reagente (i) contém pelo menos aproximadamente 90 por cento de 1-cloronaftaleno.

Modalidade B12. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B11 inclusive, em que a relação molar do reagente (iii) para o reagente (i) é de pelo menos aproximadamente 0,3.

Modalidade B12A. O método da Modalidade B1 em que a relação molar do reagente (iii) para o reagente (i) é de pelo menos aproximadamente 0,4.

5 Modalidade B13. O método da Modalidade B12 em que a relação molar do reagente (iii) para o reagente (i) é de pelo menos aproximadamente 0,5.

 Modalidade B14. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B13 inclusive em que a relação molar do reagente (iii) para o reagente (i) não é superior a aproximadamente 1.

10 Modalidade B15. O método da Modalidade B14 em que a relação molar do reagente (iii) para o reagente (i) não é superior a aproximadamente 0,8.

 Modalidade B16. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B15 inclusive, em que o reagente (ii) compreende zinco.

15 Modalidade B17. O método da Modalidade B16 em que a relação molar do zinco para reagente (i) é de pelo menos aproximadamente 1.

 Modalidade B18. O método da Modalidade B17 em que a relação molar do zinco para reagente (i) é de pelo menos aproximadamente 1,5.

20 Modalidade B19. O método de qualquer uma das Modalidades B16 a B18 inclusive, em que a relação molar do zinco para reagente (i) não é superior a aproximadamente 5.

 Modalidade B20. O método da Modalidade B19 em que a relação molar do zinco para reagente (i) não é superior a aproximadamente 3.

25 Modalidade B21. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B20 inclusive, em que a relação molar do reagente (i) para o reagente (iii) é de pelo menos aproximadamente 1.

 Modalidade B22. O método da Modalidade B21 em que a relação molar do reagente (i) para o reagente (iii) é de pelo menos aproximadamente 2.

Modalidade B23. O método de qualquer uma das Modalidades B1 a B22 inclusive, em que a relação molar do reagente (i) para o reagente (iii) não é superior a aproximadamente 3.

5 Modalidade B24. O método da Modalidade B23 em que a relação molar do reagente (i) ao diclorobis(trifenilfosfino)níquel não é superior a aproximadamente 2.5.

10 Modalidade C1. O método descrito no Sumário da Invenção para a remoção de impurezas de níquel de uma mistura delas com compostos da Fórmula 1 compreendendo a colocação da mistura em contato com oxigênio na presença de uma solução aquosa de cianeto.

Modalidade C2. O método da Modalidade C1 em que a solução aquosa de cianeto compreende cianeto de potássio ou cianeto de sódio.

15 Modalidade C3. O método da Modalidade C1 ou C2 em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio pulverizando-se a mistura com ar ou por exposição da mistura ao ar.

20 Modalidade C4. O método de qualquer uma das Modalidades C1 a C3 inclusive, em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio e a solução aquosa de cianeto a uma temperatura não superior a aproximadamente 100°C.

Modalidade C5. O método da Modalidade C4 em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio e a solução aquosa de cianeto a uma temperatura não superior a aproximadamente 70°C.

25 Modalidade C6. O método da Modalidade C5 em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio e a solução aquosa de cianeto a uma temperatura não superior a aproximadamente 50°C.

Modalidade C7. O método de qualquer uma das Modalidades C1 a C6 inclusive, em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio e a solução aquosa de cianeto a uma temperatura acima de aproximadamente 25°C.

5 Modalidade C8. O método da Modalidade C7 em que a mistura de impurezas de níquel e o composto da Fórmula 1 é colocado em contato com oxigênio e a solução aquosa de cianeto a uma temperatura acima de aproximadamente 45°C.

10 Modalidade D1. O método descrito no Sumário da Invenção para a preparação de um composto da Fórmula 5, usando-se o composto da Fórmula 1 preparado a partir do composto da Fórmula 2.

 Modalidade D2. O método da Modalidade D1 em que Z é N.

 Modalidade D3. O método da Modalidade D1 em que Z é CH.

15 Modalidade D4. O método de qualquer uma das Modalidades D1 a D3 inclusive, em que R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

 Modalidade D5. O método da Modalidade D4 em que R³ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

 Modalidade D6. O método da Modalidade D5 em que R³ é CH₃.

20 Modalidade D7. O método de qualquer uma das Modalidades D1 a D6 inclusive, em que R² é CH₃.

 Modalidade D8. O método de qualquer uma das Modalidades D1 a D8 inclusive, em que R⁵ é Br.

25 Modalidade D9. O método de qualquer uma das Modalidades D1 a D8 inclusive, em que R⁶ é Cl.

 Modalidade D10. O método de qualquer uma das Modalidades D1 a D9 inclusive, em que R⁷ é H.

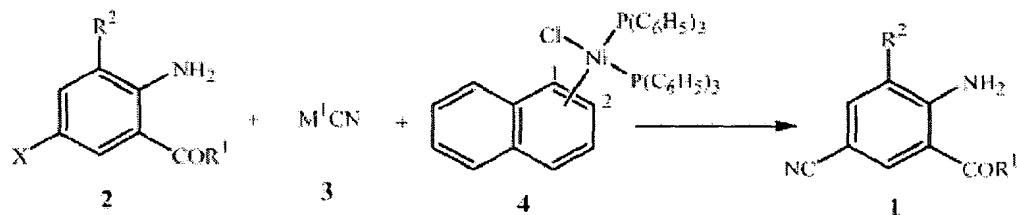
As modalidades da presente invenção podem ser combinadas de

qualquer modo.

Nos Esquemas 1-8 abaixo, as definições de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , M^1 , X e Z nos compostos das fórmulas 1 a 12 inclusive são conforme definido acima no Sumário da Invenção e na descrição das Modalidades a não 5 se que seja indicado em contrário. As Fórmulas 1a, 1b e 1c são subconjuntos da Fórmula 1. A Fórmula 2a é um subconjunto da Fórmula 2.

Conforme mostrado no Esquema 1, em um método da presente invenção um composto da Fórmula 1 é preparado colocando-se um composto da Fórmula 2 em contato com pelo menos um cianeto de metal alcalino da 10 Fórmula 3 e pelo menos um composto da Fórmula 4.

ESQUEMA 1



No método do Esquema 1, os compostos da Fórmula 3 15 compreendem M^1 , que é um metal alcalino, de preferência K, Na, Cs ou Rb, sendo mais preferível K ou Na e sendo o mais preferível K. Como se acredita que o cianeto provido pelo composto da Fórmula 3 reaja primeiro com um composto da Fórmula 4, e em seguida com um composto da Fórmula 2, a estequiometria da reação necessita de pelo menos um equivalente molar da Fórmula 3 em relação à soma do número de moles dos compostos das Fórmulas 2 e 4. Tipicamente a relação molar do composto ou dos compostos 20 da Fórmula 3 (isto é, o número de moles de CN) em relação ao composto da Fórmula 2 varia de aproximadamente 1,07 a aproximadamente 6. Embora possam ser usados níveis mais elevados de compostos da Fórmula 3, não existe nenhuma vantagem especial em se proceder assim, e níveis mais

elevados aumentam os custos como matéria prima e com o processamento de resíduos. Os rendimentos de produto mais altos são geralmente obtidos com relações molares da Fórmula 3 que variam de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 em relação ao composto da Fórmula 2. Em alguns casos a 5 relação molar ótima dos compostos da Fórmula 3 para os compostos da Fórmula 2 varia dependendo do tamanho de partícula (embora as relações molares continuem dentro dos limites descritos acima). Os cianetos de metais alcalino obtidos no comércio, por exemplo, podem consistir em partículas de formatos irregulares com uma distribuição variável de tamanhos de partícula; 10 portanto, a relação molar ótima é às vezes maior quando se utilizam cianetos de metais alcalinos obtidos no comércio em vez de se usar material de tamanho de partícula menor. A trituração ou moagem dos cianetos de metais alcalinos antes do seu uso pode fornecer material em tamanhos de partículas menores.

15 Na presente invenção o composto ou os compostos da fórmula 4 atuam como uma fonte de uma espécie química que catalisa a conversão de compostos da Fórmula 2 em compostos da Fórmula 1. No método do Esquema 1, a Fórmula 4 representa cloro-1-naftalenilbis(trifenilfosfino)níquel (também conhecido como trans-cloro(1-naftil)bis(trifenilfosfino)-níquel), ou então a 20 Fórmula 4 representa uma mistura de 1- e 2-isômeros de cloronáftalenil bis(trifenil fosfino)níquel. Se for usada uma mistura de isômeros a mistura deve conter, de preferência, pelo menos aproximadamente 80 por cento, e sendo mais preferível pelo menos 90 por cento de cloro-1-naftalenil bis(trifenil fosfino)níquel. A porcentagem molar total do composto ou dos compostos da 25 Fórmula 4 em relação ao composto da Fórmula 2 varia, de preferência, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%. Como porcentagens molares acima de 1% podem frequentemente acelerar a reação ao passo que porcentagens acima de 15% oferecem um benefício adicional míni

aumentando os custos, sendo mais preferível que a porcentagem molar varie de aproximadamente 7% a aproximadamente 10%. Quando X ligado ao composto da Fórmula 2 é Br, as mais preferíveis são porcentagens molares que variam de aproximadamente 6% a aproximadamente 7%; e quando X é Cl, 5 são mais preferidas porcentagens molares que variam de aproximadamente 9,5% a aproximadamente 10%. Em alguns casos, pode ser benéfico se conduzir o processo do Esquema 1 na presença de um ligante adequado além dos ligantes ligados na Fórmula 4. Os ligantes adequados são ligantes capazes de se coordenar com o níquel, incluindo, fosfinas substituídas, por exemplo, 10 (trifenil fosfina, por exemplo) ou cicloalcadienos (1,5-ciclooctadieno, por exemplo). Frequentemente as velocidades de reação e os rendimentos são elevados com a adição de aproximadamente 1 a 2 por cento molar de trifenil fosfina ou de aproximadamente 10 por cento molar de 1,5-ciclooctadieno em relação ao composto da Fórmula 2 e aumentando-se a temperatura de reação. 15 A adição de um ligante adequado no processo da presente invenção pode também influenciar a temperatura de reação ótima, em relação ao caso em que o processo é conduzido sem um ligante (além dos ligantes ligados na Fórmula 4). Quando são acrescentados aproximadamente 5-10 por cento molar de trifenil fosfina em relação ao composto da Fórmula 2, obtém-se as velocidades 20 de reação mais favoráveis e os mais altos rendimentos de compostos da Fórmula 1 com temperaturas de reação na faixa de aproximadamente 45 a 75°C, em comparação com as de aproximadamente 40 a 45°C, quando não se acrescenta trifenil fosfina. No entanto, a utilidade de um ligante, além dos ligantes ligados na Fórmula 4, em alguns casos se reduz como aumento da 25 quantidade. As velocidades de reação, especialmente, apresentam tipicamente pouca melhora com quantidades de trifenil fosfina acima de aproximadamente 10 por cento molar.

O método do Esquema 1 é tipicamente conduzido em um solvente

orgânico adequado. Uma variedade de solventes orgânicos pode ser usada para formar o solvente orgânico adequado para este método. Tipicamente, o método mais satisfatoriamente conduzido usando solventes em que compostos de Fórmula 2 são, de preferência, completamente, ou pelo menos 5 substancialmente, solúveis, e, por outro lado, os compostos da Fórmula 3 e 4 têm uma solubilidade baixa no volume de solventes usados. Os solventes que proporcionam rendimentos de produto ótimos são aqueles em que os compostos da Fórmula 3 têm uma solubilidade na faixa de aproximadamente 20-100 mmol/L à temperatura ambiente ordinária (25°C, por exemplo). 10 exemplos de solventes adequados incluem álcoois, especialmente alcanóis inferiores tais como metanol e etanol, amidas tais como N,N'-dimetil formamida e hidrocarbonetos aromáticos halogenados e não halogenados tais como xilenos, tolueno e clorobenzeno, e suas misturas. Os solventes em que o etanol é o principal componente (pelo menos 50%, 70% ou 80% em peso, por 15 exemplo) frequentemente dão resultados superiores. São especialmente indicados como solvente orgânico adequado o etanol ou misturas de etanol com tolueno ou com xilenos ou uma combinação deles. Se forem usadas misturas de etanol e xilenos e/ou tolueno a relação do volume de etanol para o volume de xilenos e/ou de tolueno se encontra tipicamente na faixa de 20 aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1. O volume total do solvente orgânico usado no método do Esquema 1 se encontra, de preferência, entre aproximadamente 6 mL/g e aproximadamente 15 mL/g em relação ao peso do composto da Fórmula 2 e sendo mais preferível entre aproximadamente 6 mL/g e aproximadamente 10 mL/g para proporcionar uma alta concentração de 25 reagentes mantendo ao mesmo tempo condições de poder ser agitado.

O solvente pode ser acrescentado de diversos modos e a diversas ocasiões durante o decorrer da reação, tal como, em uma batelada no início da sequência de reação, porção a porção durante a sequência de reação

ou intermitentemente durante o decorrer do acréscimo de um ou mais reagentes. Um ou mais reagentes, por exemplo, podem ser dispersos, dissolvidos ou parcialmente dissolvidos no solvente orgânico adequado, sendo então acrescentados à mistura de reação, que compreende um ou mais reagentes e o solvente orgânico adequado. Um modo preferido de adição abrange acrescentar o composto ou compostos da Fórmula 4 em forma de uma pasta dispersa no solvente orgânico adequado a uma mistura que compreende o composto da Fórmula 2, o composto ou compostos da Fórmula 3 e o solvente orgânico adequado. O método do Esquema 1 é, de preferência, conduzido usando-se solvente isento de oxigênio, uma vez que o oxigênio dissolvido no solvente pode fazer os compostos da Fórmula 4 se oxidar, especialmente quando aquecidos. Podem ser usadas técnicas padrão para se obter solventes isentos de oxigênio, incluindo, por exemplo, fazer-se refluxar/destilar os solventes em uma atmosfera inerte (de nitrogênio ou de argônio, por exemplo) (opcionalmente na presença de um agente secante tal como sódio e benzofenona, carbonato de potássio, sulfato de magnésio), pulverizando-se os solventes com um gás inerte (nitrogênio ou argônio, por exemplo) ou congelando-se os solventes (usando-se nitrogênio líquido), aplicação de vácuo e deixando-se então os solventes aquecer à temperatura ambiente. Além disso, o método do Esquema 1 é conduzido, de preferência, em um ambiente isento de oxigênio. Tipicamente é especialmente vantajoso se reduzir a presença de oxigênio atmosférico no recipiente de reação depois de todos os reagentes terem sido acrescentados. Podem ser usadas técnicas padrão para a obtenção de um ambiente isento de oxigênio, incluindo-se, por exemplo, a evacuação do recipiente de reação usando-se uma bomba de vácuo, aplicando-se em seguida novamente pressão com um gás inerte (nitrogênio ou argônio, por exemplo) até se atingir a pressão atmosférica. Este método pode ser repetido duas ou mais vezes para reduzir ainda mais o oxigênio presente no recipiente

de reação. A repetição do ciclo de evacuação/repressurização três vezes, usando-se um vácuo aplicado de aproximadamente 2-3 kPa típica e efetivamente remove o oxigênio do recipiente de reação.

Os reagentes podem ser combinados em uma variedade de 5 ordens, tal como se combinando o composto da Fórmula 2, o composto ou compostos da Fórmula 4, o composto ou compostos da Fórmula 3, e acrescentando-se em seguida o solvente orgânico adequado. No entanto, para a preparação de um composto da Fórmula 1, foi constatado que a ordem mais preferida de adição compreendia a combinação do composto da Fórmula 2, e o 10 composto ou compostos da Fórmula 3 com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, acrescentando-se então o composto ou compostos da Fórmula 4. Se um ligante tal como trifenilfosfina ou 1,5-ciclooctadieno for usado no método do Esquema 1, a ordem tipicamente compreende a combinação do composto da Fórmula 2, o composto ou compostos da Fórmula 3 e o ligante 15 com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura, acrescentando-se então o composto ou compostos da Fórmula 4 à mistura. O modo como os componentes são acrescentados pode influenciar as relações molares *in situ* entre os componentes presentes na mistura de reação e afetar o rendimento e a pureza do produto. Portanto, quando se preparam compostos da Fórmula 1, 20 tipicamente a relação molar *in situ* ótima do composto ou dos compostos da Fórmula 4 em relação aos demais componente é obtida quando o composto da Fórmula 4 é acrescentado ao recipiente de reação de um modo porção a porção controlado. A adição porção a porção pode ser conduzida de diversos 25 modos, mas o preferido é um método que compreende a dispersão do composto ou dos compostos da Fórmula 4 no solvente orgânico adequado para formar uma pasta, acrescentando-se em seguida a pasta ao recipiente de reação em porções. Um método conveniente para tal adição porção a porção envolve a adição durante aproximadamente 15 minutos de uma pasta de um

composto ou compostos da Fórmula 4 no solvente de reação (etanol, por exemplo) em uma quantidade que produz uma relação molar dos compostos da Fórmula 4 para o cianeto de metal alcalino da Fórmula 3 entre aproximadamente 0,005 para 1 e aproximadamente 0,01 para 1.

5 Aproximadamente 45 minutos a 2 horas depois de terminada a primeira adição, uma segunda porção igual da pasta dos compostos da Fórmula 4 é acrescentada de modo análogo. Outras porções iguais da pasta são subsequentemente acrescentadas de modo análogo até ter sido acrescentada uma quantidade total desejada de compostos da Fórmula 4 à mistura de reação. Independentemente do modo de adição, a quantidade total da Fórmula 10 4 compostos de acrescentados durante o decorrer da reação é conforme descrito acima e nas Modalidades.

O método da presente invenção é tipicamente conduzido a uma temperatura entre aproximadamente 10 e 100°C e mais tipicamente entre 15 35 e 75°C. Na ausência do ligante acrescentado, as velocidades de reação mais favoráveis que proporcionam uma rápida conversão nos compostos da Fórmula 1, sendo os rendimentos mais elevados e um maior grau de pureza de produtos tipicamente obtidos com temperaturas de reação que variam entre aproximadamente 40 e 45°C. Para se obter uma 20 reação dos componentes dentro destes limites de temperatura, os componentes podem ser combinados seguindo-se de aquecimento a uma temperatura entre aproximadamente 40 e 45°C, ou então um ou mais dos componentes pode ser acrescentado à mistura de reação a uma temperatura entre aproximadamente 40 e 45°C. O composto ou compostos da Fórmula 4, 25 por exemplo, pode ser acrescentado porção a porção em forma de uma pasta no solvente orgânico adequado à mistura de reação que é mantida a uma temperatura entre aproximadamente 40 e 45°C.

Os compostos da Fórmula 1 podem ser isolados por técnicas

padrão conhecidas na técnica, incluindo filtração, extração, evaporação e cristalização. Como os compostos da Fórmula 1 são tipicamente sólidos à temperatura ambiente, eles são frequentemente isolados principalmente por filtração, opcionalmente seguindo-se de lavagem com água e/ou com um solvente orgânico (xilenos, tolueno, etanol, por exemplo). Um produto adicional pode ser isolado concentrando-se o filtrado a pressão reduzida, reduzindo-se o resíduo resultante a pasta em um solvente orgânico (xilenos, tolueno, etanol, por exemplo), filtrando-se e opcionalmente lavando-se com água e/ou um solvente orgânico (xilenos, tolueno, etanol, por exemplo). O produto sólido pode ser ainda mais purificado por recristalização a partir de um solvente orgânico adequado (etanol, metanol, acetonitrila, por exemplo).

Dependendo das condições de reação e dos procedimentos de purificação subseqüentes, impurezas de níquel indesejáveis incluindo complexos de níquel (0) podem estar presentes nos produtos finais. A presente invenção propõe um método para a remoção de impurezas de níquel de uma mistura deles com os compostos da Fórmula 1. O método compreende a colocação da mistura em contato com oxigênio na presença de uma solução aquosa de cianeto, formando assim complexos de níquel hidrossolúveis, que podem ser muito facilmente separados dos compostos da Fórmula 1 por filtração, lavando-se em seguida o sólido coletado com água. No método da presente invenção, pode-se colocar misturas compreendendo níquel e um composto da Fórmula 1 em contato com oxigênio de diversos modos, mas o mais conveniente é por pulverização da mistura que compreende níquel, um composto da Fórmula 1 e uma solução aquosa de cianeto com ar, ou simplesmente expondo-se a mistura a ar. Uma ampla faixa de reagentes que servem como fonte de um cianeto pode ser usada para preparar a solução aquosa de cianeto, mas por motivo de disponibilidade e economia, a solução aquosa de cianeto é, de preferência, uma mistura de água e KCN e/ou NaCN.

Tipicamente, se for usado um excesso suficiente de um cianeto de metal alcalino da Fórmula 3 no método do Esquema 1, não será necessário nenhum cianeto de metal alcalino adicional. Se o número de moles do composto ou dos compostos da Fórmula 3, por exemplo, usados no método do esquema 1 for 5 superior à soma dos moles dos compostos das Fórmulas 2 e 4, então as impurezas de níquel podem ser removidas do produto de reação bruto simplesmente acrescentando-se água à mistura sólida bruta em uma quantidade suficiente para suspender o sólido, colocando-se então a mistura em contato com o ar agitando-se simultaneamente. Os produtos isentos de 10 níquel podem então ser isolados por filtração da mistura aquosa e por lavagem do sólido coletado com água. Se o número de moles do composto ou dos compostos da Fórmula 3 usado no método do Esquema 1 for inferior à soma dos moles dos compostos das Fórmulas 2 e 4, então as impurezas de níquel podem ser removidas dos produtos de reação por adição de uma solução 15 aquosa de cianeto (soluções aquosas, de KCN e/ou de NaCN, por exemplo) às misturas brutas sólidas expondo-se simultaneamente as misturas ao ar, e filtrando-se em seguida as misturas aquosas e lavando-se o sólido coletado com água para isolar produtos isentos de níquel.

A temperatura de reação para este método se encontra, de 20 preferência, entre aproximadamente 25 e 100°C, e geralmente os melhores resultados são obtidos a aproximadamente 45°C. A reação é tipicamente completa em aproximadamente 1 a 2 horas, embora este tempo pode variar dependendo da velocidade de transferência do oxidante (isto é, oxigênio) para a mistura de reação. A transferência de oxigênio pode ser facilitada por 25 agitação e agitação da mistura. Em alguns casos uma alteração na cor da mistura de reação (de cinza para branco, por exemplo) indica que a reação está completa.

O método da presente invenção propõe um meio eficiente para

produzir compostos da Fórmula 1 em rendimentos tipicamente elevados (tal como de aproximadamente 80-85%, por exemplo), em aproximadamente 10 a 24 horas. Deve-s observar que o método da presente invenção pode ser usado para produzir rendimentos notavelmente altos de compostos da Fórmula 1 com 5 excelente grau de pureza mesmo que estes compostos assim como os compostos de partida da Fórmula 2 contenham substituintes amino e em alguns casos substituintes amido que podem potencialmente participar em reações colaterais. O método do Esquema 1 é ilustrado nos exemplos 2 a 4 inclusive, abaixo.

10 Conforme mostrado no Esquema 2, os compostos da Fórmula 2 podem ser preparados pela halogenação dos compostos da Fórmula 6. Tipicamente a halogenação é obtida usando-se uma variedade de reagentes de halogenação conhecidos na técnica tais como halogênio elementar (Cl_2 , Br_2 , I_2 , por exemplo), cloreto de sulfurila, uma N-halo-succinimida (tal como N-cloro-succinimida (NCS), N-bromo-succinimida (NBS), N-iodo-succinimida (NIS)) ou reagentes de halogenação tais como misturas que compreendem peróxido de hidrogênio e um haleto de hidrogênio. Para as principais referências descrevendo estes métodos, veja Publicações de Patente PCT WO 2006/068669 (Esquema 11 e Exemplo 1, Etapa E), WO 2003/015519 (Esquema 4 e Exemplo 1, Etapa A), WO 2006/062978 (Esquema 15; Exemplo 15, Etapa A; Exemplo 4, Etapa B e Exemplo 5, Etapa B), e WO 2004/067528 (Esquema 11 e Exemplo 1, Etapa A).

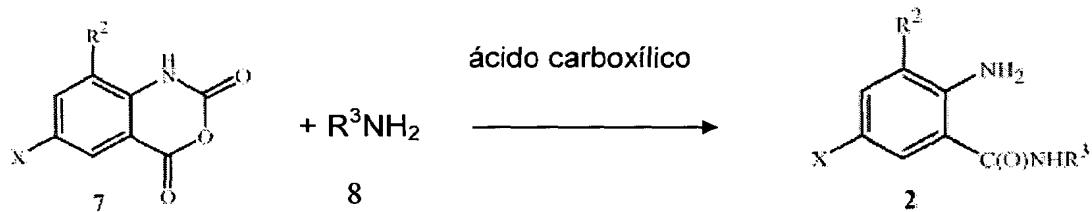
ESQUEMA 2



Um outro método para a preparação de compostos da Fórmula 2 (em que X é Br e R¹ é NHR³) envolve a bromação dos compostos da Fórmula 6 pelo tratamento com um gás contendo bromo, conforme descrito no pedido PCT PCT/US07/25800 e ilustrado pelo procedimento do exemplo de 5 Referência 1.

Os compostos da Fórmula 2 (em que R¹ é NHR³) podem também ser preparados colocando-se um anidrido isatóico da Fórmula 7 em contato com uma alquil amina da Fórmula 8 na presença de um ácido carboxílico conforme ilustrado no Esquema 3.

ESQUEMA 3



10 Como as aminas tais como o composto da Fórmula 8 são bases, na ausência do ácido carboxílico a mistura dos compostos das Fórmulas 7 e 8 seria básica (pH efetivo acima de 7, por exemplo). O ácido carboxílico age como um tampão para reduzir o pH efetivo da mistura de reação. Uma ampla variedade de ácidos carboxílicos é útil, uma vez que a única exigência é para 15 pelo menos um grupo ácido carboxílico para conferir acidez. Outros grupos funcionais podem estar presente, e mais de um grupo ácido carboxílico pode estar presente na molécula de ácido carboxílico. Tipicamente o ácido carboxílico tem um pK_a efetivo na faixa de aproximadamente 2 a aproximadamente 5. Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido cloracético, ácido benzóico, ácido ftálico, ácido maléico, ácido tartárico e ácido cítrico. Devido aos custos, são preferidos ácidos carboxílicos menos dispendiosos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico e ácido benzóico. O ácido acético, que é disponível no 20

comércio a baixo custo na sua forma anidra (conhecido como “ácido acético glacial”), é especialmente preferido.

A combinação do ácido carboxílico com o amino básico da Fórmula 8 forma um sal aminado do ácido carboxílico. Este sal aminado pode ser preformado antes da adição do composto anidrido isatóico da Fórmula 7, o então o sal aminado pode ser gerado *in situ* dosando-se a amina da Fórmula 8 para uma mistura do composto da Fórmula 7 e o ácido carboxílico. Para qualquer um dos modos de adição, a manutenção do pH efetivo da mistura durante a reação entre aproximadamente 3 e aproximadamente 7 é geralmente 10 o melhor.

Como o pH efetivo da mistura resulta do efeito tampão do ácido carboxílico em combinação com a amina da Fórmula 8, o pH efetivo pode ser ajustado de acordo com o pK_a efetivo do ácido carboxílico por ajuste da relação molar do ácido carboxílico para a amina da Fórmula 8. Tipicamente as 15 quantidades molares da amina da Fórmula 8 para ácido carboxílico se encontram na faixa de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3. Mais especificamente, quando o modo de combinação envolve a dosagem da amina de Fórmula 8 para dentro de uma mistura do composto anidrido isatóico da Fórmula 7 e ácido carboxílico, a relação molar da amina de Fórmula 8 para 20 ácido carboxílico varia, de preferência, de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 3. Quando o modo de combinação envolve a formação do sal aminado antes da adição do composto da Fórmula 7, a relação molar da amina da Fórmula 8 para ácido carboxílico varia de preferência, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,05; na medida em que é usada 25 uma relação praticamente equimolar (de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05, por exemplo) da amina da Fórmula 8 para ácido carboxílico, o sal aminado assim formado é tipicamente usado em uma relação de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes molares em

relação ao composto da Fórmula 7. Para conversões ótimas, a relação molar da amina da Fórmula 8 para o composto anidrido isatóico d Fórmula 7 deve ser de pelo menos 1,0, embora é preferível que a relação molar varie de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 por motivos de eficiência e de 5 economia, independentemente do modo como os componentes são misturados. a quantidade molar de amina da Fórmula 8 em relação ao composto da Fórmula 7 pode ser substancialmente acima de 1,5, especialmente quando é usada uma relação praticamente equimolar (de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05, por exemplo) de amina para 10 ácido.

O rendimento mais alto de produto e o maior grau de pureza são obtidos quando o meio de reação é substancialmente anidro. O meio de reação é, portanto, tipicamente formado a partir de compostos substancialmente anidros da Fórmula 7 e 8 e ácido carboxílico. É preferível que o meio de reação 15 e os materiais de formação contenham aproximadamente 5% ou menos, sendo mais preferível aproximadamente 1% ou menos, sendo o mais preferível aproximadamente 0,1% de água ou menos (em peso). Se o ácido carboxílico for ácido acético, ele se encontra, de preferência, na forma de ácido acético glacial.

20 A reação do Esquema 3 é tipicamente conduzida em uma fase líquida. Em muitos casos a reação pode ser conduzida sem outro solvente a não ser os compostos das Fórmulas 2, 7, e 8 e o ácido carboxílico. Mas um procedimento preferido envolve o uso de um solvente que pode suspender e pelo menos parcialmente dissolver os reagentes. Os solventes preferidos são 25 aqueles que não reagem com os componentes da reação e que têm uma constante dielétrica de aproximadamente 5 ou mais, tais como alquil nitrilas, ésteres, éteres, ou cetonas. É preferível que o solvente seja substancialmente anidro para facilitar a obtenção de um meio de reação substancialmente anidro.

A relação em peso de solvente para o composto da Fórmula 7 varia tipicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 e é, de preferência, de aproximadamente 5 por motivos de eficiência e economia.

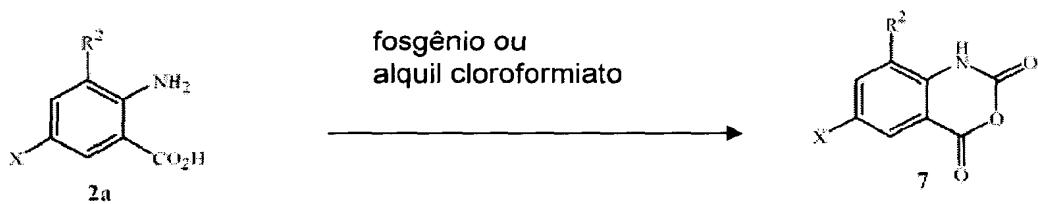
O dióxido de carbono se forma como um produto secundário da reação do Esquema 3. A maior parte do dióxido de carbono formado se desprende do meio de reação em forma de um gás. A adição do composto da Fórmula 7 ao meio de reação contendo a amina da Fórmula 8 ou a adição da amina da Fórmula 8 ao meio de reação contendo o composto da Fórmula 7 é, de preferência, conduzida a uma velocidade tal e a uma temperatura tal que seja facilitado o controle do desprendimento de dióxido de carbono. A temperatura do meio de reação varia tipicamente entre aproximadamente 5 e 75°C, mais tipicamente entre aproximadamente 35 e 55°C.

O produto da Fórmula 2 pode ser isolado por técnicas padrão conhecidas na técnica, incluindo ajuste de pH, extração, evaporação, cristalização e cromatografia. O meio de reação, por exemplo, pode ser diluído com aproximadamente 3 a 15 partes em peso de água em relação ao composto de partida da Fórmula 8, podendo o pH ser opcionalmente ajustado ou com ácido ou com base para otimizar a remoção ou das impurezas ácidas ou básicas, podendo a fase aquosa ser opcionalmente separada e a maior parte do solvente orgânico ser removida por destilação ou evaporação a pressão reduzida. Como os compostos da Fórmula 2 são tipicamente sólidos cristalinos à temperatura ambiente, eles são geralmente muito facilmente isolados por filtração, opcionalmente, sendo lavados com água e em seguida secos. O método do Esquema 3 é ilustrado pelo Exemplo de Referência 2 para X sendo cloro.

Conforme mostrado no Esquema 4, os anidridos isatóicos da Fórmula 7 podem ser preparados a partir dos ácidos antranílicos da Fórmula 2a (Fórmula 2 em que R¹ é OR⁴ e R⁴ é H) por meio de uma reação de ciclização

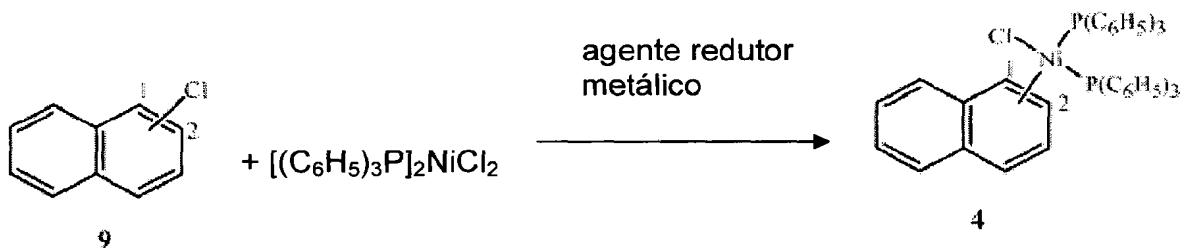
que envolve o tratamento dos ácidos antranílicos com fosgênio ou com um equivalente de fosgênio tal como trifosgênio ou um cloroformiato de alquila (cloroformiato de metila, por exemplo) em um solvente adequado como tolueno ou tetraidrofurano. O método é descrito na publicação de Patente PCT WO 5 2006/068669, incluindo um exemplo específico relevante ao Esquema 4. Veja também Coppola, *Synthesis* 1980 (7), 505-536 e Fabis et al., *Tetrahedron* 1998, 54(36), 10789-10800.

ESQUEMA 4



Em um outro aspecto da presente invenção um composto da Fórmula 4 é preparado pelo método que compreende colocar-se pelo menos 10 um composto da Fórmula 9, pelo menos um agente redutor metálico e diclorobis(trifenilfosfino)níquel (Fórmula 10) em contato entre si conforme mostrado no Esquema 5

ESQUEMA 5



No método do Esquema 5, a Fórmula 9 pode ser 1-cloronaftaleno ou uma mistura de 1-cloro e 2-cloronaftaleno. O composto ou compostos da Fórmula 9 são muito convenientemente obtidos de uma fonte comercial. Uma variedade de fornecedores comerciais oferece 1-cloronaftaleno, embora ele 15 frequentemente esteja disponível somente em forma de uma mistura isomérica

de 1-cloro e 2-cloronaftaleno. Fisher Scientific (Pittsburgh, Pensilvânia), por exemplo, e Aldrich Chemical (Milwaukee, WI) fornecem 1-cloronaftaleno de categoria técnica em forma de uma mistura a 90:10 dos isômeros 1 e 2. Os versados na técnica observarão que misturas de 1-cloro e 2-cloronaftaleno 5 podem ser separadas para se isolar o isômero 1-cloro. No entanto, no método do Esquema 5 é extremamente conveniente se empregar 1-cloronaftaleno obtido de uma fonte comercial sem separação dos isômeros. se uma mistura de 10 1-cloro e 2-cloronaftaleno for usada, a mistura deve conter, de preferência pelo menos aproximadamente 80 por cento de 1-cloronaftaleno, sendo mais preferível de pelo menos aproximadamente 90 pr cento. Independentemente do fato de se usar um único isômero (isto é, 1-cloronaftaleno) ou uma mistura de 15 isômeros, a relação molar total da Fórmula 9 em relação ao composto da Fórmula 10 varia tipicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, e de preferência de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, sendo o mais preferível de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,1.

O diclorobis(trifenilfosfino)níquel (Fórmula 10) é disponível no comércio e pode também ser preparado a partir de materiais de partida disponíveis no comércio tais como cloreto de níquel (II) hexa-hidratado e trifenilfosfina; veja, por exemplo, Brandsma et al., Synthetic Communications 20 1990, 20(20), 3153-3156. Independentemente do diclorobis-(trifenilfosfino)níquel (Fórmula 10) ser obtido de uma fonte comercial ou sintetizado, a sua relação molar usada no método da presente invenção em 25 relação ao da Fórmula 9 varia tipicamente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1, e de preferência de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,5.

O agente redutor metálico no método da presente invenção consiste, por exemplo, em zinco ou manganês, e de preferência zinco. Se for usado zinco elementar como agente redutor metálico são extremamente

preferidas relações molares que variam de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 em relação ao composto ou compostos da Fórmula 9, sendo mais preferidas as relações que variam de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.

5 O método do Esquema 5 é tipicamente conduzido em um solvente orgânico adequado. Os solventes orgânicos adequados incluem uma variedade de solventes orgânicos polares que são inertes em relação ao agente redutor metálico. O termo solvente orgânico polar dentro do contexto do método da presente invenção significa um solvente orgânico muito hidrossolúvel ou
10 miscível em água. Os solventes orgânicos polares incluem álcoois, especialmente alcanóis inferiores, tais como metanol e etanol, éteres tais como tetraidrofurano e p-dioxano, amidas tais como N,N-dimetil formamida e N,N-dimetil acetamida e nitrilas tais como acetonitrila. Deve-se observar que é interessante como solvente o etanol que proporciona altos rendimentos de
15 compostos da Fórmula 4. Tipicamente, são usados solventes isentos de oxigênio, pois os compostos da Fórmula 4 podem reagir com o oxigênio atmosférico presente no solvente de reação. As técnicas para a obtenção de solventes isentos de oxigênio incluem aqueles já discutidos para o método do Esquema 1.

20 Para a preparação de um composto da Fórmula 4, a ordem de adição preferida compreende a adição do composto da Fórmula 10 a uma mistura de pelo menos um agente redutor metálico pelo menos um composto da Fórmula 9 e o solvente orgânico adequado. Ainda preferido como um modo de adição é a adição de uma pasta do composto da Fórmula 10 no solvente
25 orgânico adequado a uma mistura de pelo menos um agente redutor metálico, pelo menos um composto da Fórmula 9, e o solvente orgânico adequado. Como a adição do composto da Fórmula 10 à mistura de reação produz uma reação exotérmica, para qualquer modo de adição descrito acima, a velocidade

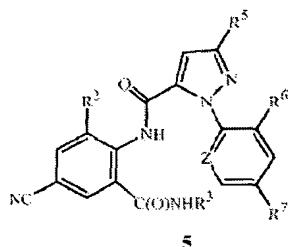
de adição é, de preferência, tal que a temperatura da mistura de reação é mantida entre aproximadamente 25 e 80°C, sendo mais preferível entre aproximadamente 50 e 70°C. Dependendo da velocidade de adição do composto da Fórmula 10, a mistura de reação pode se tornar muito espessa com sólidos; uma velocidade de 5 adição tal, que a temperatura de reação fosse mantida conforme descrito acima, aliviaria este problema e proporcionaria uma mistura capaz de ser agitada (isto é, que poderia ser agitada por meios convencionais), o que elevaria ao máximo o rendimento e a pureza do produto. Os tempos de reação variam dependendo da temperatura, mas tipicamente quando a temperatura da mistura de reação se 10 encontra entre aproximadamente 50 e 80°C, a reação está completa em 1 hora.

Na reação do esquema 5, o produto obtido é cloro-1-naftalenilbis-(trifenilfosfino)níquel ou uma mistura de isômeros 1 e 2 do cloronaftalenilbis-(trifenil fosfino)níquel dependendo do material de partida da Fórmula 9. Independentemente 15 da composição isomérica, os produtos da Fórmula 4 podem ser isolados por técnicas padrão conhecidas na técnica, e que incluem filtração, extração, evaporação e cristalização. Como os compostos da Fórmula 4, por exemplo, são 20 cristalinos à temperatura ambiente, depois do resfriamento da mistura de reação, os produtos podem ser coletados por filtração. Opcionalmente, os produtos sólidos coletados podem ser lavados com água, uma solução aquosa de ácido diluída e um solvente orgânico e secos.

O método da presente invenção proporciona um meio de produzir eficientemente compostos da Fórmula 4 com rendimentos tipicamente elevados (de aproximadamente 90-95%, por exemplo) em aproximadamente 1 a 25 aproximadamente 2 horas. Uma característica especial deste método consiste no fato de que a ordem de adição de reagentes pode ser usada para proporcionar um melhor controle da exotermicidade da reação do que os processos anteriormente conhecidos para a produção destes compostos. Além disso, a ordem preferida da adição do composto da Fórmula 10 permite um controle conveniente da

temperatura de reação e proporciona misturas de reação que são fáceis de serem agitadas por meios convencionais. estas características tornam este método especialmente adequado para fabricação comercial em larga escala. O método do esquema 5 é ilustrado no Exemplo 1 abaixo.

5 Em um outro aspecto da presente invenção os compostos da Fórmula 1 preparados pelo método do Esquema 1 são úteis como intermediários para a preparação de compostos da Fórmula 5. Os compostos da Fórmula 5 são úteis como inseticidas, conforme descrito, por exemplo, nas Publicações de Patentes PCT WO 2003/015518 e WO 2006/055922.



10 em que

R² é CH₃ ou Cl;

R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;

Z é CR⁸ ou N;

15 R⁵ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

R⁶ é F, Cl ou Br;

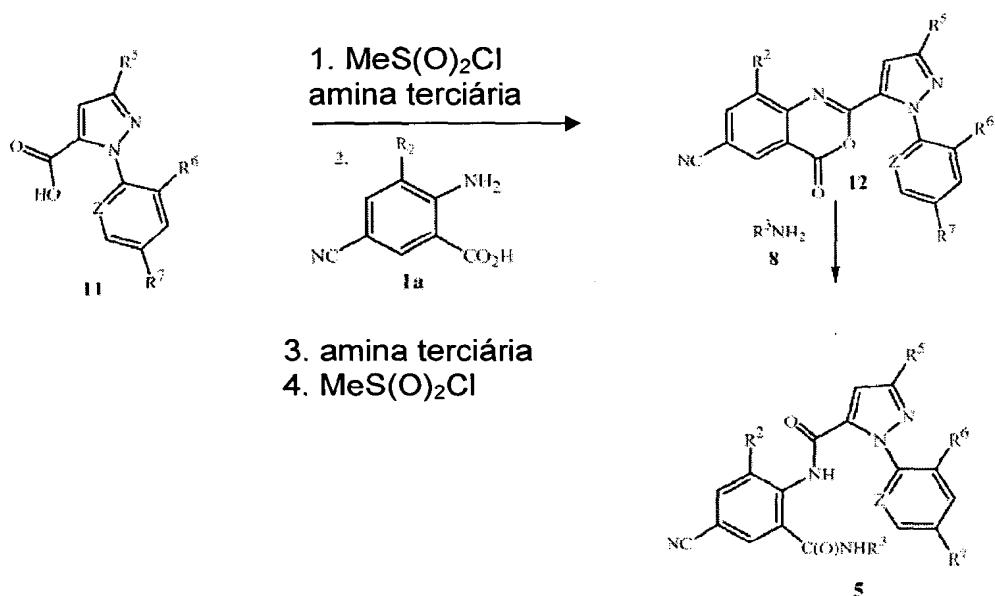
R⁷ é H, F ou Cl; e

R⁸ é H, F, Cl ou Br.

Uma variedade de vias é possível para a preparação de um 20 composto da Fórmula 5 a partir do composto da Fórmula 1. Conforme esboçado no Esquema 6, um tal método abrange o acoplamento de um composto da Fórmula 1a (Fórmula 1 em que R¹ é OR⁴ e R⁴ é H) com um ácido pirazolo-5-carboxílico da Fórmula 11, resultando em uma ciano benzoxazinona da Fórmula 12. A reação subsequente da ciano benzoxazinona com uma

amina da Fórmula 8 proporciona um composto da Fórmula 5. As condições para a primeira etapa envolvem a adição em sequência de cloreto de metano sulfonila na presença de amina terciária tal como trietilamina ou piridina a um pirazol da Fórmula 11, seguida da adição de um composto da Fórmula 1a, 5 seguida por uma segunda adição de amina terciária e cloreto de metano-sulfonila. A reação pode ser conduzida pura ou em uma variedade de solventes adequados incluindo tetraidrofurano, éter dietílico, dioxano, tolueno, diclorometano ou clorofórmio com temperaturas ótimas variando da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente. A segunda etapa, 10 a reação de benzoxazinonas com aminas para produzir antranil amidas, está bem documentada na literatura química. Para uma resenha geral da química de benzoxazinonas veja Jakobsen et al., *Biorganic e Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 e referências citadas nele. Veja também G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588. Além disso, veja Publicação de 15 patente PCT WO 2004/067528, que instrui sobre o método geral apresentado no Esquema 6, incluindo exemplos experimentais relevantes ao Esquema 6.

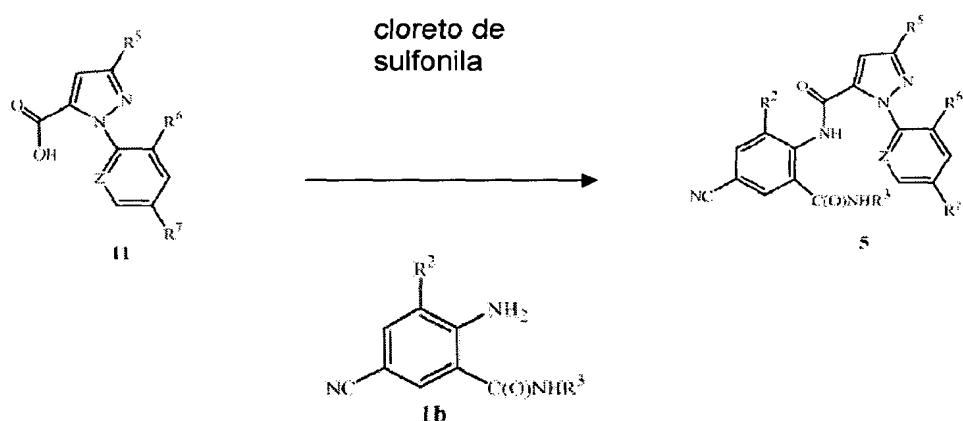
ESQUEMA 6



Um outro método de preparação de compostos da Fórmula 5 é

mostrada no esquema 7. Neste método, um composto da Fórmula 5 é preparado combinando-se um composto da Fórmula 1b (Fórmula 1 em que R¹ é NHR³), um pirazol da Fórmula 11 e cloreto de sulfonila de acordo com o método geral ensinado na Publicação de Patente PCT WO 1006/02978 que é integralmente incorporada ao presente documento a título de referência.

ESQUEMA 7



Conforme descrito em WO 2006/062978, uma variedade de condições de reação são possíveis para esta transformação. Tipicamente um cloreto de sulfonila é acrescentado a uma mistura dos compostos das Fórmulas 1b e 11 na presença de um solvente e de uma base. Os cloretos de sulfonila são geralmente da fórmula RS(O)₂Cl em que R é um radical à base de carbono. Tipicamente para este método R é alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₂, ou fenila opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁-C₃ e nitro. Cloretos de sulfonila disponíveis no comércio incluem cloreto de metano sulfonila (R é CH₃), cloreto de propano sulfonila (R é (CH₂)₂CH₃), cloreto de benzeno sulfonila (R é fenila) e cloreto de p-tolueno sulfonila (R é 4-metilfenila). O cloreto de metano sulfonila é notável por motivos de baixo custo, facilidade de adição e/ou menos resíduos. Pelo menos um equivalente molar do cloreto de sulfonila por mole do composto da Fórmula 11 é necessário do ponto de

vista estequiométrico para uma conversão completa. Tipicamente a relação molar de cloreto de sulfonila para o composto da Fórmula 11 é não superior a aproximadamente 2,5, mas tipicamente não superior a aproximadamente 1,4.

O composto da Fórmula 5 é formado quando os compostos de 5 partida das fórmulas 1b, 11 e o cloreto de sulfonila são colocados em contato entre si em uma fase líquida combinada, em que cada é pelo menos parcialmente solúvel. Como os materiais de partida das Fórmulas 1b e 11 são tipicamente sólidos a temperaturas ambientes ordinárias, o método é muito satisfatoriamente conduzido usando-se um solvente em que os compostos de 10 partida têm uma solubilidade significativa. Assim, tipicamente, o método é conduzido em uma fase líquida que compreende um solvente. Em alguns casos, o ácido carboxílico da Fórmula 11 pode ter somente uma leve solubilidade, mas o seu sal com base acrescentada pode ter uma maior solubilidade no solvente. Os solventes adequados para este método incluem 15 nitrilas tais como acetonitrila e propionitrila, ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila e acetato de butila, cetonas tais como acetona, metil etil cetona (MEK) e metil butil cetona; haloalcanos tais como diclorometano, e triclorometano; éteres tais como éter etílico, éter metil *terc*-butílico, tetraidrofurano (THF) e p-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tais como 20 benzeno, tolueno, clorobenzeno e diclorobenzeno; aminas terciárias tais como trialquilamina, dialquilanilinas e opcionalmente piridinas substituídas; e misturas das citadas acima. Os solventes notáveis incluem acetonitrila, propionitrila, acetato de etila, acetona, MEK, diclorometano, éter metil *terc*-butílico, THF, p-dioxano, tolueno e cloro benzeno. Deve-se observar especialmente como 25 solvente a acetonitrila, uma vez que ela frequentemente proporciona produtos com um rendimento e/ou pureza superior.

Como a reação do método da presente invenção gera cloreto de hidrogênio como um produto secundário, que se ligaria aos centros básicos nos

compostos das Fórmulas 1b, 5 e 11 se uma base não fosse acrescentada, o método é conduzido muito satisfatoriamente na presença de pelo menos uma base acrescentada. A base pode também facilitar a interação construtiva do ácido carboxílico com o composto de cloreto de sulfonila e a antranilamida. A 5 reação de uma base acrescentada com o ácido carboxílico da Fórmula 11 forma um sal que pode ter uma maior solubilidade do que o ácido carboxílico no meio de reação. Embora a base possa ser acrescentada simultaneamente, alternando-se com o cloreto de sulfonila, ou mesmo depois da adição do cloreto de sulfonila, a base é tipicamente acrescentada antes da adição do 10 cloreto de sulfonila. Alguns solventes tais como aminas terciárias também servem como base, e quando estas são usadas como solventes elas se encontrarão em grande excesso estequiométrico como bases. Quando não se usa a base como solvente, a relação molar nominal da base para o cloreto de sulfonila tipicamente varia de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,2 e 15 variará, de preferência, de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 2,2. As bases preferidas são aminas terciárias, incluindo piridinas substituídas. As bases mais preferidas incluem 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina e piridina. Especialmente adequada como base é 3-picolina, uma vez que os seus sais 20 com ácidos carboxílicos da Fórmula 11 são frequentemente extremamente solúveis em solventes tais como acetonitrila.

Os compostos da Fórmula 5 podem ser isolados das misturas de reação por métodos conhecidos versados na técnica, e que incluem a cristalização, a filtração e a extração. A publicação de Patente PCT WO 2006/062978 divulga exemplos específicos relevantes ao método do Esquema 25 7. Além disso, o método dos Esquema 7 é ilustrado no Exemplo 5 abaixo.

Os ácidos pirazolo-5-carboxílicos da Fórmula 11 em que R⁵ é halogênio (Cl ou Br, por exemplo) podem ser preparados a partir de 5-oxo-3-pirazolidinocarboxilatos por tratamento com um agente halogenante para

produzir 5-carboxilatos de 3-halo-4,5-diidro-1H-pirazol, que podem ser subsequentemente tratados com um agente oxidante para produzir ésteres dos ácidos da Fórmula 11. Os ésteres podem então ser convertidos nos ácidos correspondentes. Os agentes halogenantes que podem ser usados incluem, 5 por exemplo, óxi-haletos fosforosos, tri-haletos fosforosos, penta-haletos fosforosos, cloreto de tionila, di-halotrialquil fosforanos, di-halodifenil fosforanos, cloreto de oxalila e fosgênio. Os agentes oxidantes que podem ser usados incluem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, 10 monopersulfato de potássio (Oxone®, por exemplo) e permanganato de potássio. veja publicações de Patentes PCT WO 2003/016283, WO 2004/087689 e WO 2004/011453 para uma descrição dos métodos de halogenação e oxidação e um procedimento para a preparação dos 5-oxo-3-pirazolidinocarboxilatos de partida. Para se converter os ésteres em ácidos 15 carboxílicos uma variedade de métodos úteis relatados na literatura química pode ser usada, incluindo a clivagem nucleofílica em condições anidras ou hidrólise envolvendo o uso ou de ácidos ou de bases (veja T. W. Greene e P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2a. ed., John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1991, pp. 224-269, para uma resenha de métodos). Os 20 métodos hidrolíticos catalisados por bases são preferidos para a preparação de ácidos carboxílicos da Fórmula 11 a partir dos ésteres correspondentes. As bases adequadas incluem hidróxidos de metais alcalinos (compreendendo metais lítio, sódio ou potássio). O éster pode ser dissolvido em uma mistura de água e álcool tal como metanol. Depois de tratamento com hidróxido de sódio 25 ou com hidróxido de potássio, o éster se saponifica fornecendo o sла de sódio ou de potássio do ácido carboxílico. A acidificação com um ácido forte tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico resulta nos ácidos carboxílicos. A Publicação de Patente PCT WO 2003/016283 propõe um exemplo experimental relevante

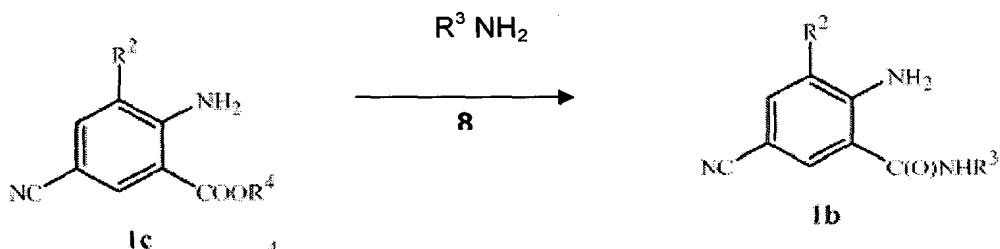
para a conversão de um éster em um ácido ilustrando o método de hidrólise catalisado por base.

Alternativamente, os ácidos pirazolo-5-carboxílicos da Fórmula 11 podem ser preparados a partir de 4,5-diidro-5-hidróxi-1H-pirazolo-5-carboxilatos por meio de uma reação de desidratação catalisada por ácido para produzir ésteres, que podem então ser convertidos nos ácidos da Fórmula 11. Condições típicas de reação envolvem o tratamento de 4,5-diidro-5-hidróxi-1H-pirazolo-5-carboxilatos com um ácido, ácido sulfúrico, por exemplo, em um solvente orgânico tal como ácido acético à temperatura entre 0 e 100°C. O método é descrito na Publicação PCT WO 2003/016282. A conversão dos ésteres em ácidos pode ser conduzida usando-se os métodos descritos acima. Além disso, WO 2003/016282 propõe um exemplo experimental relevante para a conversão de um éster em um ácido.

As amidas antranílicas da Fórmula 1b podem também ser preparadas a partir dos ácidos correspondentes ou de ésteres da Fórmula 1c (Fórmula 1 em que R¹ é O R⁴ e R⁴ é H ou alquila C₁-C₄), conforme mostrado abaixo no esquema 8. A formação de amidas a partir de ácidos carboxílicos tipicamente envolve a adição de um agente acoplador (tetracloreto de silício, por exemplo, ou alternativamente diciclo-hexil carbodiimida ou 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida frequentemente na presença de 1-hidróxi-benzotriazol). A preparação de amidas antranílicas a partir de ácidos antranílicos é divulgada em M. J. Kornet, Journal of Heterocyclic Chemistry 1992, 29(1), 103-5; Publicação de Patente PCT WO 2001/66519-A2; T. Asano et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(9), 2299-2302; H. L. Birch et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(23), 5335-5339; e D. Kim et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(8), 2129-2134. Além disso, T. Asano et al relata a preparação de uma amida antranílica a partir de um ácido antranílico através de um intermediário N-protégido de

anilina ou através de um intermediário 4H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona (anidrido isatóico). A formação de amidas a partir de ésteres frequentemente envolve o aquecimento do éster com a amina adequada em um solvente polar tal como etileno glicol. Um procedimento útil para a conversão de ésteres antranílicos em amidas antranílicas é descrito na Publicação de Patente PCT WO 2006/062978. Além disso, E.B. Skibo et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45(25), 5543-5555, divulgam a preparação de uma amida antranílica a partir do éster antranílico correspondente utilizando-se um catalisador de cianeto de sódio

ESQUEMA 8



10 R⁴ é H ou alquila C₁-C₄

Os métodos dos Esquemas 6 e 7 são ilustrativos de somente dois de muitos métodos para a conversão de um composto da Fórmula 1 em uma carboxamida de Fórmula 5. Uma ampla variedade de métodos gerais é conhecida na técnica de preparação de carboxamidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas. Para uma resenha geral, veja M. North, *Contemporary Org. Synth.* 1995, 2, 269-287. Métodos específicos incluem a colocação de um composto da Fórmula 1b em contato com um composto da Fórmula 11 na presença de um agente de acoplamento desidratante tal como 1,1'-carbonildiimidazol, cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, ou hexafluorfosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio, ou um reagente análogo ligado a polímero tal como diciclo-hexil-carbodiimida ligada a polímero, tipicamente em um solvente inerte tal como diclorometano ou N,N-dimetil

formamida, conforme é descrito em linhas gerais na Publicação de Patente PCT WO 2003/15518. Também divulgado em WO 2003/15518 é um método para a preparação de um derivado de cloreto de acila do composto da Fórmula 11 por se colocar o composto da Fórmula 11 em contato com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de N,N-dimetilformamida, e colocando-se então o cloreto de acila derivado em contato com o composto da Fórmula 1b na presença de um coletor de ácido, tal como uma base amina (trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, piridina, por exemplo, e análogos sobre suporte de polímero) ou um hidróxido ou carbonato (NaOH, 5 KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, por exemplo), tipicamente em um solvente inerte tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, éter etílico ou diclorometano. O produto, um composto da Fórmula 5 pode ser isolado das misturas de reação por métodos conhecidos dos versados na técnica, e que incluem a cristalização, filtração e a extração.

15 Sem outra elaboração, acredita-se que os versados na técnica, usando a descrição precedente, possam utilizar a presente invenção até a sua total extensão. Os exemplos abaixo devem, portanto, ser considerados como simplesmente ilustrativos, e não como limitando a descrição de nenhum modo. As etapas nos Exemplos abaixo ilustram um procedimento para cada etapa em 20 uma transformação geral sintética e o material de partida para cada etapa pode não ter sido necessariamente preparado por uma reação preparatória específica cujo procedimento é descrito em outros Exemplos ou etapas. Nos exemplos abaixo, o termo “isento de oxigênio”, quando usado em conexão com um solvente se refere a um solvente em que o oxigênio atmosférico tenha sido 25 removido antes do uso por uma técnica que envolve o aquecimento do solvente a refluxo aplicando-se, ao mesmo tempo, um vácuo moderado, pressurizando-se então o frasco contendo o solvente com nitrogênio. Nos Exemplos 1-4, depois de todos os reagentes terem sido acrescentados os recipientes de

reação tiveram o oxigênio evacuado, usando-se uma bomba de vácuo, sendo então os recipientes novamente pressurizados a pressão atmosférica usando-se gás nitrogênio. Tipicamente o ciclo de evacuação/repressurização foi repetido três vezes com um vácuo aplicado. Os espectros de RMN ^1H são dados em ppm a jusante do tetrametil silano; s significa singlet, d significa duplet, m significa multiplet e br s significa singlet largo.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-BROMO-N,3-DIMETIL BENZAMIDA (UM COMPOSTO DA FÓRMULA 2)

Um frasco de 1000 mL equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador e tubulação de fluoropolímero Teflon® (0,16 cm D.I. x 0,32 cm D.O. ou 1/16" D.I. x 1/8" D.O.) (posicionado de modo tal que a extremidade da tubulação estava submersa abaixo da superfície da mistura de reação) foi carregado com ácido acético (226 mL). Uma solução de hidróxido de sódio aquoso (a 50%, 25 g) em água (85 g) foi acrescentada durante 15 minutos, sendo então acrescentada 2-amino-N,3-dimetil benzamida (50 g, 0,305 mol) (veja Publicação PCT WO 2006/062978 para um método de preparação) e aquecendo-se a mistura a 55°C. Um frasco de 200 mL de dois gargalos equipado em um gargalo com um tubo de imersão foi carregado com bromo líquido (50,1 g), sendo o outro gargalo conectado à tubulação de Teflon® no frasco de 1000 mL. Fez-se então fluir gás nitrogênio através do tubo de imersão abaixo da superfície do bromo líquido a uma taxa de aproximadamente 0,012 m^3 (0,4 pés cúbicos) por hora durante 2,5 horas, sendo durante este tempo o vapor de bromo arrastado no gás nitrogênio expelido do frasco de 200 mL de dois gargalos e introduzido na mistura de reação através da tubulação de Teflon®. Em seguida a temperatura de reação foi mantida a aproximadamente 55°C durante a adição de vapor bromo e durante 30 minutos depois da adição, resfriando-se então até 45°C e agitando-se de um dia para o

outro. Uma solução de hidróxido de sódio em solução aquosa (a 50%, 52 g) em água (88 mL) foi acrescentada à mistura de reação a uma taxa de 0,8 mL/minuto. Depois de aproximadamente 10% do volume total da solução de hidróxido de sódio terem sido acrescentados, interrompeu-se a adição e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 45°C. Depois de 1 hora, a solução de hidróxido de sódio restante foi acrescentada a uma taxa de 0,8 mL/minuto. Depois da adição ter sido completada, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 45°C, sendo então resfriada a 10°C e agitada durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido coletado foi lavado com metanol (130 mL) e água (260 mL), sendo então secada até um peso constante em um forno de vácuo a 45°C, resultando no composto título em forma de um sólido (67 g, 99,4% de área de pureza por HPLC, rendimento de 89,7%), fundindo a 133-135°C.

15 RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 8,30 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,35 (br s, 2H), 2,70 (d, 3H), 2,06 (s, 3H).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CLORO-N,3-DIMETIL BENZAMIDA (UM COMPOSTO DA FÓRMULA 2)

Um frasco de 300 mL, equipado com um termômetro e 20 borbulhador de nitrogênio, foi carregado com acetato de etila (100 mL) e ácido acético (12,6 g, 0,21 mol). Acrescentou-se metilamina anidra (6,3 g, 0,20 mol) abaixo da superfície da mistura de líquido, que foi resfriada para manter a temperatura abaixo de 35°C, acrescentando-se então 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona (21 g, 0,10 mol) (veja Esquema 4 para um método 25 de preparação) em porções mantendo-se a mistura de reação a 35-40°C. Depois de completada a adição da 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona, a temperatura foi mantida a 40-45°C, e o progresso da reação foi monitorado por análise por HPLC. Quando a análise da mistura de reação

indicou que não permanecia mais de 0,5% da 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazino-2,4(1H)-diona (aproximadamente 20 minutos), acrescentou-se água (50 mL) à mistura de reação. A cabeça de destilação foi fixada, aplicou-se um vácuo moderado e destilou-se acetato de etila a uma temperatura interna de aproximadamente 46-60°C e a uma pressão de aproximadamente 30 a 50 kPa. Para se substituir o acetato de etila removido por destilação, acrescentou-se água para se manter o volume do líquido original no reator. Quando uma quantidade significativa de água começou a ser destilada, a pasta aquosa foi resfriada até 10°C. O sólido foi coletado por filtração e secado a 60°C e 13,3 kPa para se obter o composto título em forma de um sólido branco cristalino (19 g, rendimento de aproximadamente 95%, grau de pureza acima de 98% por área de pico em análise por HPLC).

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DE UMA MISTURA DE CLORO-1-

15 NAFTALENILBIS(TRIFENILFOSFINO)NÍQUEL E DE CLORO-2-

NAFTALENILBIS(TRIFENILFOSFINO)NÍQUEL (COMPOSTOS DA FÓRMULA 4).

A uma mistura agitada de zinco (malha 325, 12 g, 0,185 mol) em etanol isento de oxigênio (136 mL) a 70°C acrescentou-se 1-cloronaftaleno (Fisher Scientific, uma mistura a aproximadamente 90:10 de isômeros 1 e 2, 30 g, 0,185 mol). Uma pasta de diclorobis(trifenilfosfino)níquel (60 g, 0,091 mol) em etanol isento de oxigênio (136 mL) foi acrescentada durante 30 minutos à mistura de reação mantendo-se a temperatura a 65°C. Depois da adição ter sido completada, a mistura de reação agitada foi mantida à temperatura de 65°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada a 20°C, e acrescentou-se gota a gota ácido clorídrico (a 30%, 72 mL) a uma velocidade tal que a temperatura da mistura permanecesse entre 20 e 30°C. Depois de se ter completado a adição, agitou-se a mistura de reação a 25°C durante 1 hora, quando então cessou o desprendimento de hidrogênio. A mistura de reação foi

filtrada e o sólido coletado foi lavado sucessivamente com etanol (180 mL), ácido clorídrico (1N, 2 x 180 mL), etanol (2 x 180 mL) e hexanos (180 mL). O sólido foi secado em um forno de vácuo a 50°C de um dia para o outro, obtendo-se a mistura dos compostos título em forma de um sólido amarelo escuro (62,1 g, rendimento de 90,8%), fundindo a 147°C com uma aparente decomposição.

IV (nujol): 1481, 1434, 1306, 1243, 1186, 1095, 1027, 999 cm⁻¹.

EXEMPLO 2

Preparação de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetil benzamida (um composto da

10

Fórmula 1)

Uma mistura agitada de 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil benzamida (preparada pelo método do exemplo de Referência 1) (20,0 g, 0,082 mol), cianeto de potássio (10,4 g, 0,159 mol) e etanol isento de oxigênio (60 mL) foi aquecida a 45°C. uma pasta de cloronaftalenilbis(trifenilfosfino)níquel (isto é, o 15 produto do exemplo 1, uma mistura de isômeros 1 e 2)(4,01 g, 5,36 mmol) em etanol isento de oxigênio (60 mL) foi acrescentada em quatro porções à mistura de reação. Cada adição foi completada em aproximadamente 18 minutos, e depois da primeira adição foram iniciadas as adições subseqüentes 20 aproximadamente 50, 75, e 105 minutos depois da adição anterior ter sido completada. Acrescentou-se etanol isento de oxigênio (15 mL) à mistura de reação depois da segunda adição para facilitar a agitação. dEpois da quarta adição ter sido completada, a mistura de reação foi agitada durante 5,7 horas a 45°C, sendo então mais cloro-naftalenil-bis(trifenilfosfino) níquel (0,5 g, 0,67 mmol) em etanol isento de oxigênio (10 mL) foi acrescentado durante 10 25 minutos. Depois de se ter agitado de um dia para o outro a 45°C, acrescentou-se tolueno (100 mL) e fez-se o solvente evaporar a pressão reduzida. Mais tolueno (150 mL) foi acrescentado e novamente fez-se o solvente evaporar a pressão reduzida. O sólido resultante foi reduzido a pasta em tolueno (120 mL),

filtrado e lavado com tolueno (100 mL) e água (2 x 70 mL). O sólido foi secado de um dia para o outro em um forno de vácuo a 50°C, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (12,68 g, rendimento de 81,8%). Uma porção do produto foi recristalizada a partir de acetonitrila para resultar em uma amostra analítica com ponto de fusão a 204,0 – 204,5°C.

5 RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,09 (s, 3H).

EXEMPLO 3

UMA SEGUNDA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETIL BENZAMIDA

10 Uma mistura agitada de 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil benzamida (preparada pelo método do Exemplo de Referência 1) (20,0 g, 0,082 mol), cianeto de potássio (10,4 g, 0,159 mol), trifenilfosfina (0,28 g, 1,07 mmol) e etanol isento de oxigênio (60 mL) foi aquecida a 45°C. Uma pasta de cloronaftalenilbis(trifenilfosfino)níquel (isto é, o produto do Exemplo 12., uma mistura de isômeros 1 e 2) (4,0 g, 5,35 mmol) em etanol isento de oxigênio (60 mL) foi acrescentada em quatro porções à mistura de reação. Cada adição foi completada em aproximadamente 15 minutos. depois da primeira adição adições subseqüentes forma iniciadas aproximadamente 75 minutos depois da adição anterior ter sido completada. Acrescentou-se etanol isento de oxigênio (15 mL) à mistura de reação antes da terceira adição para facilitar a agitação. Depois de ter sido completada a quarta adição, agitou-se a mistura de reação durante 1,25 horas a 45°C, sendo então acrescentado mais cloronaftalenilbis(trifenilfosfino)níquel (0,5 g, 0,67 mmol) em etanol isento de oxigênio (10 mL) durante 10 minutos. Depois de se ter agitado durante outra 15 hora a 45°C, a análise por cromatografia de gás da mistura de reação indicou uma conversão de aproximadamente 96% da 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil benzamida, sendo o produto principal 2-amino-5-ciano-N,3-dimetil benzamida. Depois de se ter agitado a 45°C de um dia para o outro,

acrescentaram-se xilenos (50 mL) e a mistura foi aquecida a 75°C. Depois de 1 hora, a mistura foi resfriada a 25°C e filtrada (formando um bolo úmido). Fez-se evaporar o filtrado a pressão reduzida, e o resíduo foi reduzido a pasta em xilenos (40 mL), sendo então filtrado através do bolo úmido anteriormente obtido. O bolo úmido foi lavado com xilenos (2 x 30 mL), sendo então suspenso em água (120 mL) e aquecido durante 1 hora a 45°C exposto a ar. Depois de se ter resfriado a 25°C, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com água (2 x 30 mL), sendo então secado em um forno de vácuo de um dia para o outro a 50°C, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (13,7 g, 10 rendimento de 88%).

O espectro de RMN ¹H era igual ao relatado para o produto do Exemplo 2.

EXEMPLO 4

UMA TERCEIRA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETIL BENZAMIDA

Uma mistura agitada de 2-amino-5-cloro-N,3-dimetil benzamida (preparada pelo método do exemplo de Referência 2) (32,6 g, 0,164 mol), cianeto de potássio (triturado antes do uso, 16 g, 0,246 mol), trifenilfosfina (0,56 g, 2,13 mmol), etanol isento de oxigênio 9100 mL) e xilenos (40 mL) foi aquecida a 45°C. Uma pasta de cloronaftalenilbis(trifenilfosfino)níquel (isto é, o produto do Exemplo 1, uma mistura de isômeros 1 e 2) (12 g, 16 mmol) em etanol isento de oxigênio (100 mL) foi acrescentada em seis porções à mistura de reação. Cada adição foi completada em aproximadamente 15 minutos. A segunda adição foi iniciada aproximadamente 45 minutos depois da primeira adição ter sido completada e todas as adições subsequentes foram acrescentadas aproximadamente 105 minutos depois da adição anterior ter sido completada. Depois da mistura de reação ter sido agitada de um dia para o outro a 45°C, a análise por cromatografia de gás indicou uma conversão de aproximadamente 95,3% da 2-amino-5-cloro -N,3-dimetil benzamida, sendo o

produto principal 2-amino-5-ciano-N,3-dimetil benzamida. Etanol isento de oxigênio (40 mL) foi acrescentado à mistura de reação, e a mistura foi aquecida a 75°C. Depois de 1 hora, a mistura foi resfriada até 25°C e filtrada para formar um bolo úmido, que foi lavado com xilenos (30 mL). Fez-se evaporar o filtrado a 5 pressão reduzida, e acrescentaram-se xilenos (30 mL) aquecidos a 50°C ao resíduo. Depois de se ter resfriado a 25°C, a mistura foi filtrada através do bolo úmido anteriormente obtido, que foi lavado com xilenos (2 x 40 mL). O bolo úmido foi suspenso em água (240 mL) e a suspensão foi aquecida durante 1 hora a 45°C exposta ao ar. Depois de se ter resfriado a 25°C, a mistura foi 10 filtrada e o sólido foi secado em um forno de vácuo de um dia para o outro a 50°C, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (25,6 g, rendimento de 82,5%, pureza acima de 95% por análise por HPLC).

O espectro de RMN ¹H era igual ao relatado para o produto do Exemplo 2

15

EXEMPLO 5

PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-N-[4-CIANO-2-METIL-6-[(METILAMINO)CARBONIL]FENIL]-1H-PIRAZOLO-5-CARBOXAMIDA (UM COMPOSTO DA FÓRMULA 5)

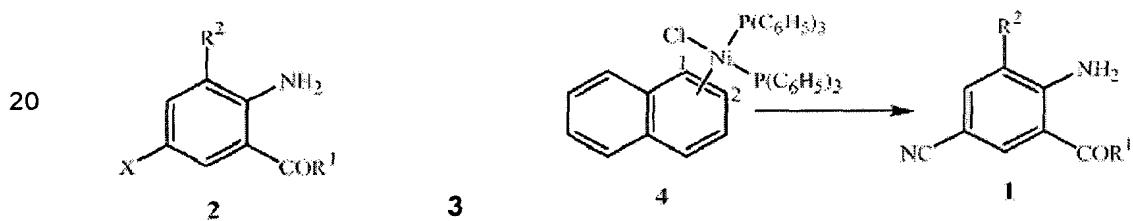
A uma mistura de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-20 pirazolo-5-carboxílico (veja a Publicação de Patente PCT WO 2003/015519 para um método de preparação) (pureza de 99,0%, 3,03 g, 0,01 mol) e 2-amino-5-ciano-N,3-dimetil benzamida (preparada pelo método do Exemplo 2) (1,99 g, 0,01 mol) em acetonitrila (16 mL) foi acrescentada 3-picolina (2,92 mL, 0,03 mol). Acrescentou-se cloreto de metano-sulfonila (1,08 mL, 0,014 mol) 25 gota a gota à mistura de reação a 20 a 25°C. Depois de se ter agitado durante 3 horas, acrescentou-se água (7,5 mL) gota a gota à mistura de reação, mantendo-se a temperatura entre 20 e 25°C. Depois de 15 minutos, acrescentou-se ácido clorídrico concentrado (0,5 mL) e agitou-se a mistura de

reação durante 1 hora a uma temperatura de 20 a 25°C. A mistura foi filtrada e os sólidos coletados foram lavados com acetonitrila-água (mistura a 87:13 em volume, 2 x 2 mL), e em seguida com água (2 x 2 mL), secando-se então sob nitrogênio, obtendo-se o composto título (4,80 g, rendimento 92,6% corrigido 5 com base em um ensaio isento de água de 96,6%) em forma de um sólido esbranquiçado com ponto de fusão a 206-208°C.

RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 10,52 (br s, 1H) 8,50 (dd, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,66 (d, 3H), 2,21 (s, 3H).

10 A Tabela 1 ilustra as transformações específicas para a preparação de compostos da Fórmula 1 de acordo com o método da presente invenção. Na tabela 1 e nas tabelas seguintes: t significa terciária, s significa secundária, n significa normal, i significa iso, c significa ciclo, Me significa metila, Et significa etila, Pr significa propila, e Bu significa butila. 15 Concatenações de grupos são abreviadas de modo análogo; "c-PrCH₂", por exemplo, significa ciclopropilmetila.

TABELA 1



R¹ é NHR³, X é Br e M¹ é K.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr

R ¹ é NHR ³ , X é Br et M ¹ é K.		R ¹ é NHR ³ , X é Cl et M ¹ é K.		R ¹ é NHR ³ , X é I et M ¹ é K.	
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-Bu	Me	i-Bu
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Bu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu
Me	c-Pr	Me	c-Pr	Me	c-Pr
	c-PrCH ₂		c-PrCH ₂		c-PrCH ₂
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr
Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr	Me	2-CH ₃ -c-Pr
Me	1,1'-biciclopropil-2-ila	Me	1,1'-biciclopropil-2-ila	Me	1,1'-biciclopropil-2-ila
Me	1,1'-biciclopropil-1-ila	Me	1,1'-biciclopropil-1-ila	Me	1,1'-biciclopropil-1-ila
Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila	Me	(1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila

R ¹ é NHR ³ , X é Br et M ¹ Na.		R ¹ é NHR ³ , X é Cl et M ¹ é Na.		R ¹ é NHR ³ , X é I et M ¹ é Na.	
<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-13u	Me	i-Bu
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Hu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu
Me	c-Pr	Me	c-Pr	Me	c-Pr
Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂	Me	c-PrCH ₂
Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr	Me	1-CH ₃ -c-Pr

$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$	$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } Cl \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$	$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$
Me 2-CH ₃ -c-Pr	Me 2-CH ₃ -c-Pr	Me 2-CH ₃ -c-Pr
Me 1,1'-biciclopropil-2-ila	Me 1,1'-biciclopropil-2-ila	Me 1,1'-biciclopropil-2-ila
Me 1,1'-biciclopropil-1-il	Me 1,1'-biciclopropil-1-il	Me 1,1'-biciclopropil-1-ila
Me (1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila	Me (1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila	Me (1R,2S)-1,1'-biciclopropil-2-ila

$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } K$	$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } K$	$R^1 \text{ est } NH R^3, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$	$R^1 \text{ est } NHR^3, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	H
Cl	Me	Cl	Me
Cl	Et	Cl	Et
Cl	n-Pr	Cl	n-Pr
Cl	i-Pr	Cl	i-Pr
Cl	n-Bu	Cl	n-Bu
Cl	i-Bu	Cl	i-Bu
Cl	s-Bu	Cl	s-Bu
Cl	t-Bu	Cl	t-Bu
Cl	c-Pr	Cl	c-Pr
Cl	c-PrCH ₂	Cl	c-PrCH ₂
Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	1-CH ₃ -c-Pr
Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	2-CH ₃ -c-Pr
Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	1,1'-biciclopropil-2-ila	1,1'-biciclopropil-2-ila
Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	1,1'-biciclopropil-1-ila	1,1'-biciclopropil-1-ila

$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } K.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Cl \text{ et } M^1 \text{ est } K.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } K.$	
<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-Bu	Me	i-Bu
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Bu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu

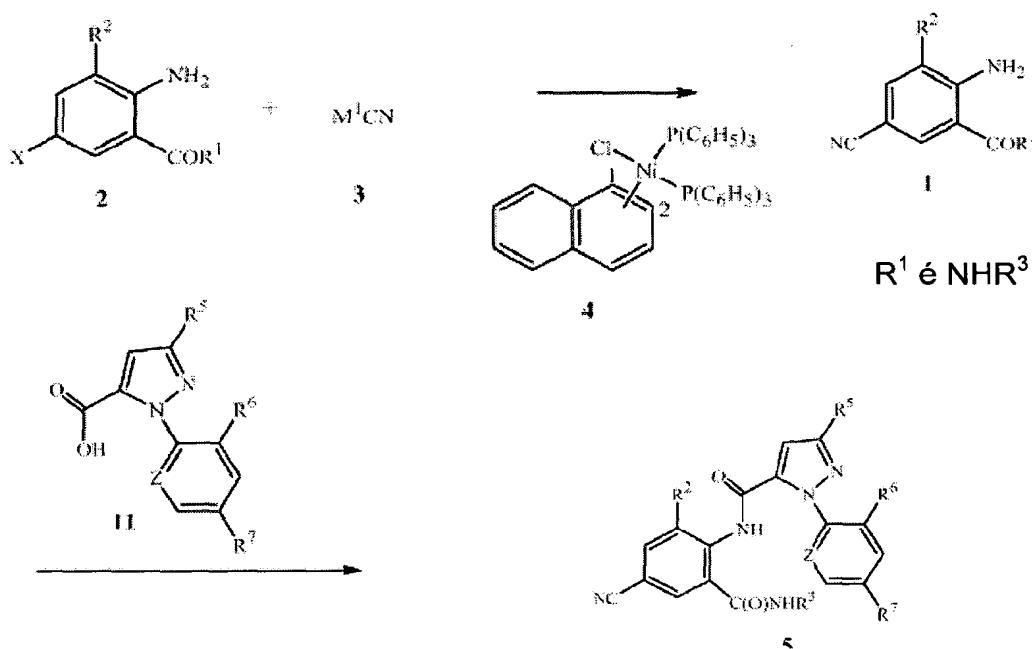
$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Cl \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$	
<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>
Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	Me	Me	Me
Me	Et	Me	Et	Me	Et
Me	n-Pr	Me	n-Pr	Me	n-Pr
Me	i-Pr	Me	i-Pr	Me	i-Pr
Me	n-Bu	Me	n-Bu	Me	n-Bu
Me	i-Bu	Me	i-Bu	Me	i-Bu
Me	s-Bu	Me	s-Bu	Me	s-Bu
Me	t-Bu	Me	t-Bu	Me	t-Bu

$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } K.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } I \text{ et } M^1 \text{ est } K.$		$R^1 \text{ est } OR^4, X \text{ est } Br \text{ et } M^1 \text{ est } Na.$	
<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>	<u>R^2</u>	<u>R^4</u>
Cl	H	Cl	H	Cl	H
Cl	Me	Cl	Me	Cl	Me

R ¹ é OR ⁴ , X é Br e M ¹ é K.		R ¹ é OR ⁴ , X é I e M ¹ é K.		R ¹ é OR ⁴ , X é Br e M ¹ é Na.	
Cl	Et	Cl	Et	Cl	Et
Cl	n-Pr	Cl	n-Pr	Cl	n-Pr
Cl	i-Pr	Cl	i-Pr	Cl	i-Pr
Cl	n-Bu	Cl	n-Bu	Cl	n-Bu
Cl	i-Bu	Cl	i-Bu	Cl	i-Bu
Cl	s-Bu	Cl	s-Bu	Cl	s-Bu
Cl	t-Bu	Cl	t-Bu	Cl	t-Bu

A Tabela 2 ilustra transformações específicas para a preparação de compostos da Fórmula 5 a partir de compostos da Fórmula 2 de acordo com um método da presente invenção. A conversão de compostos da Fórmula 1 em compostos da Fórmula 5 pode, por exemplo, ser obtida de acordo com o 5 método do Esquema 7 usando-se um cloreto de sulfonila tal como cloreto de metano sulfonila na presença de um solvente tal como acetonitrila e uma base tal como 3-picolina. Para estas transformações específicas M¹ é K.

TABELA 2



$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$			$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$			$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$		
$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br

$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$			$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$			$R^2 \text{ é Me, } X \text{ é Br, } R^7 \text{ é H e Z é N.}$		
$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.		
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'- biciclopropil- 2-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila			1,1'- biciclopropil- 2-ila		
1,1'- biciclopropil- 1-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 1-il			1,1'- biciclopropil- 1-il		
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila			1-CH ₃ -c-Pr		
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
	OCH ₂ CF ₃	Cl		OCF ₂ H	Cl	1,1'- biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Br
Me			Me					

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.		
	OCH ₂ CF ₃	Cl		OCF ₂ H	Cl	1,1'-	CF ₃	Br
t-Bu			t-Bu			biciclopropil-		
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	1-ila	CF ₃	Cl
biciclopropil-			1-ila			H		
1-ila								
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
biciclopropil-			1-ila					
1-ila								
	CF ₃	F		CF ₃	F	1,1'-	CF ₃	Cl
H			1-CH ₃ -c-Pr			biciclopropil-		
	CF ₃	F		CF ₃	F	2-ila		
Me			2-CH ₃ -c-Pr			1,1'-	CF ₃	Cl
	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F	biciclopropil-		
t-Bu			2-ila			1-ila		

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.		
			Z é N					
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.		
N.			Z é N			Z é N		
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-bicicloprop	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	1,1'-bicicloprop	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.		
N.			Z é N			Z é N		
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'- biciclopropil-	Cl	F	1,1'- bicicloprop	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Br
2-ila			il-2-ila					
1,1'- biciclopropil-	Cl	F	1,1'- bicicloprop	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Br
1-ila			il-1-ila					
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'- bicicloprop	OCF ₂ H	F	1-CH ₃ -c-Pr		
1-ila			il-2-ila					
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'- bicicloprop	OCF ₂ H	Cl		CF ₃	Cl
1-ila			il-1-ila			H		
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é N.		
			Z é N					
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	OCF ₂ H	Br		CF ₃	Cl
biciclopropil-			bicicloprop			2-CH ₃ -c-Pr		
1-ila			il-1-ila					
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr			1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
			2-CH ₃ -c-Pr			2-ila		
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr			1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl
			1,1'-			1-ila		
t-Bu	CF ₃	F	bicicloprop			1,1'-biciclopropil-	CF ₃	F
			il-2-ila			1-ila		

R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br

R^2 é Me, X é I, R^7 é H e Z é N.	R^2 é Me, X é I, R^7 é H e Z é N.	R^2 é Me, X é I, R^7 é H e Z é N.			
1-CH ₃ -c-Pr	Br F	1-CH ₃ -c-Pr	Br Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br F	2-CH ₃ -c-Pr	Br Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br Br
1,1'-	Br F	1,1'-	Br Cl	1,1'-biciclopropil-2-	Br Br
biciclopropil-2-		biciclopropil-2-		ila	
ila		ila			
1,1'-	Br F	1,1'-	Br Cl	1,1'-biciclopropil-1-	Br Br
biciclopropil-1-		biciclopropil-1-		ila	
ila		ila			
H	Cl F	H	Cl Cl	H	Cl Br
Me	Cl F	Me	Cl Cl	Me	Cl Br
Et	Cl F	Et	Cl Cl	Et	Cl Br
n-Pr	Cl F	n-Pr	Cl Cl	n-Pr	Cl Br
i-Pr	Cl F	i-Pr	Cl Cl	i-Pr	Cl Br
n-Bu	Cl F	n-Bu	Cl Cl	n-Bu	Cl Br
i-Bu	Cl F	i-Bu	Cl Cl	i-Bu	Cl Br
s-Bu	Cl F	s-Bu	Cl Cl	s-Bu	Cl Br
t-Bu	Cl F	t-Bu	Cl Cl	t-Bu	Cl Br
c-Pr	Cl F	c-Pr	Cl Cl	c-Pr	Cl Br
c-PrCH ₂	Cl F	c-PrCH ₂	Cl Cl	c-PrCH ₂	Cl Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl Br
1,1'-	Cl F	1,1'-	Cl Cl	1,1'-biciclopropil-2-	Cl Br
biciclopropil-2-		biciclopropil-2-		ila	
ila		ila			
1,1'-	Cl F	1,1'-	Cl Cl	1,1'-biciclopropil-1-	Cl Br
biciclopropil-1-		biciclopropil-1-		ila	
ila		ila			

R ² é Me, X é I, R ⁷ é HeZéN.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é HeZéN.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é HeZéN.		
H	OCH ₂ C F ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ C F ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ C F ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil-1-	OCH ₂ C F ₃	F	1,1'- biciclopropil-2-	OCF ₂ H	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
ila			ila					
H	OCH ₂ C F ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ C F ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ C F ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-1- ila	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil-1-	OCH ₂ C F ₃	Cl	1,1'- biciclopropil-1-	OCF ₂ H	Cl	H	CF ₃	Cl
ila			ila					
H	OCH ₂ C F ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ C F ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ C F ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'- biciclopropil-1-	OCH ₂ C F ₃	Br	1,1'- biciclopropil-1-	OCF ₂ H	Br	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
ila			ila					

R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é N.		
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	CF ₃	F

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br
i-Bu	Br	F	i-Bu	Br	Cl	i-Bu	Br	Br
s-Bu	Br	F	s-Bu	Br	Cl	s-Bu	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Br	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.		
H	Cl	F	H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	F	Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
n-Pr	Cl	F	n-Pr	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br
i-Pr	Cl	F	i-Pr	Cl	Cl	i-Pr	Cl	Br
n-Bu	Cl	F	n-Bu	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Br
i-Bu	Cl	F	i-Bu	Cl	Cl	i-Bu	Cl	Br
s-Bu	Cl	F	s-Bu	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila		
biciclopropil-2-ila			biciclopropil-2-ila					
1,1'-	Cl	F	1,1'-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila		
biciclopropil-1-ila			biciclopropil-1-ila					
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-	OCF ₂ H	F		CF ₃	Br
biciclopropil-1-ila			biciclopropil-2-ila			1-CH ₃ -c-Pr		
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é N.		
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-1-	CF ₃	Br
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-	OCF ₂ H	Cl		CF ₃	Cl
biciclopropil-			biciclopropil-1-			H		
1-ila			ila					
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-	OCF ₂ H	Br		CF ₃	Cl
biciclopropil-			biciclopropil-1-			2-CH ₃ -c-Pr		
1-ila			ila					
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-2-	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'-	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-	CF ₃	F
			biciclopropil-2-			ila		
			ila					

R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Br	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Br	Cl	Me	Br	Br
Et	Br	F	Et	Br	Cl	Et	Br	Br
n-Pr	Br	F	n-Pr	Br	Cl	n-Pr	Br	Br
i-Pr	Br	F	i-Pr	Br	Cl	i-Pr	Br	Br
n-Bu	Br	F	n-Bu	Br	Cl	n-Bu	Br	Br

R^2 é Cl, X é I, R^7 é H e Z é N.	R^2 é Cl, X é I, R^7 é H e Z é N	R^2 é Cl, X é I, R^7 é H e Z é N.			
i-Bu	Br F	i-Bu	Br Cl	i-Bu	Br Br
s-Bu	Br F	s-Bu	Br Cl	s-Bu	Br Br
t-Bu	Br F	t-Bu	Br Cl	t-Bu	Br Br
c-Pr	Br F	c-Pr	Br Cl	c-Pr	Br Br
c-PrCH ₂	Br F	c-PrCH ₂	Br Cl	c-PrCH ₂	Br Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br F	1-CH ₃ -c-Pr	Br Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br F	2-CH ₃ -c-Pr	Br Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br F	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br Br
H	Cl F	H	Cl Cl	H	Cl Br
Me	Cl F	Me	Cl Cl	Me	Cl Br
Et	Cl F	Et	Cl Cl	Et	Cl Br
n-Pr	Cl F	n-Pr	Cl Cl	n-Pr	Cl Br
i-Pr	Cl F	i-Pr	Cl Cl	i-Pr	Cl Br
n-Bu	Cl F	n-Bu	Cl Cl	n-Bu	Cl Br
i-Bu	Cl F	i-Bu	Cl Cl	i-Bu	Cl Br
s-Bu	Cl F	s-Bu	Cl Cl	s-Bu	Cl Br
t-Bu	Cl F	t-Bu	Cl Cl	t-Bu	Cl Br
c-Pr	Cl F	c-Pr	Cl Cl	c-Pr	Cl Br
c-PrCH ₂	Cl F	c-PrCH ₂	Cl Cl	c-PrCH ₂	Cl Br
1-CH ₃ -c-Pr	Cl F	1-CH ₃ -c-Pr	Cl Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl F	2-CH ₃ -c-Pr	Cl Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl Br

R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N.			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é H e Z é N.		
1,1'- biciclopropil- 2-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Br
1,1'- biciclopropil- 1-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCF ₂ H	F	H	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCF ₂ H	F	1-CH ₃ -c-Pr		
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Br
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	CF ₃	Br
1,1'- biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCF ₂ H	Cl	H	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCF ₂ H	Br	Me	CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br	t-Bu	CF ₃	Cl
t-Bu	OCH ₂ CF ₃	Br	t-Bu	OCF ₂ H	Br	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'- biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCF ₂ H	Br		CF ₃	Cl
						2-CH ₃ -c-Pr		

R ² é Cl, X é I, R ⁷ é HeZéN.			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é HeZéN			R ² é Cl, X é I, R ⁷ é HeZéN.		
H	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	CF ₃	Cl
t-Bu	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	CF ₃	F

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é		
CH.			CH.			CH.		
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é H e Z é		
CH.			CH.			CH.		
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Cl
2-ila			2-ila					
1,1'-biciclopropil-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl
1-ila				Me				
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-	Cl	Br		Br	Cl		CF ₃	Cl
2-ila			c-PrCH ₂			Me		
1,1'-biciclopropil-	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-				CF ₃	Cl
1-ila			1-ila					
	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-				CF ₃	Cl
H			1-ila					
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.		
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Cl
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Br	c-PrCH ₂	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é H e Z é CH.		
1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
H	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.		
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Cl

R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é H e Z é CH.		
1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Br	c-PrCH ₂	Br	Cl	Me	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	t-Bu	CF ₃	Cl
	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl		CF ₃	Cl
H						Me		
Me	CF ₃	F	t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é CH.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	OCF ₂ H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br

			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é CH.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é H e Z é CH.		
			CH.					
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCF ₂ H	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH ₂ CF	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH ₂ CF	F	t-Bu	Cl	Cl
c-Pr	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF	F	c-Pr	Cl	Cl
c-PrCH ₂	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCH ₂ CF	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl
H	Cl	Br	Et	OCH ₂ CF	Br	Et	CF ₃	Br
Me	Cl	Br	H	Br	Cl	c-Pr	CF ₃	Br
t-Bu	Cl	Br	Me	Br	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
c-Pr	Cl	Br	t-Bu			1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br

$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{Br}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$			$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{Br}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$			$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{Br}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$		
$c\text{-PrCH}_2$	Cl	Br	c-Pr	Br	Cl	H	CF_3	Cl
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Br	$c\text{-PrCH}_2$	Br	Cl	Me	CF_3	Cl
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Br	1,1'- biciclopropil-1- ila	Br	Cl	t-Bu	CF_3	Cl
	CF_3	F	1,1'- biciclopropil-1- ila	Br	Cl		CF_3	Cl
H						Me		
Me	CF_3	F	t-Bu	CF_3	F	2- $\text{CH}_3\text{-c-Pr}$	CF_3	F

$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{I}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$			$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{I}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$			$R^2 \text{ est } \text{Cl}, X \text{ est } \text{I}, R^7 \text{ est } \text{H ou } Z \text{ est } \text{CH}_3$		
$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^5}$	$\underline{R^6}$
H	Br	F	H	OCF_2H	F	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	OCF_2H	F	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	$c\text{-PrCH}_2$	OCF_2H	F	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	OCF_2H	Cl	c-Pr	Br	Br
$c\text{-PrCH}_2$	Br	F	$c\text{-PrCH}_2$	OCF_2H	Cl	$c\text{-PrCH}_2$	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCF_2H	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	F	Me	OCF_2H	Br	1,1'-biciclopropil-1- ila	Br	Br
H	Cl	F	Et	OCF_2H	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	F	Me	OCH_2CF_3	F	Me	Cl	Cl
t-Bu	Cl	F	Et	OCH_2CF_3	F	t-Bu	Cl	Cl
				³				

$R^2 \text{ est } Cl, X \text{ est } I, R^7 \text{ est } H \text{ et } Z \text{ est } CH.$	$R^2 \text{ est } Cl, X \text{ est } I, R^7 \text{ est } H \text{ et } Z \text{ est } CH.$	$R^2 \text{ est } Cl, X \text{ est } I, R^7 \text{ est } H \text{ et } Z \text{ est } CH.$	
c-Pr	Cl F	c-Pr $\begin{matrix} OCH_2CF & F \\ 3 & \end{matrix}$	c-Pr Cl Cl
c-PrCH ₂	Cl F	c-PrCH ₂ $\begin{matrix} OCH_2CF & Cl \\ 3 & \end{matrix}$	c-PrCH ₂ Cl Cl
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl F	1,1'-biciclopropil- $\begin{matrix} OCH_2CF & Cl \\ 3 & \end{matrix}$	1,1'-biciclopropil-2-ila
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl F	Me $\begin{matrix} OCH_2CF & Br \\ 3 & \end{matrix}$	1,1'-biciclopropil-1-ila
H	Cl Br	Et $\begin{matrix} OCH_2CF & Br \\ 3 & \end{matrix}$	Et CF ₃ Br
Me	Cl Br	H Br Cl	c-Pr CF ₃ Br
t-Bu	Cl Br	Me Br Cl	c-PrCH ₂ CF ₃ Br
c-Pr	Cl Br	t-Bu Br Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila
c-PrCH ₂	Cl Br	c-Pr Br Cl	H CF ₃ Cl
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl Br	c-PrCH ₂ Br Cl	Me CF ₃ Cl
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl Br	1,1'-biciclopropil- Br Cl	t-Bu CF ₃ Cl
H	CF ₃ F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Me CF ₃ Cl
Me	CF ₃ F	t-Bu CF ₃ F	2-CH ₃ -c-Pr CF ₃ F

$R^2 \text{ est } Me, X \text{ est } Br, R^7 \text{ est } F \text{ et } Z \text{ est } N.$	$R^2 \text{ est } Me, X \text{ est } Br, R^7 \text{ est } F \text{ et } Z \text{ est } N.$	$R^2 \text{ est } Me, X \text{ est } Br, R^7 \text{ est } F \text{ et } Z \text{ est } N.$			
$\underline{R^3}$ H	$\underline{R^5}$ Br	$\underline{R^6}$ F	$\underline{R^3}$ H	$\underline{R^5}$ Cl	$\underline{R^6}$ Cl

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.		
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1- ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2- ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1- ila	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br

R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.		
Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é F e Z é N.		
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br

R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.		
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br

R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é F e Z é N.		
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2- ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1- ila	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	CF ₃	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	CF ₃	Br
R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é F e Z é N.		
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-	Br	Br
2-ila			1-ila			ila		
1,1'-biciclopropil-	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
1-ila								
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
			1-ila					
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-	Cl	Br
						ila		
1,1'-biciclopropil-	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-	Cl	Br
2-ila						ila		
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-	CF ₃	F
			1-ila			ila		
1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
1-ila								
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
			2-ila					

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é FeZéN.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é FeZéN.			R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é FeZéN.		
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	Me	OCF ₂ H	F	H	Cl	Br
H	Cl	F	Et	OCF ₂ H	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	Me	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br
H	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	F	Me	CF ₃	F
t-Bu	Br	Cl	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	t-Bu	CF ₃	F

R^2 é Cl, X é I, R^7 é F e Z é N.	R^2 é Cl, X é I, R^7 é F e Z é N.	R^2 é Cl, X é I, R^7 é F e Z é N.						
c-Pr	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F
c-PrCH ₂	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	c-Pr	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br

R^2 é Me, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.	R^2 é Me, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.	R^2 é Me, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.						
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl	H	Cl	Br
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br

c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-	Cl	Br
			1-ila			ila		
1,1'-biciclopropil-	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1-	Cl	Br
						ila		
2-ila	H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃ Cl
				Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃ Cl
H	Me	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃ Cl
				c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃ Br
Me	t-Bu	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃ Br
				1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃ Br
t-Bu	H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃ Br
				Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-	CF ₃ Br
CF ₃	Me	CF ₃	F		Br		ila	
			2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-	CF ₃ F	
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr				ila	

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é Cl e Z é	N.	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	1,1'-biciclopropil-	R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é Cl e Z é N.	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
					2-ila				
Me	Br	F	H	Me	Me	Cl	Cl	Br	Br
					t-Bu	Cl	Cl	Br	Br
t-Bu	Br	F	H	Me	t-Bu	Cl	Cl	Br	Br
					c-Pr	Cl	Cl	Br	Br
c-Pr	Br	F	H	Me	c-PrCH ₂	Cl	Cl	Br	Br
					1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	H	Me	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	Br	Br
					2-ila				
1,1'-biciclopropil-	Br	F	H	Me	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	Br	Br
					1-ila				
2-ila	H	Br	F	H	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	Br	Br
					2-ila				
1-ila	H	Br	F	H	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	Br	Br
					1-ila				

R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é Cl, R ⁷ é Cl e Z é N.		
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	CF ₃	F

R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.		
<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br

R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.		
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-	Br	Br
2-ila			2-ila			ila		
1,1'-biciclopropil-	Br	F	1,1'-biciclopropil-	Cl	Cl	H	Cl	Br
1-ila			1-ila					
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-biciclopropil-	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-	Cl	Br
			1-ila			ila		
1,1'-biciclopropil-	Cl	F		OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1-	Cl	Br
2-ila			Me			ila		
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil-	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
2-ila			2-ila					
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	ila		
						1,1'-biciclopropil-1-	CF ₃	F
						ila		

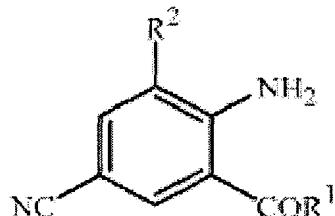
R^2 é Cl, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.			R^2 é Me, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.			R^2 é Me, X é Br, R^7 é Cl e Z é N.		
<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>	<u>R^3</u>	<u>R^5</u>	<u>R^6</u>
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1- ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil- 1-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	Cl	Cl	H	Cl	Br
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-biciclopropil- 1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2- ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1- ila	Cl	Br
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br

R ² é Cl, X é Br, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é Br, R ⁷ é Cl e Z é N.		
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2-ila	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	CF ₃	F
R ² é Cl, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.		
<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁵	<u>R</u> ⁶
H	Br	F	H	Cl	Cl	H	Br	Br
Me	Br	F	Me	Cl	Cl	Me	Br	Br
t-Bu	Br	F	t-Bu	Cl	Cl	t-Bu	Br	Br
c-Pr	Br	F	c-Pr	Cl	Cl	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Cl	Cl	c-PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-ila	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Cl	H	Cl	Br
H	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Cl	Br
Me	Cl	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F	t-Bu	Cl	Br
t-Bu	Cl	F	c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-Pr	Cl	Br
c-Pr	Cl	F	c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	c-PrCH ₂	Cl	Br
c-PrCH ₂	Cl	F	1,1'-biciclopropil-1-ila	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-ila	Cl	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-1-ila	Cl	Br

R ² é Cl, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.			R ² é Me, X é I, R ⁷ é Cl e Z é N.		
H	Br	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CF ₃	Cl
Me	Br	Cl	Me	OCF ₂ H	F	Me	CF ₃	Cl
t-Bu	Br	Cl	Et	OCF ₂ H	F	t-Bu	CF ₃	Cl
c-Pr	Br	Cl	c-Pr	OCF ₂ H	Cl	Me	CF ₃	Br
c-PrCH ₂	Br	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	Et	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil- 2-ila	Br	Cl	1,1'-biciclopropil- 2-ila	OCF ₂ H	F	c-Pr	CF ₃	Br
H	CF ₃	F	Me	OCF ₂ H	Br	c-PrCH ₂	CF ₃	Br
Me	CF ₃	F	Et	OCF ₂ H	Br	1,1'-biciclopropil-2- ila	CF ₃	Br
t-Bu	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1- ila	CF ₃	F

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, da fórmula 1:



1

em que:

R^1 é NHR^3 ou OR^4 ;

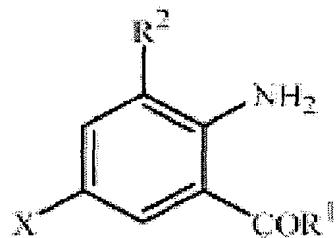
5 R^2 é CH_3 ou Cl ;

R^3 é H, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e

R^4 é H ou alquila C_1-C_4 ;

que compreende colocar-se em contato (1) um composto da

10 Fórmula 2



2

em que X é Br, Cl ou I;

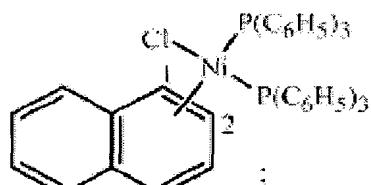
com (2) pelo menos um composto da Fórmula 3



3

15 em que M^1 é um metal alcalino;

e (3) pelo menos um composto da Fórmula 4



4

desde que quando X for Cl, então R² seja metila.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é NHR³.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, em que R³ é CH₃, R² é CH₃, e X é Br ou Cl.

5 4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que M¹ é selecionado do grupo que consiste em sódio e potássio.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que o pelo menos um composto da Fórmula 4 contém pelo menos aproximadamente 80 por cento de cloro-1-naftalenilbis(trifenilfosfino)níquel.

10 6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, em que o pelo menos um composto da Fórmula 4 contém pelo menos aproximadamente 90 por cento de cloro-1-naftalenilbis(trifenilfosfino)níquel.

15 7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que a entrada em contato com o composto da Fórmula 2, o composto ou compostos da Fórmula 3 e o composto ou compostos da Fórmula 4 na presença de um solvente orgânico adequado.

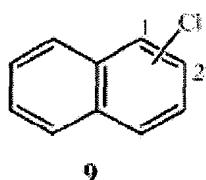
20 8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto da Fórmula 2 e o composto ou compostos da Fórmula 3 entram em contato com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura, sendo então acrescentada à mistura uma pasta do composto ou dos compostos da Fórmula 4 no solvente orgânico adequado.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 7, em que o

solvente orgânico adequado compreende um ou mais solventes selecionados dentre etanol, xilenos, tolueno e N,N'-dimetilformamida.

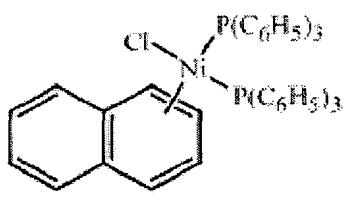
10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, em que o solvente orgânico adequado contém pelo menos 50%em peso de etanol, e M¹ é potássio.

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda a preparação do pelo menos um composto da Fórmula 4 colocando-se uma mistura de (i) pelo menos um composto da Fórmula 9:

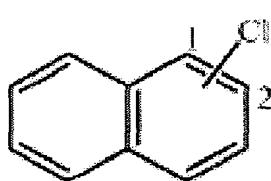


10 e (ii) pelo menos um agente redutor metálico em contato com (iii) diclorobis(trifenilfosfino)níquel.

12. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, da fórmula 4:



que compreende colocar-se uma mistura de (i) pelo menos um composto da Fórmula 9



9

e (ii) pelo menos um agente redutor metálico em contato com (iii) diclorobis(trifenilfosfino)níquel.

13. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 12, em que o pelo menos um composto da Fórmula 9 contém pelo menos aproximadamente 5 80 por cento de 1-cloronaftaleno.

14. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, em que o pelo menos um composto da Fórmula 9 contém pelo menos aproximadamente 90 por cento de 1-cloronaftaleno.

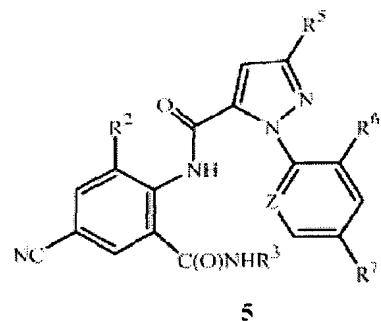
15. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 12, em que o 10 composto ou compostos da Fórmula 9 e o pelo menos um agente redutor metálico são colocados em contato com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura, acrescentando-se então o diclorobis(trifenilfosfino)níquel à mistura.

16. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 15, em que o 15 diclorobis(trifenilfosfino)níquel é acrescentado em forma de uma pasta no solvente orgânico adequado à mistura formada pelo composto ou compostos da Fórmula 9, pelo menos um agente redutor metálico e o solvente orgânico adequado.

17. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, que 20 comprehende ainda um método para a remoção de impurezas de níquel de uma mistura delas com compostos da Fórmula 1 compreendendo a colocação da mistura em contato com oxigênio na presença de uma solução aquosa de cianeto.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 17, em que a 25 solução aquosa de cianeto comprehende cianeto de sódio, cianeto de potássio ou suas misturas.

19. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, da fórmula 5:



em que

R² é CH₃ ou Cl;

R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila, ou metilciclopropila;

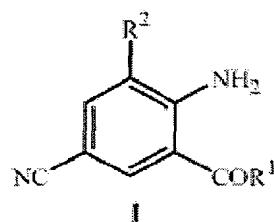
5 Z é CR⁸ ou N;

R⁵ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

R⁶ é F, Cl ou Br;

R⁷ é H, F ou Cl; e

R⁸ é H, F, Cl ou Br; usando-se um composto da Fórmula 1:



10 em que

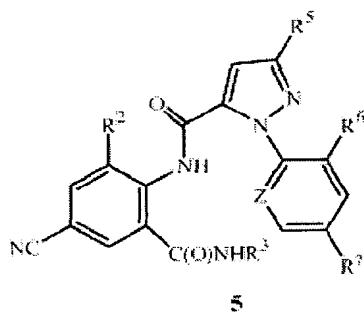
R¹ é NHR³ ou OR⁴; e

R⁴ é H ou alquila C₁-C₄;

em que a preparação do composto da Fórmula 1 se dá pelo método concebido de acordo com a reivindicação 1.

15 20. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 19, em que R² é CH₃, R³ é CH₃, R⁵ é Br, R⁶ é Cl, R⁷ é H, e Z é N.

21. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, da fórmula 5,



em que

R² é CH₃ ou Cl;

R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila,

ciclopropilmetila, ou metilciclopropila;

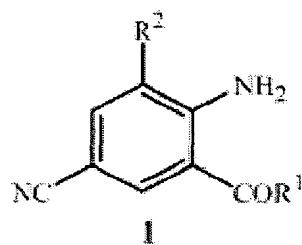
5 Z é CR⁸ ou N;

R⁵ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

R⁶ é F, Cl ou Br;

R⁷ é H, F ou Cl; e

R⁸ é H, F, Cl ou Br; usando-se um composto da Fórmula 1:



10 em que

R¹ é NHR³ ou OR⁴; e

R⁴ é H ou alquila C₁-C₄;

em que se usa como o composto da Fórmula 1 um composto da

Fórmula 1 preparado pelo método concebido de acordo com a reivindicação 1.

15 22. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, em que R² é CH₃, R³ é CH₃, R⁵ é Br, R⁶ é Cl, R⁷ é H, e Z é N.

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

Propõe-se um método para a preparação de um composto da Fórmula 1 compreendendo (1) a colocação de um composto da Fórmula 2, em 5 contato com (2) pelo menos um cianeto de metal alcalino e (3) pelo menos um composto da Fórmula 4; em que R^1 é NHR^3 ou OR^4 ; R^2 é CH_3 ou Cl ; R^3 é H , alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; R^4 é H ou alquila C_1-C_4 ; e X é Br , Cl ou I . Além disso, é também proposto um método para a preparação de um composto da Fórmula 4 10 compreendendo a colocação de uma mistura de (i) pelo menos um composto da Fórmula 9 e (ii) pelo menos um agente redutor metálico em contato com (iii) diclorobis(trifenilfosfino)níquel, e é também proposto um método para a remoção de impurezas de níquel de uma mistura delas com compostos da Fórmula 1 compreendendo colocar-se a mistura em contato com oxigênio na 15 presença de uma solução aquosa de cianeto e é proposto ainda um método para a preparação de um composto da Fórmula 5; em que R^5 , R^6 , R^7 e Z são conforme definido na descrição, usando-se um composto da Fórmula 1, caracterizado pela preparação do composto da Fórmula 1 pelo método descrito acima.