

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 558**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07F 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2017 PCT/EP2017/072363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018 WO18050515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2017 E 17765149 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2022 EP 3512847**

54 Título: **Método para producir compuestos bicíclicos halogenados**

30 Prioridad:

**14.09.2016 EP 16188760**

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

**27.07.2022**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MOSRIN, MARC;  
FISCHER, RÜDIGER;  
HAGER, DOMINIK;  
HOFFMEISTER, LAURA;  
KAUSCH-BUSIES, NINA;  
WILCKE, DAVID y  
WILLOT, MATTHIEU**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 919 558 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Método para producir compuestos bicíclicos halogenados

5 La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar sistemas bicíclicos halogenados de fórmula (II)

Q-Hal (II), que procede de los compuestos Q-H a través de intermedios de fórmula (IIIa) o (IIIb)



10 en los que los elementos estructurales mostrados en las fórmulas Q-H, (II), (IIIa) y (IIIb) tienen las definiciones que se dan a continuación. La invención se relaciona además con sistemas bicíclicos halogenados y productos intermedios de este tipo.

15 Los sistemas bicíclicos halogenados de fórmula (II) son de gran importancia industrial para la industria farmacéutica y agroquímica y son un producto intermedio importante, entre otros, en la preparación de compuestos que son efectivos como pesticidas, por ejemplo.

20 La literatura divulga que los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar mediante, en un primer paso, la incorporación de metal en presencia de una base de litio muy reactiva, por ejemplo diisopropilamida de litio o n-butillitio y reacción posterior con una fuente de haluro, por ejemplo hexacloroetano o N-yodosuccinimida (como se describe en el Journal of Organic Chemistry 2014, 79, 2203-2212 y Tetrahedron Letters 2012, 53, 1036-1041). Asimismo, se sabe que los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de compuestos de hidroxilo bicíclicos con tricloruro de fósforo (como se describe en el documento WO 2013/180193). Sin embargo, los métodos de síntesis química que se han descrito en la técnica anterior hasta la fecha para tales sistemas bicíclicos halogenados hacen uso con mucha frecuencia de métodos que no son económicamente implementables desde un punto de vista industrial y/o tienen otras desventajas.

25 Las desventajas son los bajos rendimientos químicos, particularmente en el caso de los sistemas bicíclicos altamente sustituidos, el rendimiento a temperaturas muy bajas para las incorporaciones de metal (aproximadamente -80 ° C) y la generalmente difícil regio y quimioselectividad de la halogenación. Además, la introducción de átomos de bromo o más particularmente de átomos de yodo en dichos compuestos de hidroxilo bicíclicos es generalmente problemática o incluso no ha sido posible hasta la fecha. Por lo tanto, la preparación -si es posible- es muy costosa e inadecuada para procesos comerciales a escala industrial. Además, los compuestos correspondientes apenas están disponibles comercialmente. Esto es especialmente cierto de 7-metil-7H-imidazo[4,5-c]piridina, 3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina y 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

35 Respecto a las desventajas descritas anteriormente, existe una necesidad urgente de un proceso simplificado, industrialmente y económicamente realizable para preparar sistemas bicíclicos halogenados, especialmente sistemas bicíclicos halogenados de la fórmula (II). Los sistemas bicíclicos halogenados obtenibles mediante este proceso buscado deben obtenerse preferiblemente con buen rendimiento, alta pureza y de una manera económica.

Se ha encontrado que, sorprendentemente, se pueden preparar los sistemas bicíclicos halogenados de la fórmula (II) ventajosamente en un proceso usando una base de organozinc.

40 En consecuencia, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (II)



en la cual (configuración 1)

Q es un elemento estructural



R<sup>2</sup> es halógeno o –O-pivaloilo y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por radicales 1, 2, 3 o 4 R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e i-propilo,

5 para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o la fórmula (IIIb)



en la que Q y R<sup>2</sup> cada uno tiene las definiciones dadas arriba,

10 y este compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) se hace reaccionar en un segundo paso del proceso b) con un compuesto de la estructura X-Hal en la que X es halógeno y Hal tiene la definición antes mencionada para dar el compuesto de la fórmula (II).

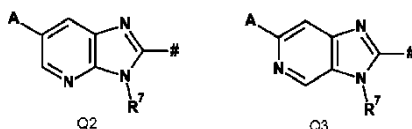
El compuesto X-Hal, como se desprende de las definiciones de X y Hal, es un compuesto interhalógeno, preferiblemente halógeno elemental.

15 Preferiblemente, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> representan no más de cinco átomos de nitrógeno en general y, además, preferiblemente, no más de cuatro átomos de nitrógeno en general.

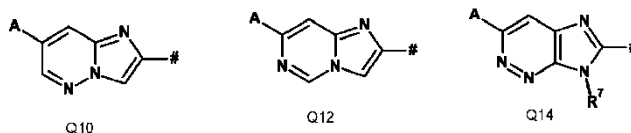
Las definiciones preferidas y particularmente preferidas de los radicales Q, X, Hal y R<sup>2</sup> incluidos en las fórmulas QH, (II), (IIIa) y (IIIb) mencionadas anteriormente del proceso de la invención se explican a continuación, con una descripción más específica de la base organozinc más abajo, y así se especifican las configuraciones preferidas de la base en ese punto.

20 (Configuración 2)

Q es preferiblemente un elemento estructural del grupo de Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14



25



30 R<sup>7</sup> es preferiblemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfínilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

A es preferiblemente flúor, cloro, bromo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfínilo o trifluorometilsulfonilo,

35 Hal y X tienen la misma definición y son preferiblemente flúor, cloro, yodo o bromo, y

R<sup>2</sup> es preferiblemente halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo.

(Configuración 3)

Q es más preferiblemente un elemento estructural del grupo de Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14,

R<sup>7</sup> es más preferiblemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 A es más preferiblemente trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonylo,

Hal y X tienen la misma definición y son más preferiblemente yodo o bromo, y

R<sup>2</sup> es más preferiblemente cloro,

(Configuración 4)

10 Q es más preferiblemente el elemento estructural Q2, Q3, Q12 o Q14,

R<sup>7</sup> es lo más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, especialmente metilo,

A es lo más preferiblemente trifluorometilo,

Hal y X tienen la misma definición y son lo más preferiblemente yodo o bromo, y

R<sup>2</sup> es lo más preferiblemente cloro.

15 Las definiciones y explicaciones de radicales dadas anteriormente se aplican tanto a los productos finales e intermedios como a los materiales de partida de una manera correspondiente. Estas definiciones de radicales pueden combinarse entre sí según se desee, es decir, incluyendo combinaciones entre los respectivos intervalos de preferencia.

20 De acuerdo con la invención, se da preferencia a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como preferidas.

Se da preferencia particular de acuerdo con la invención a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como más preferidas.

De acuerdo con la invención, se da una preferencia muy particular a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como las más preferidas.

25 En una realización preferida adicional de la invención, Q es Q2 y R<sup>7</sup>, A, Hal, X y R<sup>2</sup> tienen las definiciones dadas en la configuración 1 o las dadas en la configuración 2 o las dadas en la configuración 3 o las dadas en la configuración 4 (configuración 6).

30 En una realización preferida adicional de la invención, Q es Q3 y R<sup>7</sup>, A, Hal, X y R<sup>2</sup> tienen las definiciones dadas en la configuración 1 o las dadas en la configuración 2 o las dadas en la configuración 3 o las dadas en la configuración 4 (configuración 7).

En una realización preferida adicional de la invención, Q es Q10 y R<sup>7</sup>, A, Hal, X y R<sup>2</sup> tienen las definiciones dadas en la configuración 1 o las dadas en la configuración 2 o las dadas en la configuración 3 o las dadas en la configuración 4 (configuración 14).

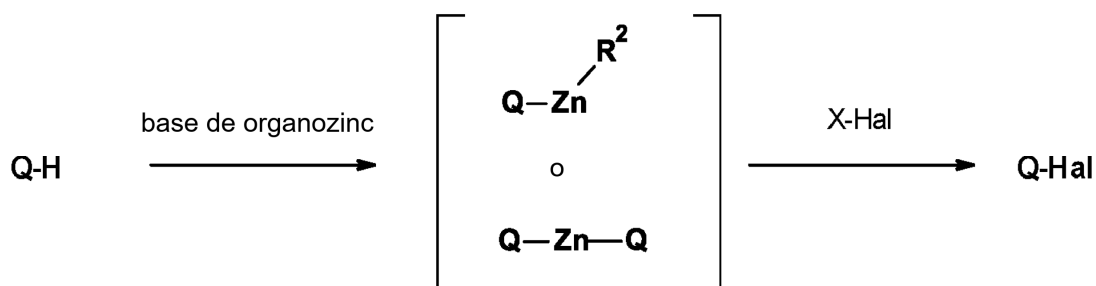
35 En una realización preferida adicional de la invención, Q es Q12 y R<sup>7</sup>, A, Hal, X y R<sup>2</sup> tienen las definiciones dadas en la configuración 1 o las dadas en la configuración 2 o las dadas en la configuración 3 o las dadas en la configuración 4 (configuración 16).

En una realización preferida adicional de la invención, Q es Q14 y R<sup>7</sup>, A, Hal, X y R<sup>2</sup> tienen las definiciones dadas en la configuración 1 o las dadas en la configuración 2 o las dadas en la configuración 3 o las dadas en la configuración 4 (configuración 18).

40 Ventajosamente, los sistemas bicíclicos halogenados de la fórmula (II) pueden prepararse mediante el proceso de acuerdo con la invención con buenos rendimientos y en alta pureza. Una gran ventaja del proceso de acuerdo con la invención es su regioselectividad y las condiciones de reacción comparativamente suaves en las que se puede llevar a cabo, esencialmente como un resultado de su rendimiento a temperaturas claramente más altas en comparación con -80°C. La posibilidad de ser capaz de introducir halógenos a temperaturas claramente más altas también es muy atractiva, y los procesos de acuerdo con la invención, incluso a tales temperaturas más altas, toleran grupos funcionales como el trifluorometilo u otros grupos que halan electrones que activan las posiciones orto sin dañar la regioselectividad existente. Además, debido a la muy buena tolerancia del grupo funcional a los reactivos de zinc, las bases de zinc son muy atractivas. En general, así es posible preparar compuestos de fórmula (II) en poco tiempo y con muy buenos rendimientos.

El proceso de acuerdo con la invención se puede dilucidar mediante el siguiente esquema (I):

Esquema (I)



5

En este esquema, Q, X, Hal y R<sup>2</sup> y, dentro de las definiciones respectivas, cualquier otro elemento estructural presente cada uno tiene las definiciones dadas arriba. Los compuestos mostrados entre paréntesis son el producto intermedio (fórmula IIIa o fórmula IIIb), que se hacen reaccionar adicionalmente con un compuesto X-Hal para dar el compuesto de fórmula (II). Por consiguiente, el proceso de acuerdo con la invención se puede dividir en los dos pasos a) y b) del proceso, siendo el paso a) la conversión del compuesto QH en el producto intermedio respectivo y siendo el paso b) la conversión adicional del producto intermedio al compuesto de la fórmula (II).

10

Definiciones generales

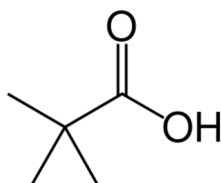
En el contexto de la presente invención, el término halógeno (Hal), a menos que se defina de otro modo, abarca aquellos elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

15

El término "haluros" en relación con la presente invención describe compuestos entre halógenos y elementos de otros grupos de la Tabla Periódica, que pueden dar lugar a sales de haluros (compuestos iónicos (sales) que consisten en aniones y cationes debido a la gran diferencia en electronegatividad entre los elementos involucrados y se mantienen unidos por interacciones electrostáticas) o haluros covalentes (compuestos covalentes donde la diferencia en la electronegatividad no es tan grande como en los compuestos iónicos mencionados anteriormente, pero los enlaces tienen polaridad de carga), dependiendo de la naturaleza del enlace químico. Se da preferencia particular de acuerdo con la invención a las sales de haluro.

20

El término "pivaloilo" en el contexto de la presente invención describe el radical desprotonado de ácido pivalico (X) que tiene la fórmula empírica (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H.



(X)

25

"O-pivaloilo" significa correspondientemente que el enlace del radical pivaloilo es a través del átomo de oxígeno desprotonado del grupo ácido.

30

En el contexto de la presente invención, a menos que se defina de manera diferente en otra parte, el término "alquilo", ya sea por sí solo o en combinación con otros términos, por ejemplo haloalquilo, se entiende que indica un radical de un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 12 átomos de carbono y puede ser ramificado o no ramificado. Ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, tert-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Entre estos radicales alquilo, se da particular preferencia a los radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Se da especial preferencia a los radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35

De acuerdo con la invención, a menos que se defina de manera diferente en otro lugar, se entiende que el término

5 "alqueno", ya sea solo o en combinación con otros términos, indica un radical alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, por ejemplo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y 1,4-hexadienilo. Entre estos, se da preferencia a los radicales alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y en particular se prefiere a los radicales alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

10 De acuerdo con la invención, a menos que se defina de manera diferente en otro lugar, se entiende que el término "alquino", ya sea por sí solo o en combinación con otros términos, indica un radical alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo y propargilo. Entre estos, se da preferencia a los radicales alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y en particular preferencia a los radicales alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. El radical alquino también puede contener al menos un doble enlace.

De acuerdo con la invención, a menos que se defina de manera diferente en otra parte, se entiende que el término "cicloalquilo", ya sea por sí solo o en combinación con otros términos, indica un radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo cicloheptilo y ciclooctilo. Entre estos, se da preferencia a los radicales cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

15 El término "alcoxi", ya sea solo o en combinación con otros términos, por ejemplo haloalcoxi, se entiende en el presente caso que indica un radical O-alquilo, donde el término "alquilo" es como se define anteriormente.

20 Los radicales sustituidos con halógeno, por ejemplo haloalquilo, son mono- o polihalogenados, hasta el número máximo de posibles sustituyentes. En el caso de la polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se defina de manera diferente, aquí el halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo. Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-Hal) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

A menos que se indique lo contrario, los radicales opcionalmente sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de las polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

25 Se conoce la síntesis de los compuestos Q-H como reactivos de un proceso de acuerdo con la invención en principio por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos QH con Q = Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>14</sub> o Q<sub>15</sub> pueden obtenerse a partir de los correspondientes derivados de piridindiamina por cierre de anillo para dar el compuesto de azol respectivo, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2014/100065 o WO2015/017610, preferiblemente bajo condiciones ácidas. Las síntesis alternativas también son posibles, pero son más complejas y, como resultado generalmente menos ventajosas económicamente.

30 La conversión de los compuestos Q-H en compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb) en el primer paso del proceso (paso a) se efectúa en presencia de una base de organozinc de la estructura (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)-Zn-R<sup>2</sup> o (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-Zn, en la cual (configuración B-1)

R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente (Configuración 1) (y es por lo tanto halógeno o -O-pivaloilo),

35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, donde cada uno de estos grupos puede ser sustituido opcionalmente por radicales 1, 2, 3 o 4 R<sup>5</sup> y

R<sup>5</sup> es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

Es preferible que (configuración B-2)

R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente como preferido (Configuración 2) (y es por lo tanto halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo),

40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, donde cada uno de estos grupos puede ser sustituido opcionalmente por radicales 1, 2, 3 o 4 R<sup>5</sup> y

R<sup>5</sup> es seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

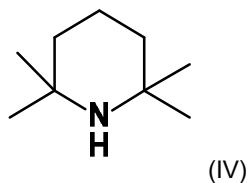
Es particularmente preferible que (configuración B-3)

45 R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente como más preferido (configuración 3) o como lo más preferido (configuración 4) (y es por lo tanto cloro) y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- sustituido por 4 grupos metilo.

Las definiciones de radicales dadas anteriormente pueden combinarse entre sí según se desee, es decir, incluyendo combinaciones entre los respectivos intervalos de preferencia.

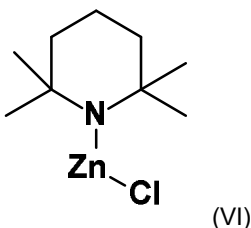
50 En una configuración muy particularmente preferida de la base de acuerdo la invención, el elemento estructural (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) es tetrametilpiperidina (TMP) de fórmula (IV).



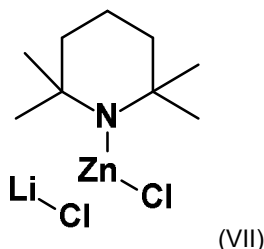
- 5 Las bases de organozinc más preferidas de acuerdo con la invención se caracterizan en consecuencia porque el zinc está unido a TMP, especialmente en la forma de haluro de zinc y más preferiblemente en la forma de cloruro de zinc. Las bases de este tipo tienen la siguiente estructura de la fórmula (V) (configuración B-4)



- 10 en la que x es el número 1 o 2. Entre estos, se da preferencia a su vez a las bases con x = 1 (configuración B-5) de fórmula (VI):



- 15 En una realización preferida adicional del proceso de acuerdo con la invención, la base de organozinc está presente junto con haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Esto es especialmente cierto de las bases de las fórmulas (V) y (VI). Los haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos particularmente preferidos de esta clase son el cloruro de litio y cloruro de magnesio, dando una preferencia muy particular al cloruro de litio. Las bases de organozinc que se prefieren muy particularmente de acuerdo con la invención son  $\text{TMP ZnCl}\cdot\text{LiCl}$  o  $(\text{TMP})_2 \text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$  (configuración B-6). El más preferido es  $\text{TMP ZnCl}\cdot\text{LiCl}$  (VII; configuración B-7).
- 20



- 25 Las combinaciones específicas de compuestos de las fórmulas Q-H, (II) y (IIIa) o (IIIb) con bases de acuerdo con la invención se citan en la tabla 1 a continuación, pudiéndose emplear estas en un proceso de acuerdo con la invención. Dado que, en algunas configuraciones, el elemento estructural  $\text{R}^2$  está presente tanto en la base de acuerdo con la invención como en el compuesto de la fórmula (IIIa), la definición más estrecha se aplica a  $\text{R}^2$  en cada caso.

Tabla 1:

## ES 2 919 558 T3

Número	Compuestos de las fórmulas Q-H, (II) y (IIIa) o (IIIb)	Base de acuerdo con
1	Configuración 1	Configuración B-1
2	Configuración 1	Configuración B-2
3	Configuración 1	Configuración B-3
4	Configuración 1	Configuración B-4
5	Configuración 1	Configuración B-5
6	Configuración 1	Configuración B-6
7	Configuración 1	Configuración B-7
8	Configuración 2	Configuración B-1
9	Configuración 2	Configuración B-2
10	Configuración 2	Configuración B-3
11	Configuración 2	Configuración B-4
12	Configuración 2	Configuración B-5
13	Configuración 2	Configuración B-6
14	Configuración 2	Configuración B-7
15	Configuración 3	Configuración B-1
16	Configuración 3	Configuración B-2
17	Configuración 3	Configuración B-3
18	Configuración 3	Configuración B-4
19	Configuración 3	Configuración B-5
20	Configuración 3	Configuración B-6
21	Configuración 3	Configuración B-7
22	Configuración 4	Configuración B-1
23	Configuración 4	Configuración B-2
24	Configuración 4	Configuración B-3
25	Configuración 4	Configuración B-4
26	Configuración 4	Configuración B-5
27	Configuración 4	Configuración B-6
28	Configuración 4	Configuración B-7
36	Configuración 6	Configuración B-1
37	Configuración 6	Configuración B-2
38	Configuración 6	Configuración B-3
39	Configuración 6	Configuración B-4
40	Configuración 6	Configuración B-5

## ES 2 919 558 T3

Número	Compuestos de las fórmulas Q-H, (II) y (IIIa) o (IIIb)	Base de acuerdo con
41	Configuración 6	Configuración B-6
42	Configuración 6	Configuración B-7
43	Configuración 7	Configuración B-1
44	Configuración 7	Configuración B-2
45	Configuración 7	Configuración B-3
46	Configuración 7	Configuración B-4
47	Configuración 7	Configuración B-5
48	Configuración 7	Configuración B-6
49	Configuración 7	Configuración B-7
92	Configuración 14	Configuración B-1
93	Configuración 14	Configuración B-2
94	Configuración 14	Configuración B-3
95	Configuración 14	Configuración B-4
96	Configuración 14	Configuración B-5
97	Configuración 14	Configuración B-6
98	Configuración 14	Configuración B-7
106	Configuración 16	Configuración B-1
107	Configuración 16	Configuración B-2
108	Configuración 16	Configuración B-3
109	Configuración 16	Configuración B-4
110	Configuración 16	Configuración B-5
111	Configuración 16	Configuración B-6
112	Configuración 16	Configuración B-7
120	Configuración 18	Configuración B-1
121	Configuración 18	Configuración B-2
122	Configuración 18	Configuración B-3
123	Configuración 18	Configuración B-4
124	Configuración 18	Configuración B-5
125	Configuración 18	Configuración B-6
126	Configuración 18	Configuración B-7

5 Preferiblemente, la base de organozinc se usa en el proceso de acuerdo con la invención en una cantidad total de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2 equivalentes, aún más preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes y más preferiblemente de 1,0 a 1,2 equivalentes, con base en un compuesto Q-H. Una ventaja del proceso de acuerdo con la invención a este respecto es que la base organometálica se puede usar en cantidades virtualmente estequiométricas.

Dependiendo de si el elemento estructural (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) está presente una o dos veces en la base organozinc utilizada, los compuestos intermedios de fórmula (IIIa) o de la fórmula (IIIb) se forman en el paso a) del proceso.

5 La conversión de los compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb) en compuestos de la fórmula (II) en el segundo paso del proceso (paso b)) se efectúa en la presencia de un compuesto X-Hal en el que X y Hal cada uno tiene las definiciones dadas arriba.

Dado que tanto X como Hal son halógenos, el compuesto es un compuesto interhalógeno. X y Hal no necesariamente tienen que ser el mismo halógeno. Por ejemplo, X puede ser yodo o bromo y Hal puede ser cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, el compuesto X-Hal, sin embargo, es halógeno elemental, especialmente F<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> o I<sub>2</sub>. Se da preferencia particular a I<sub>2</sub> o Br<sub>2</sub>, preferencia muy particular a I<sub>2</sub>.

10 Preferiblemente, el compuesto X-Hal se usa en el proceso de acuerdo con la invención en una cantidad total de 0,5 a 10,0 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 5 equivalentes, aún más preferiblemente de 1 a 2,5 equivalentes y más preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes, con base en el compuesto Q-H.

15 La conversión inventiva de los compuestos Q-H en compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb) y adicionalmente en compuestos de fórmula (II) se efectúa preferiblemente en la presencia de un solvente orgánico en cada caso. Los solventes útiles en principio incluyen todos los solventes orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción empleadas y en los que los compuestos que se van a convertir tienen una solubilidad adecuada. Los solventes adecuados incluyen especialmente: tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dietil eter, diglima, metil tert-butil eter (MTBE), tert-amil metil eter (TAME), 2-metil-THF, tolueno, xilenos, mesitileno, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butil-2-pirrolidona (NBP); N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU), halohidrocarburos e hidrocarburos aromáticos, especialmente clorohidrocarburos tal como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, especialmente 1,2-diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; 4-metoxibenceno, compuesto alifáticos fluorados y aromáticos, tal como triclorotrifluoroetano, benzotrifluoruro y 4-clorobenzotrifluoruro. También es posible utilizar mezclas de solventes, preferiblemente mezclas de los solventes mencionados anteriormente, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dietil eter, diglima, metil tert-butil eter (MTBE), tert-amil metil eter (TAME), 2-metil-THF, tolueno, xilenos, mesitileno, dimetilformamida (DMF).

Los solventes preferidos son THF, N,N-dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, diglima, metil tert-butil éter (MTBE), tert-amil metil eter (TAME), 2-metil-THF, tolueno y 4- metoxibenceno.

30 Los solventes particularmente preferidos son THF y N,N-dimetilformamida (DMF), dando preferencia muy particular a THF.

El solvente también puede desgasificarse (libre de oxígeno).

35 Se da preferencia al uso del mismo solvente para ambos pasos del proceso a) y b). Sin embargo, también son posibles Configuraciones Alternativas de la invención en las que se utilizan diferentes solventes para los pasos de proceso a) y b), en cuyo caso los solventes se seleccionan igualmente de manera preferible entre los solventes mencionados anteriormente, y son aplicables los solventes respectivos especificados como preferidos, más preferidos y los más preferidos a los respectivos pasos a) o b) del proceso.

40 La conversión en el paso a) del proceso se realiza generalmente a una temperatura entre 0°C y 80°C y con preferencia creciente entre 10°C y 70°C, entre 15°C y 60°C, entre 20°C y 50°C, entre 20°C y 40°C, y lo más preferiblemente entre 20°C y 35°C, por ejemplo a temperatura ambiente o 25°C.

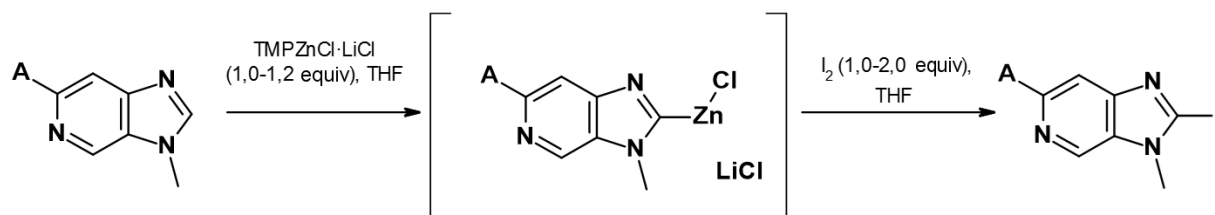
45 La conversión en el paso b) del proceso se realiza generalmente a una temperatura entre 0°C y 40°C y con preferencia creciente entre 0°C y 35°C, entre 0°C y 30°C, y lo más preferiblemente entre 0°C y 25°C, por ejemplo a temperatura ambiente o 25°C. Es particularmente ventajoso cuando las reacciones con bromo elemental (X y Hal son cada uno bromo) se efectúan a 0°C y las reacciones con yodo elemental (X y Hal son cada uno yodo) a temperatura ambiente o 25°C.

La reacción se realiza típicamente a presión estándar, pero también puede realizarse a presión elevada o reducida.

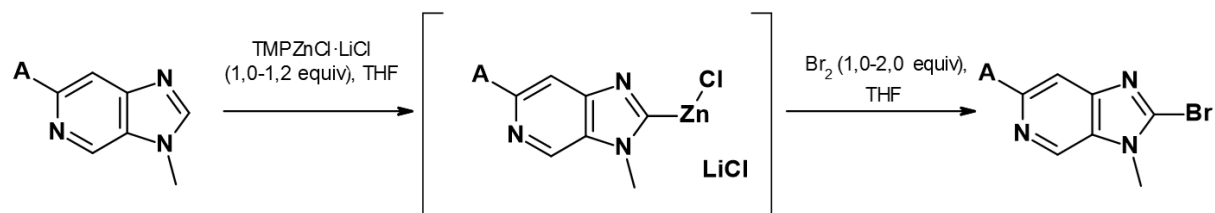
50 Los compuestos deseados de la fórmula (II) se pueden aislar, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso en la presencia de soluciones saturadas de cloruro de amonio o tiosulfato de sodio y/o cromatografía posterior. Dichos procesos son conocidos por los expertos en la técnica y también incluyen la cristalización a partir de un solvente orgánico o mezcla de solventes.

Dos ejemplos de realizaciones particularmente preferidas del proceso de acuerdo con la invención se pueden aclarar con referencia a los siguientes esquemas (IIa) y (IIb):

Esquema IIa:



Esquema IIb:



5

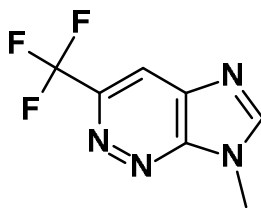
El esquema IIa y el esquema IIb difieren simplemente en que la reacción en el paso b) del proceso se efectúa con yodo elemental (IIa) o con bromo elemental (IIb). En ambos esquemas, A en cada caso tiene las definiciones dadas anteriormente. El compuesto mostrado entre paréntesis representa el producto intermedio correspondiente de la fórmula IIIa que se convierte adicionalmente en el producto, un compuesto de la fórmula (II). Ambas reacciones tienen lugar en THF como solvente. "equiv" denota la cantidad de equivalentes de TMPZnCl·LiCl o compuesto X-Hal utilizado, es decir, yodo elemental o bromo elemental aquí.

10

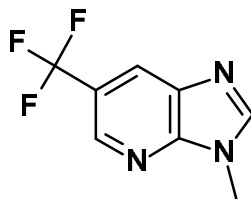
Se describen además compuestos de la estructura Q-H seleccionados de los siguientes compuestos:

Q-H-1:

15

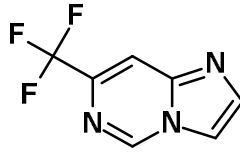


Q-H-2:



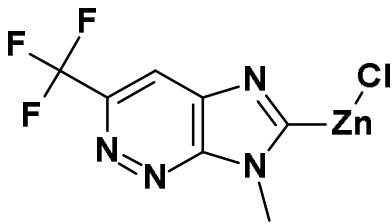
20

Q-H-3:

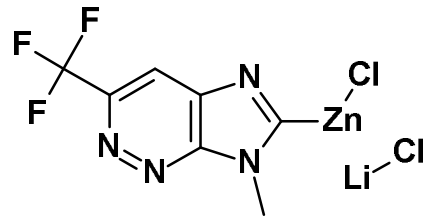


Se describen además compuestos de la fórmula (IIIa) seleccionados de los siguientes compuestos:

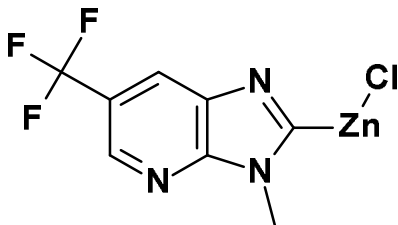
IIIa-1:



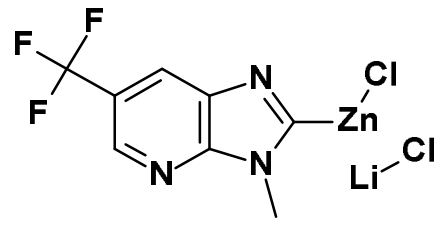
IIIa-1':



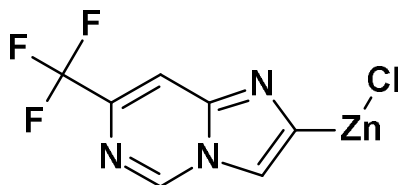
IIIa-2:



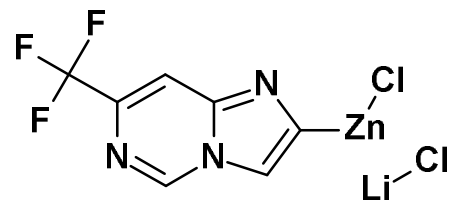
IIIa-2':



IIIa-3:



IIIa-3':



5

La presente invención proporciona además compuestos de la fórmula (II).



10 en la que (configuración Q-Hal-1-1)

Q es un elemento estructural del grupo Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14

R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

A es trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCHF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, y

15

Hal es yodo o bromo.

(Configuración Q-Hal-4-1)

Q es lo más preferiblemente el elemento estructural Q2, Q3, Q12 o Q14,

R<sup>7</sup> es lo más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, especialmente metilo,

20

A es lo más preferiblemente trifluorometilo, y

Hal es lo más preferiblemente yodo o bromo.

Las definiciones de radicales dadas anteriormente pueden combinarse entre sí según se desee, es decir, incluyendo combinaciones entre los respectivos intervalos de preferencia.

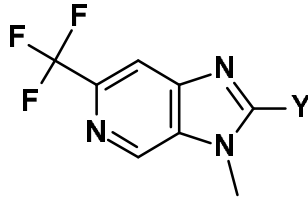
5 De acuerdo con la invención, se da preferencia a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como preferidas.

Se da preferencia particular de acuerdo con la invención a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como más preferidas.

De acuerdo con la invención, se da una preferencia muy particular a aquellos compuestos en los que existe una combinación de las definiciones enumeradas anteriormente como las más preferidas.

10 Ejemplos de tales compuestos particularmente preferidos son:

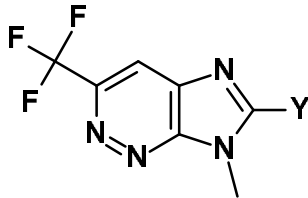
II-1:



con Y = I o Br

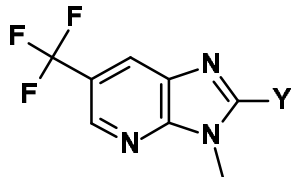
15

II-2:



con Y = I o Br

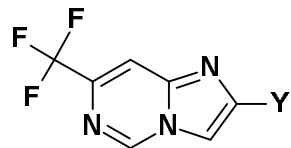
II-3:



con Y = I o Br

20

II-4:



con Y = I o Br

La presente invención se explica en detalle mediante los ejemplos que siguen, aunque los ejemplos no deben

interpretarse de tal manera que restrinjan la invención.

### Ejemplo 1

#### Síntesis de 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (reactivo)

- 5 Se calentó N3-Metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (500 mg, 2,6 mmol), disuelto en ácido fórmico (4 ml, 106 mmol), con microondas a 150°C durante 1 hora. Después del tratamiento habitual mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (acetato de etilo/ciclohexano), se obtuvo 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (480 mg, 91%) como un sólido blanco. HPLC-MS: logP = 1,09; Masa (m/z+1): 202,0; 1HNMR (D6-DMSO): δ 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

### Ejemplo 2

#### Síntesis de 2-yodo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina:

- 15 A 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (201 mg, 1,0 mmol), disuelto en THF (0,8 ml), se añadió TMPZnCl·LiCl (1,35 M en THF, 0,82 ml, 1,1 mmol) a 25°C bajo argón; esta solución de reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió bromo (224 mg, 1,4 mmol) a 0°C y la solución se agitó durante 20 min más. Después de la elaboración habitual por adición de soluciones saturadas de cloruro de amonio y tiosulfato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 2-bromo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (269 mg, 96%) como un sólido amarillo. HPLC-MS: logP = 1,71; Masa (m/z+1): 281,0; 1HNMR (D6-DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

### Ejemplo 3

#### Síntesis de 2-bromo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina:

- 25 A 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (201 mg, 1,0 mmol), disuelto en THF (0,8 ml), se añadió TMPZnCl·LiCl (1,35 M en THF, 0,82 ml, 1,1 mmol) a 25°C bajo argón; esta solución de reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió bromo (224 mg, 1,4 mmol) a 0°C y la solución se agitó durante 20 min más. Después de la elaboración habitual por adición de soluciones saturadas de cloruro de amonio y tiosulfato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 2-bromo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (269 mg, 96%) como un sólido amarillo. HPLC-MS: logP = 1,71; Masa (m/z+1): 281,0; 1HNMR (D6-DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

### Ejemplo 4

#### Síntesis de 7-metil-3-(trifluorometil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (reactivo)

- 35 Se calentó N3-Metil-6-(trifluorometil)piridazina-3,4-diamina (1,0 g, 5,2 mmol), disuelto en ácido fórmico (5 ml, 132 mmol), con microondas a 150°C durante 1 hora. Después de la elaboración habitual por adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 7-metil-3-(trifluorometil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (758 mg, 73%) como un sólido blanco. HPLC-MS: logP = 0,91; Masa (m/z+1): 203,1; 1HNMR (D6-DMSO): δ 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 4,08 (s, 3H).

### Ejemplo 5

#### Síntesis de 6-yodo-7-metil-3-(trifluorometil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina:

- 45 A 7-metil-3-(trifluorometil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (203 mg, 1,0 mmol), disuelto en THF (0,8 ml), se añadió TMPZnCl·LiCl (1,35 M en THF, 0,82 ml, 1,1 mmol) a 25°C bajo argón; esta solución de reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió yodo (508 mg en 4 ml of THF) a 25°C y la solución se agitó durante 20 min más. Después de la elaboración habitual por adición de soluciones saturada de cloruro de amonio y tiosulfato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 6-yodo-7-metil-3-(trifluorometil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (230 mg, 70%) como un sólido amarillo. HPLC-MS: logP = 1,66; Masa (m/z+1): 329,0; 1HNMR (D6-DMSO): δ 8,53 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

**Ejemplo 6**Síntesis de 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (reactivo):

5 Se calentó N2-Metil-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (500 mg, 2,61 mmol), disuelto en ácido fórmico (4 ml, 106 mmol), con microondas a 150°C durante 1 hora. Después de la elaboración habitual por adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (385 mg, 74%) como un sólido blanco. HPLC-MS: logP = 1,44; Masa (m/z+1): 202,1; <sup>1</sup>HNMR (D6-DMSO): δ 8,77 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

**10 Ejemplo 7**Síntesis de 2-yodo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina:

15 A 3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100 mg, 0,49 mmol), disuelto en THF (0,4 ml), se añadió TMPZnCl·LiCl (1,35 M en THF, 0,41 ml, 0,54 mmol) a 25°C bajo argón; esta solución de reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió yodo (252 mg en 1 ml de THF) a 25°C y la solución se agitó durante 20 min más.  
20 Después de la elaboración habitual por adición de soluciones saturadas de cloruro de amonio y tiosulfato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un vacío de bomba de membrana. Después de la purificación por cromatografía de columna (etil acetato/ciclohexano), se obtuvo 2-yodo-3-metil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (111 mg, 69%) como un sólido amarillo. HPLC-MS: logP = 2,29; Masa (m/z+1): 328,0; <sup>1</sup>HNMR (D6-DMSO): δ 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

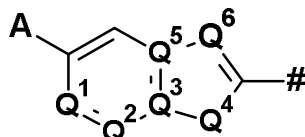
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (II)



5 en la que

Q es un elemento estructural

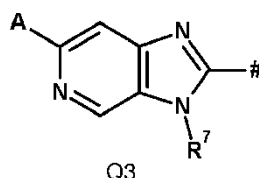
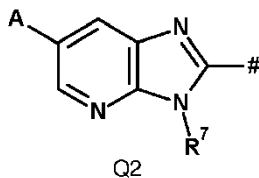


10 donde el símbolo # indica el enlace con Hal y

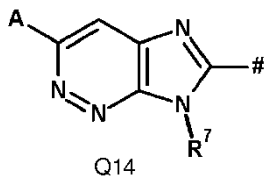
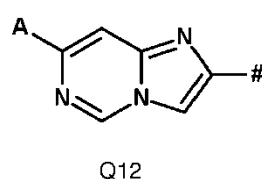
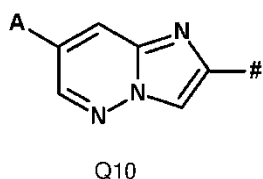
- Q<sup>1</sup> es N o CR<sup>6</sup>,
- Q<sup>2</sup> es N o CR<sup>6</sup>,
- Q<sup>3</sup> es N o C,
- Q<sup>4</sup> es O, S, N o NR<sup>7</sup>,
- Q<sup>5</sup> es N o C,
- Q<sup>6</sup> es N o CH,

15

y donde Q es un elemento estructural del grupo Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14,



20



25

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30

R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinox(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

5 A es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), haloalqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxiimino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
10 alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o di-alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

Hal es halógeno,

**caracterizado porque**, en un primer paso a) del proceso, un compuesto Q-H en el que Q es como se definió anteriormente

15 se reacciona con una base de organozinc de la estructura (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)-Zn-R<sup>2</sup> o (NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-Zn en la que R<sup>2</sup> es halógeno o -O-pivaloilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, donde cada uno de estos grupos puede ser sustituido opcionalmente por radicales 1, 2, 3 o 4 R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo e i-propilo,  
20 para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o la fórmula (IIIb)



25 en las que Q y R<sup>2</sup> cada uno tiene las definiciones dadas arriba, y este compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) se hace reaccionar en un segundo paso b) del proceso con un compuesto de la estructura X-Hal en la que X es halógeno y Hal tiene la definición antes mencionada para dar el compuesto de fórmula (II).

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

30 Q es un elemento estructural del grupo de Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14, R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
35 A es flúor, cloro, bromo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCHF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,  
Hal y X tienen la misma definición y son flúor, cloro, yodo o bromo, y R<sup>2</sup> es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo.

3. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

40 Q es un elemento estructural del grupo de Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14, R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
A es trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCHF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,  
45 Hal y X tienen la misma definición y son yodo o bromo, y R<sup>2</sup> es cloro.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

50 Q es el elemento estructural Q2, Q3, Q12 o Q14,  
R<sup>7</sup> es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, especialmente metilo,  
A es trifluorometilo,  
Hal y X tienen la misma definición y son yodo o bromo, y

R<sup>2</sup> es cloro.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- sustituido por 4 grupos metilo.

5 6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la base de organozinc es un compuesto de la fórmula (V)



en la que x es el número 1 o 2.

10 7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la base de organozinc está presente junto con un haluro de metal alcalino o haluro de metal alcalinotérreo, preferiblemente cloruro de litio o cloruro de magnesio.

8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la base de organozinc se usa en una cantidad total de 0,5 a 5 equivalentes, con base en el compuesto Q-H.

15 9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** el compuesto X-Hal es un halógeno elemental, especialmente F<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> o I<sub>2</sub>.

10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** el compuesto X-Hal se usa en una cantidad total de 0,5 a 10,0 equivalentes, con base en el compuesto Q-H.

20 11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** se lleva a cabo en presencia de un solvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dietil eter, diglima, metil tert-butil eter (MTBE), tert-amil metil eter (TAME), 2-metil-THF, tolueno, xilenos, mesitileno, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), N-etil-2-pirrolidona (NEP), N-butyl-2-pirrolidona (NBP); N,N'-dimetilpropilurea (DMPU), halohidrocarburo, hidrocarburo aromático, clorohidrocarburo, tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetrachloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; 4-metoxibenceno, compuestos alifáticos fluorados, compuestos aromáticos fluorados, triclorotrifluoroetano, benzotrifluoruro y 4-clorobenzotrifluoruro, o una mezcla de al menos dos de estos solventes entre sí.

30 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** el solvente es THF o N,N-dimetilformamida (DMF).

13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el paso a) del proceso se realiza a una temperatura entre 0°C y 80°C.

14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** el paso b) del proceso se realiza a una temperatura entre 0°C y 40°C.

35 15. Compuesto de la fórmula (II)



en la que

40 Q es un elemento estructural del grupo Q2, Q3, Q10, Q12 o Q14 de acuerdo con la reivindicación 1, R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), A es trifluorometilo, fluoroetilo (CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, CHFCH<sub>3</sub>), difluoroetilo (CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>), trifluoroetilo, (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>), tetrafluoroetilo (CHFCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>), pentafluoroetilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, y

45 Hal es yodo o bromo.