



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

(11) PI 0906098-7 B1

(22) Data do Depósito: 04/03/2009

(45) Data de Concessão: 06/02/2018



(54) Título: MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07C 253/14; C07D 231/16; C07C 255/58

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2008 US 61/068,297

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

(72) Inventor(es): DONALD J. DUMAS

“MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a um método de preparação de ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos 3-substituídos e seus derivados.

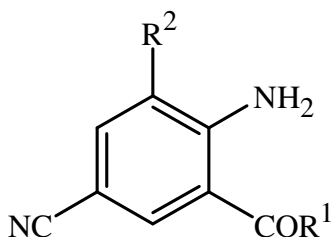
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Foi descrita a preparação de certos ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos e sua utilidade como intermediários para preparar diamidas cianoantranílicas inseticidas correspondentes (vide, por exemplo, Esquema 9 do pedido PCT publicado como WO 2004/067528; Esquema 9 e Exemplo 2, Etapa A, do pedido PCT publicado como WO 2006/068669; e Esquema 15 e Exemplo 6, Etapa B, do pedido PCT publicado como WO 2006/062978).

[003] Entretanto, permanece a necessidade de métodos novos ou melhorados apropriados para o fornecimento rápido e econômico de ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos e seus derivados.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[004] A presente invenção refere-se a um método de preparação de um composto de Fórmula 1:

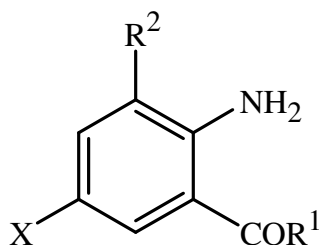


1

em que:

- R¹ é NHR³ ou OR⁴;
- R² é CH₃ ou Cl;
- R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e
- R⁴ é H ou alquila C₁-C₄;

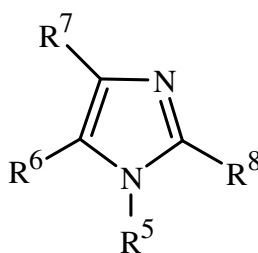
que compreende colocar em contato (1) um composto de Fórmula 2:



2

em que X é Br ou Cl;

com (2) um reagente de cianeto metálico, (3) um reagente de sal de cobre (I), (4) um reagente de sal de iodeto e (5) pelo menos um composto de Fórmula 3:



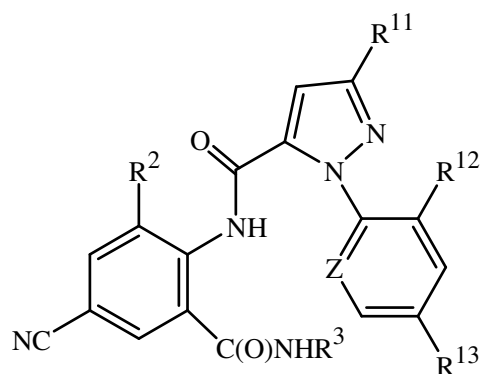
3

em que:

- R⁵ é H, fenila ou benzila; ou alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída com NR⁹R¹⁰;
- cada R⁶, R⁷ e R⁸ é independentemente H, alquila C₁-C₁₂, fenila ou benzila; ou
- R⁶ e R⁷ são tomados em conjunto como -CH=CH-CH=CH-; e
- R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH- opcionalmente substituído por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir da alquila C₁-C₁₂;

desde que, quando X é Cl, R² é metila.

[005] A presente invenção também fornece um método de preparação de um composto de Fórmula 4:



4

em que:

- R^2 é CH_3 ou Cl ;
- R^3 é H , alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e
- Z é CR^{14} ou N ;
- R^{11} é Cl , Br , CF_3 , OCF_2H ou OCH_2CF_3 ;
- R^{12} é F , Cl ou Br ;
- R^{13} é H , F ou Cl ; e
- R^{14} é H , F , Cl ou Br ;

utilizando um composto de Fórmula 1. O método é caracterizado por (a) preparação do composto de Fórmula 1 a partir do composto de Fórmula 2 pelo método descrito acima; (Reivindicação 17) ou (b) utilização como dito composto de Fórmula 1, um composto de Fórmula 1 preparado pelo método descrito acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[006] Da forma utilizada no presente, as expressões “compreende”, “que compreende”, “inclui”, “que inclui”, “contém”, “que contém” ou qualquer outra de suas variações destinam-se a cobrir uma inclusão não exclusiva. Composição, processo, método, artigo ou aparelho que compreende uma lista de elementos, por exemplo, não se limita necessariamente apenas àqueles elementos, mas pode incluir outros elementos não relacionados

expressamente ou inerentes a essa composição, processo, método, artigo ou aparelho. Além disso, a menos que indicado expressamente em contrário, “ou” indica ou inclusivo e não ou exclusivo. Uma condição A ou B, por exemplo, é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou ausente), A é falso (ou ausente) e B é verdadeiro (ou presente) e ambos, A e B, são verdadeiros (ou presentes).

[007] Além disso, os artigos indefinidos “um” e “uma” antes de um elemento ou componente de acordo com a presente invenção destinam-se a ser não restritivos com relação ao número de casos (ou seja, ocorrências) do elemento ou componente. “Um” ou “uma” deverão ser lidos, portanto, como incluindo um ou pelo menos um e a forma da palavra no singular do elemento ou componente também inclui o plural, a menos que o número obviamente destine-se a ser singular.

[008] Da forma utilizada no presente, as definições a seguir deverão ser aplicadas a menos que indicado em contrário. A expressão “opcionalmente substituído” é utilizada de forma intercambiável com a expressão “substituído ou não substituído” ou com a expressão “(não) substituído”. A menos que indicado em contrário, quando mais de um substituinte estiver presente sobre um grupo, cada substituição é independente da outra. Além disso, um grupo indicado como sendo opcionalmente substituído por um substituinte é substituído por 0 ou uma instância do dito substituinte, a menos que seja indicado um limite superior.

[009] Em alguns casos no presente, as razões são mencionadas como números isolados, que são relativos ao número 1; uma razão de 4, por exemplo, indica 4: 1.

[0010] Da forma utilizada no presente, a expressão “equivalente em cianeto” e expressões relacionadas, tais como “razão equivalente em cianeto”, com referência a um composto que compreende um ou mais grupos

de cianeto, indica o número de íons de cianeto (CN^-) por mol do composto que contém cianeto. Particularmente, "equivalente(s) em cianeto" indica o número de moles de íon de cianeto que podem ser fornecidos por um mol do composto que contém cianeto (ou seja, fonte de cianeto) para conversão de um composto de Fórmula 2 em um composto de Fórmula 1 conforme o método do presente. Um reagente de hexacianoferrato (II), por exemplo, contém seis moles de íons de cianeto por mol de hexacianoferrato (II); caso a razão equivalente em cianeto entre um reagente hexacianoferrato (II) e outro reagente (tal como composto de Fórmula 2), portanto, é de 1:1, a razão molar seria de 0,167:1. Além disso, o método conforme a presente invenção envolve o uso de reagente (2) (ou seja, um reagente de cianeto metálico), que pode compreender um ou mais compostos que contêm cianeto (tais como um ou mais cianetos metálicos). Em casos em que o reagente (2) compreende mais de um composto que contém cianeto, os "equivalentes em cianeto" fornecidos pelo reagente (2) são a soma do número de equivalentes de cianeto (ou seja, moles de CN^-) fornecidos por cada um dos compostos que contêm cianeto no reagente (2). Para uma reação específica, por exemplo, o reagente (2) poderá consistir de uma combinação de cianeto de sódio (NaCN) e cianeto de cobre (I) (CuCN); a razão equivalente em cianeto com relação a outro reagente (tal como um composto de Fórmula 2) é, portanto, a soma do número de equivalentes de cianeto fornecidos por cianeto de sódio e cianeto de cobre (I) com relação ao número de moles do outro reagente. Como o cianeto de sódio e o cianeto de cobre (I) contêm um mol de íon de cianeto por mol (ou seja, peso da Fórmula) de composto, a razão equivalente em cianeto com relação a outro reagente é também a soma do número de moles de cianeto de sódio e cianeto de cobre (I) com relação ao número de moles do outro reagente.

[0011] Nas indicações acima, o termo "alquila" inclui alquila de cadeia linear ou ramificado, tal como metila, etila, *n*-propila, *i*-propila ou os

diferentes isômeros de butila, pentila ou hexila.

[0012] O termo “ciclopropilciclopropila” indica substituição ciclopropila sobre outro anel ciclopropila. Exemplos de “ciclopropilciclopropila” incluem 1,1'-biciclopropil-1-ila, 1,1'-biciclopropil-2-ila e os diferentes isômeros de *cis* e *trans*-ciclopropilciclopropila tais como (1*R*, 2*S*)-1,1'-biciclopropil-2-ila e (1*R*, 2*R*)-1,1'-biciclopropil-2-ila.

[0013] Da forma utilizada no presente, o termo “ligante” designa uma molécula orgânica que compreende pelo menos um par de elétrons disponíveis para coordenação com um átomo metálico (neste caso, um átomo de cobre). A expressão “ligante bidentado” designa uma molécula orgânica que compreende pelo menos dois pares de elétrons que são disponíveis para coordenação com um átomo metálico (tal como um átomo de cobre).

[0014] Radical com base em carbono indica um componente molecular monovalente que compreende um átomo de carbono que conecta o radical ao restante da estrutura química por meio de uma única ligação. Radicais com base em carbono podem compreender opcionalmente grupos saturados, insaturados e aromáticos, cadeias, anéis e sistemas de anéis e heteroátomos. Embora os radicais com base em carbono não estejam sujeitos a nenhum limite de tamanho específico, no contexto da presente invenção, eles compreendem tipicamente de 1 a 16 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos. Merecem atenção os radicais com base em carbono selecionados a partir de alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₂ e fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila C₁-C₃, halogênio e nitro.

[0015] O método de acordo com a presente invenção envolve o reagente (2) (ou seja, um reagente de cianeto metálico), reagente (3) (ou seja, um reagente de sal de cobre (I)) e o reagente (4) (ou seja, um reagente de sal de iodeto). O reagente (2) é alternativa e equivalentemente descrito como pelo

menos um cianeto metálico, pois um reagente de cianeto metálico contém um ou mais cianetos metálicos. O reagente (3) é alternativa e equivalentemente descrito como pelo menos um sal de cobre (I), pois um reagente de sal de cobre (I) contém um ou mais sais de cobre (I). O reagente (4) é alternativa e equivalentemente descrito como pelo menos um sal de iodeto, pois um reagente de sal de iodeto contém um ou mais sais de iodeto. Além disso, o número de moles de um reagente de cianeto metálico designa o número de moles de cianeto contidos no reagente (conforme descrito acima). O número de moles de um reagente de sal de cobre (I) designa o número de moles de cobre (I) contidos no reagente. O número de moles de um reagente de sal de iodeto designa o número de moles de iodeto contidos no reagente.

[0016] Conforme indicado no presente relatório descritivo, a expressão “ácido carboxílico” indica um composto químico orgânico que compreende pelo menos um grupo funcional ácido carboxílico (ou seja, $-C(O)OH$). A expressão “ácido carboxílico” não inclui o composto de ácido carbônico (ou seja, $HOC(O)OH$). Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico e ácido cítrico. A expressão “ pK_a efetivo” designa o pK_a do grupo funcional ácido carboxílico ou caso o composto contenha mais de um grupo funcional ácido carboxílico, “ pK_a efetivo” designa o pK_a do grupo funcional ácido carboxílico mais ácido. Conforme indicado no presente, o “pH efetivo” de uma mistura ou substância não aquosa, tal como uma mistura de reação, é determinado por meio da mistura de uma parcela da substância ou mistura com cerca de cinco a vinte volumes de água e, em seguida, medição do pH da mistura aquosa resultante (tal como com um medidor de pH). Conforme indicado no presente, uma substância “substancialmente anidra” indica que a substância contém não mais de cerca de 1% em peso de água. O nome químico “anidrido isatoico” é outro nome correspondente ao nome

Chemical Abstracts atual "2*H*-3,1-benzoxazino-2,4 (1*H*)-diona".

[0017] As Realizações da presente invenção incluem:

Realização A1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 1 que compreende colocar em contato o reagente (1) (ou seja, um composto de Fórmula 2) com o reagente (2) (ou seja, um reagente de cianeto metálico), o reagente (3) (ou seja, um reagente de sal de cobre (I)), o reagente (4) (ou seja, um reagente de sal de iodeto) e o reagente (5) (ou seja, pelo menos um composto de Fórmula 3).

Realização A2. Método de acordo com a Realização A1, em que R¹ é NHR³.

Realização A3. Método de acordo com a Realização A1 ou A2, em que R³ é alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Realização A4. Método de acordo com a Realização A3, em que R³ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

Realização A5. Método de acordo com a Realização A4, em que R³ é metila.

Realização A6. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A5, em que R² é metila.

Realização A7. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A6, em que X é Br.

Realização A8. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A7, em que o reagente (1) compreende 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida.

Realização A9. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A8, em que o reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados do grupo que consiste em cianetos de metal alcalino,

hexacianoferratos (II) de metal alcalino e cianeto de cobre (I).

Realização A10. Método de acordo com a Realização A9, em que o reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados a grupo que consiste em cianetos de metal alcalino e hexacianoferratos (II) de metal alcalino.

Realização A11. Método de acordo com a Realização A10, em que o reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados do grupo que consiste em cianeto de sódio, cianeto de potássio, hexacianoferrato (II) de potássio e hexacianoferrato (II) de sódio.

Realização A12. Método de acordo com a Realização A11, em que o reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados do grupo que consiste em cianeto de sódio, cianeto de potássio e hexacianoferrato (II) de potássio.

Realização A13. Método de acordo com a Realização A12, em que o reagente (2) compreende cianeto de sódio ou hexacianoferrato (II) de potássio.

Realização A14. Método de acordo com a Realização A13, em que o reagente (2) compreende cianeto de sódio.

Realização A15. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A14, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1.

Realização A16. Método de acordo com a Realização A15, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1,15.

Realização A17. Método de acordo com a Realização A16, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1,25.

Realização A17a. Método de acordo com a Realização A17, em

que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1,4.

Realização A18. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A17a, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 2,1.

Realização A19. Método de acordo com a Realização A19, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 1,55.

Realização A19a. Método de acordo com a Realização A19, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 1,5.

Realização A20. Método de acordo com a Realização A19a, em que a razão equivalente em cianeto entre o reagente (2) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 1,4.

Realização A21. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A20 em que R⁵ é H; ou alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído por NR⁹R¹⁰.

Realização A22. Método de acordo com a Realização 21, em que R⁵ é H, metila, etila, *n*-propila ou *n*-butila; ou alquila C₁-C₆ substituído por NR⁹R¹⁰.

Realização A23. Método de acordo com a Realização A22, em que R⁵ é metila ou *n*-butila.

Realização A24. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A22, em que R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-.

Realização A25. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A24, em que cada R⁶, R⁷ e R⁸ quando tomados isoladamente (ou seja, R⁶ e R⁷ não são tomados em conjunto) é independentemente H ou

alquila C₁-C₃.

Realização A26. Método de acordo com a Realização A25, em que cada R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados isoladamente é independentemente H ou metila.

Realização A27. Método de acordo com a Realização A26, em que cada R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomado isoladamente é H.

Realização A27a. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A27, em que R⁶, R⁷ e R⁸ são tomados isoladamente.

Realização A28. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A27a, em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-hexil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Realização A28a. Método de acordo com a Realização A28, em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Realização A28b. Método de acordo com a Realização A28a, em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

Realização A29. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A28b, em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-hexil-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-

1*H*-imidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiiil)bis-1*H*-imidazol.

Realização A30. Método de acordo com a Realização A29, em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol e 1,1'-(1,4-butanodiiil)bis-1*H*-imidazol.

Realização A31. Método de acordo qualquer uma das Realizações A28b ou A30, em que o reagente (5) compreende 1-metil-1*H*-imidazol ou 1-butil-1*H*-imidazol.

Realização A32. Método de acordo com a Realização A31, em que o reagente (5) compreende 1-metil-1*H*-imidazol.

Realização A33. Método de acordo com a Realização A31, em que o reagente (5) compreende 1-butil-1*H*-imidazol.

Realização A34. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A33, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) (com base no teor de cobre (I)) é de pelo menos cerca de 1.

Realização A34a. Método de acordo com a Realização A34, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) (com base no teor de cobre (I)) é de pelo menos cerca de 1,5.

Realização A35. Método de acordo com a Realização A34a, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de pelo menos cerca de 2.

Realização A36. Método de acordo com a Realização A35, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de pelo menos cerca de 2,5.

Realização A37. Método de acordo com a Realização A36, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de pelo menos cerca de 3.

Realização A38. Método de acordo com a Realização A37, em

que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de pelo menos cerca de 4.

Realização A39. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A38, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) (com base no teor de cobre (I)) é de não mais do que cerca de 10.

Realização A40. Método de acordo com a Realização A39, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de não mais do que cerca de 6.

Realização A41. Método de acordo com a Realização A40, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de não mais do que cerca de 5,5.

Realização A42. Método de acordo com a Realização A41, em que a razão molar entre o reagente (5) e o reagente (3) é de não mais do que cerca de 5.

Realização A43. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A42, em que a razão molar entre o reagente (3) (com base no teor de cobre (I)) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,01.

Realização A44. Método de acordo com a Realização A43, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,1.

Realização A45. Método de acordo com a Realização A44, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,15.

Realização A45a. Método de acordo com a Realização A45, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,3 quando X for Cl.

Realização A46. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A45a, em que a razão molar entre o reagente (3) (com base

no teor de cobre (I)) e o reagente (1) é de menos de cerca de 1.

Realização A47. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A46, em que a razão molar entre o reagente (3) (com base no teor de cobre (I)) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,99.

Realização A48. Método de acordo com a Realização A47, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,5.

Realização A49. Método de acordo com a Realização A48, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,4.

Realização A50. Método de acordo com a Realização A49, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,3.

Realização A51. Método de acordo com a Realização A50, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,25 quando X for Br.

Realização A52. Método de acordo com a Realização A51, em que a razão molar entre o reagente (3) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,2 quando X for Br.

Realização A53. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A52, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,001.

Realização A54. Método de acordo com a Realização A53, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,05.

Realização A55. Método de acordo com a Realização A54, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,1.

Realização A56. Método de acordo com a Realização A55, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,15.

Realização A57. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A56, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de menos de cerca de 1.

Realização A58. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A57, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,5.

Realização A59. Método de acordo com a Realização A58, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,4.

Realização A60. Método de acordo com a Realização A59, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,3.

Realização A61. Método de acordo com a Realização 60, em que a razão molar entre o reagente (4) e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 0,2.

Realização A62. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A61, em que o reagente (3) e o reagente (4) compreendem iodeto de cobre (I).

Realização A63. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A62, em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato em um solvente orgânico apropriado.

Realização A64. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A63, em que o reagente (1) é colocado em contato com um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e, em seguida, o

reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são adicionados sequencialmente à mistura.

Realização A65. Método de acordo qualquer uma das Realizações A63 e A64, em que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos halogenados e não halogenados.

Realização A66. Método de acordo com a Realização A65, em que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em xilenos, tolueno, clorobenzeno, metoxibenzeno (também conhecido como anisol), 1,2,4-trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno (também conhecido como mesitileno), etilbenzeno, (1-metiletil)benzeno (também conhecido como cumeno), naftalenos substituídos por alquila C₁-C₃ (tais como 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno e 1,3-dimetilnaftaleno), ShellSol A100 (mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₉-C₁₀) e ShellSol A150 (mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₁₀-C₁₁).

Realização A67. Método de acordo com a Realização A66 em que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em xilenos, tolueno, clorobenzeno, anisol, 1,2,4-trimetilbenzeno, mesitileno, 1-metilnaftaleno, ShellSol A100 e ShellSol A150.

Realização A67a. Método de acordo com a Realização A66 em que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em xilenos, tolueno, 1,2,4-trimetilbenzeno, mesitileno e 1-metilnaftaleno.

Realização A68. Método de acordo qualquer uma das Realizações A67 ou A67a em que o solvente orgânico apropriado compreende xilenos, tolueno, 1-metilnaftaleno ou mesitileno.

Realização A69. Método de acordo com a Realização A68 em que o solvente orgânico apropriado compreende xilenos, tolueno ou mesitileno.

Realização A69a. Método de acordo com a Realização A68 em que o solvente orgânico apropriado compreende 1-metilnaftaleno ou mesitileno.

Realização A70. Método de acordo com a Realização A69 em que o solvente orgânico apropriado compreende xilenos.

Realização A71. Método de acordo com a Realização A69 em que o solvente orgânico apropriado compreende tolueno.

Realização A72. Método de acordo qualquer uma das Realizações A69 e A69a em que o solvente orgânico apropriado compreende mesitileno.

Realização A73. Método de acordo qualquer uma das Realizações A63 a A72, em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o peso do reagente (1) é de pelo menos cerca de 2 ml/g.

Realização A74. Método de acordo com a Realização A73 em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o peso do reagente (1) é de pelo menos cerca de 3 ml/g.

Realização A75. Método de acordo com a Realização A74 em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o peso do reagente (1) é de pelo menos cerca de 4 ml/g.

Realização A76. Método de acordo qualquer uma das Realizações A63 a A75, em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o reagente (1) é de não mais do que cerca de 10 ml/g.

Realização A77. Método de acordo com a Realização A76 em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o peso do reagente (1) é de não mais do que cerca de 6 ml/g.

Realização A78. Método de acordo com a Realização A77 em que a razão entre o volume do solvente orgânico apropriado e o peso do

reagente (1) é de não mais do que cerca de 5 ml/g.

Realização A79. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A78, em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato na presença de um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura, a pressão acima da mistura aumenta acima da pressão atmosférica e a temperatura da mistura aumenta acima do ponto de ebulição normal do solvente (ou seja, ponto de ebulição a 100 kPa ou pressão de 14,5 psia).

Realização A80. Método de acordo com a Realização A79 em que o solvente orgânico apropriado compreende xilenos, tolueno ou anisol.

Realização A81a. Método de acordo com a Realização A80 em que o solvente orgânico apropriado compreende xilenos ou tolueno.

Realização A82. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A81a, em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato em um solvente orgânico apropriado sob temperatura de não mais do que cerca de 200 °C.

Realização A83. Método de acordo com a Realização A82 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de não mais do que cerca de 180 °C.

Realização A84. Método de acordo com a Realização A83 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de não mais do que cerca de 170 °C.

Realização A85. Método de acordo com a Realização A84 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de não mais do que cerca de 165 °C.

Realização A86. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A85, em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura do que mais de cerca de 115°C.

Realização A87. Método de acordo com a Realização A86 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de mais do que cerca de 145°C.

Realização A88. Método de acordo com a Realização A87 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de mais de cerca do que 155°C.

Realização A89. Método de acordo com a Realização A88 em que o reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato com um solvente orgânico apropriado sob temperatura de mais do que cerca de 160°C.

Realização A90. Método de acordo com a Realização A1 em que X é Br e o composto de Fórmula 1 é preparado como um sólido, que compreende colocar em contato o reagente (1) com um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e, em seguida, adicionar sequencialmente o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) à mistura, manter a temperatura da mistura entre cerca de 145°C e 180°C por cerca de 5 horas a cerca de 8 horas, resfriar a mistura a cerca de 0°C a 50°C, adicionar água à mistura, opcionalmente adicionar um agente de coordenação de cobre à mistura de reação, opcionalmente agitar por cerca de 1 hora a cerca de 24 horas e, em seguida, recuperar o composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

Realização A91. Método de acordo com a Realização A1 em que

X é Cl e o composto de Fórmula 1 é preparado como um sólido, que compreende colocar em contato o reagente (1) com um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e, em seguida, adicionar sequencialmente o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) à mistura, manter a temperatura da mistura entre cerca de 150°C e 200°C por cerca de 5 horas a cerca de 24 horas, resfriar da mistura a cerca de 0°C a 50°C, adicionar água à mistura, opcionalmente adicionar um agente de coordenação de cobre à mistura de reação, opcionalmente agitar por cerca de 1 hora a cerca de 24 horas e, em seguida, recuperar o composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

Realização B1. Método conforme descrito na Descrição Resumida da Invenção de preparação de um composto de Fórmula 4 utilizando um composto de Fórmula 1 preparado a partir de um composto de Fórmula 2.

Realização B2. Método de acordo com a Realização B1, em que o composto de Fórmula 1 é preparado a partir de um composto de Fórmula 2 por meio do Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A91.

Realização B3. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 ou B2, em que Z é N.

Realização B4. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 ou B2, em que Z é CH.

Realização B5. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 a B4, em que R³ é alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Realização B6. Método de acordo com a Realização B5, em que R³ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

Realização B7. Método de acordo com a Realização B6, em que R³ é metila.

Realização B8. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 a B7, em que R² é metila.

Realização B9. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 a B8, em que R¹¹ é Br.

Realização B10. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 a B9, em que R¹² é Cl.

Realização B11. Método de acordo qualquer uma das Realizações B1 a B10, em que R¹³ é H.

Realização B12. Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A91 ou B1 a B11, em que o composto de Fórmula 1 é 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida.

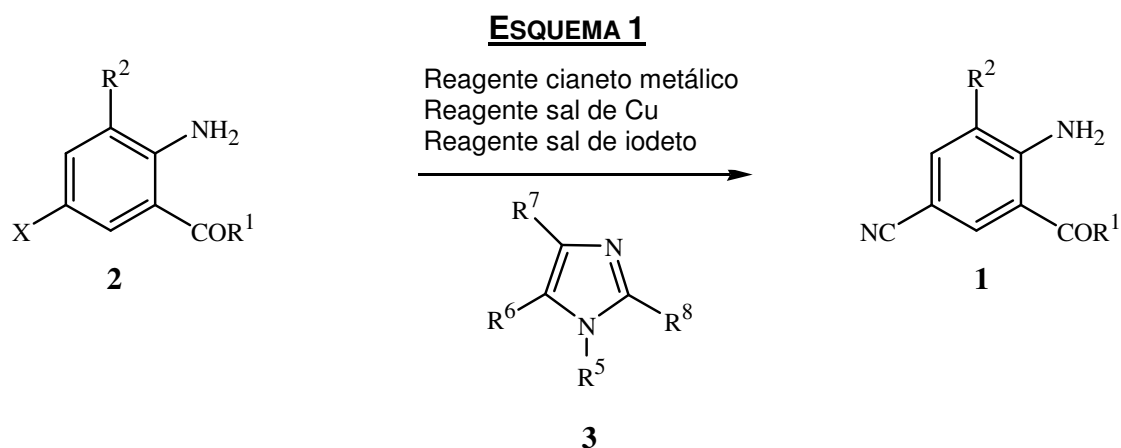
Realização C1. Método conforme descrito na Descrição Resumida da Invenção ou qualquer das Realizações A1 a A91 ou B1 a B12, em que R⁵ é H; ou alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído por NR⁹R¹⁰, a menos que seja especificada uma definição mais específica.

Realização C2. Método conforme descrito na Descrição Resumida da Invenção ou qualquer das Realizações A1 a A91, B1 a B12 ou C1, em que cada R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente H ou alquila C₁-C₁₂, a menos que seja especificada uma definição mais específica.

[0018] As Realizações da presente invenção podem ser combinadas de qualquer maneira. Merece observação que no Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A90 ou B1 a B12 em que X é Br. Também merece observação que no Método de acordo qualquer uma das Realizações A1 a A89 ou B1 a B12 em que X é Cl.

[0019] Nos Esquemas 1 a 8 a seguir, as definições de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, X e Z nos compostos de Fórmulas 1 a 10 são conforme definido acima na Descrição Resumida da Invenção e na descrição das Realizações, a menos que indicado em contrário. As

Fórmulas 1a, 1b e 1c são subconjuntos de Fórmula 1. A Fórmula 2a é um subconjunto de Fórmula 2. Conforme exibido no Esquema 1, em um método conforme a presente invenção, um composto de Fórmula 1 é preparado por meio do contato de um composto de Fórmula 2 com pelo menos um cianeto metálico (ou seja, um reagente de cianeto metálico), pelo menos um sal de cobre (I) (ou seja, um reagente de sal de cobre (I)), pelo menos um sal de iodeto (ou seja, um reagente de sal de iodeto) e pelo menos um composto de Fórmula 3.



[0020] No método do presente, o reagente de cianeto metálico compreende particularmente pelo menos um composto selecionado a partir do grupo que consiste de cianetos de metais alcalinos, hexacianoferratos (II) de metais alcalinos e cianeto de cobre (I). Cianetos de metais alcalinos apropriados incluem compostos de Fórmula M^1CN , em que M^1 é um metal alcalino tal como sódio ou potássio. Hexacianoferratos (II) de metais alcalinos apropriados incluem, por exemplo, hexacianoferrato (II) de potássio e hexacianoferrato (II) de sódio, ambos os quais são disponíveis comercialmente a baixo custo, são não tóxicos, de fácil manipulação e contêm seis íons de cianeto disponíveis para transferência para compostos de Fórmula 2. Os rendimentos mais altos de compostos de Fórmula 1 normalmente são atingidos ao utilizar-se um reagente de cianeto metálico que compreende cianeto de sódio. Tipicamente, a razão equivalente em cianeto entre o reagente de cianeto

metálico e o composto de Fórmula 2 é de cerca de 1 a cerca de 2,1 e, mais tipicamente, cerca de 1,15 a cerca de 1,55. O uso de quantidades maiores do reagente de cianeto metálico pode, entretanto, ser vantajoso para a remoção de cobre durante o isolamento do composto de Fórmula 1. Cianetos de metais alcalinos, tais como cianeto de sódio, são particularmente úteis como agentes de coordenação de cobre que facilitam a remoção de cobre durante o isolamento do composto de Fórmula 1. Ao incluir-se quantidades adicionais de um reagente de cianeto metálico que compreende um cianeto de metal alcalino na mistura de reação para facilitar a remoção posterior de cobre, a razão equivalente de reagente de cianeto metálico com relação ao composto de Fórmula 2 é tipicamente de cerca de 1,4 a cerca de 2,1 ou até mais alta. Ao utilizar-se um cianeto de metal alcalino, pode ser benéfico reduzir o tamanho de partícula do cianeto de metal alcalino por meios padrão, tais como moagem ou trituração, antes da adição do cianeto de metal alcalino à mistura de reação. Tipicamente, um cianeto de metal alcalino que foi moído ou particulado é particularmente vantajoso ao utilizar-se apenas uma quantidade estequiométrica ou levemente maior do cianeto de metal alcalino. Por outro lado, ao utilizar-se um cianeto de metal alcalino em grande excesso, essa quantidade suficiente não apenas para a etapa de cianação, mas também para remoção posterior de cobre da mistura de reação (ou seja, cerca de 1,4 a 2,1 com relação à Fórmula 2), a moagem ou trituração do cianeto de metal alcalino pode fornecer um benefício desprezível em comparação com o uso do cianeto de metal alcalino não moído ou particulado antes da adição à mistura de reação.

[0021] No método do Esquema 1, acredita-se que o reagente sal de cobre (I) aja como fonte de uma substância química que catalisa a conversão de compostos de Fórmula 2 na Fórmula 1. Reagentes de sal de cobre (I) apropriados compreendem um ou mais compostos selecionados do

grupo que consiste em sais de cobre (I), tais como iodeto de cobre (I), brometo de cobre (I), cloreto de cobre (I), cianeto de cobre (I) e triflato de cobre (I) ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$). A razão molar entre o reagente de sal de cobre (I) (com base em Cu(I)) e o composto de Fórmula 2 é de cerca de 0,01 a cerca de 1, tipicamente cerca de 0,01 a cerca de 0,99 e, mais tipicamente, cerca de 0,1 a cerca de 0,4. Quando X for Br, resultados ideais são tipicamente obtidos a partir de razões molares de cerca de 0,1 a cerca de 0,3 entre o reagente sal de cobre (I) e o composto de Fórmula 2. Como os compostos de Fórmula 2 em que X é Cl geralmente são menos reativos que os compostos correspondentes de Fórmula 2 na reação do Esquema 1, são tipicamente utilizadas quantidades maiores de cobre (I) para promover a reação quando X for Cl. Quando X for Cl, portanto, são tipicamente utilizadas razões molares de cerca de 0,3 a cerca de 0,4 entre o reagente sal de cobre (I) e o composto de Fórmula 2.

[0022] Sem restrições a nenhuma teoria específica, acredita-se que, sob as condições do presente método, um derivado de 5-bromo ou cloro de Fórmula 2 é ao menos parcialmente convertido no derivado de 5-iodo correspondente na presença de um sal de iodeto. Os reagentes de sal de iodeto apropriados compreendem um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em amônio quaternário, sais de iodeto de metais alcalinos e alcalino-terrosos tais como iodeto de cobre (I), iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de zinco, iodeto de lítio, iodeto de cálcio, iodeto de tetrabutílamônio e iodeto de tetrametilamônio. A razão molar entre o sal de iodeto e o composto de Fórmula 2 é tipicamente de cerca de 0,001 a cerca de 1, mais tipicamente cerca de 0,05 a cerca de 0,4 e, ainda mais tipicamente, cerca de 0,1 a cerca de 0,4.

[0023] No método do Esquema 1, os rendimentos mais altos de compostos de Fórmula 1 com velocidades de reação ideais são frequentemente obtidos ao utilizar-se iodeto de cobre (I) (CuI) como fonte do

reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto. Ao utilizar-se iodeto de cobre (I) no presente método, a razão molar é tipicamente de cerca de 0,1 a cerca de 0,4 com relação ao composto de Fórmula 2. Em alguns casos, pode ser benéfico utilizar iodeto de cobre (I) em combinação com outro reagente de sal de iodeto, tal como iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de zinco, iodeto de tetrabutilamônio ou iodeto de tetrametilamônio. A utilidade da combinação de iodeto de cobre (I) com outro reagente de sal de iodeto depende das condições de reação específicas e do substrato. Tipicamente, os rendimentos ideais de compostos de Fórmula 1 podem ser obtidos por meio do presente processo simplesmente utilizando iodeto de cobre (I) como a única fonte de reagente de sal de iodeto.

[0024] Os compostos de Fórmula 3 agem como ligantes no método do Esquema 1. Podem ser utilizados os dois ligantes quelantes monodentados que compreendem um anel imidazol opcionalmente substituído e ligantes quelantes bidentados que compreendem dois anéis imidazol opcionalmente substituídos. Descobriu-se que esses ligantes aceleram a velocidade de conversão de compostos de Fórmula 2 na Fórmula 1. Sem restrições a nenhuma teoria específica, acredita-se que esses ligantes facilitem a reação aumentando a solubilidade, reatividade e/ou estabilidade da substância catalítica de cobre (I) ativa por meio da formação de um complexo de ligante de cobre. Os compostos de Fórmula 3 que incluem imidazol e uma ampla variedade de derivados substituídos por imidazol são úteis como ligantes no método do presente. Os ligantes típicos de Fórmula 3 incluem compostos em que R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente H ou alquila C₁-C₄, tais como 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-hexil-1*H*-imidazol e 4-metilimidazol. Também são úteis bis(imidazolil)alcanos (ou seja, em que R⁵ é alquila C₁-C₁₂ substituído por NR⁹R¹⁰), tais como 1,1'-(1,4-butanodil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-

pentanodiil)bis-1*H*-imidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol. No método do Esquema 1, tipicamente, os rendimentos mais altos de compostos de Fórmula 1 e as velocidades de reação mais favoráveis são atingidas com o uso de um ou mais dos ligantes disponíveis comercialmente a seguir: 1-metil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol. A razão molar entre o(s) composto(s) de Fórmula 3 e o reagente de sal de cobre (I) é tipicamente de cerca de 1 a cerca de 10. Como razões molares de mais de 1 podem frequentemente acelerar a reação enquanto razões acima de 6 geralmente oferecem pouco benefício adicional mediante aumento de custo, a razão é preferencialmente de cerca de 1,5 a cerca de 6.

[0025] A reação do Esquema 1 é tipicamente conduzida em um solvente orgânico apropriado. Pode-se utilizar uma série de solventes para formar o solvente apropriado para este método. Tipicamente, o método é conduzido mais satisfatoriamente utilizando solventes nos quais os compostos de Fórmula 2 são, de preferência, completa ou pelo menos substancialmente solúveis e o reagente de cianeto metálico possui baixa solubilidade no volume de solventes utilizados e nas temperaturas de reação. Exemplos de solventes apropriados incluem hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos halogenados e não halogenados tais como xilenos, tolueno, clorobenzeno, metoxibenzeno (também conhecido como anisol), 1,2,4-trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno (também conhecido como mesitileno), etilbenzeno, (1-metiletil)benzeno (também conhecido como cumeno), naftalenos substituídos por alquila C₁-C₃ (tais como 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno e 1,3-dimetilnaftaleno) e misturas de solventes aromáticos que são vendidas, por exemplo, pela Shell Chemical com o nome comercial ShellSol, particularmente ShellSol A100 (mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₉-C₁₀) e ShellSol A150 (mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₁₀-C₁₁), incluindo misturas dos solventes acima. O método é conduzido, de

forma mais satisfatória, utilizando um solvente que permite temperaturas de reação de cerca de 150 °C a 180 °C. Isso pode ser conseguido utilizando-se um solvente com um ponto de ebulição normal (ou seja, ponto de ebulição sob pressão de 100 kPa) dentro ou acima dessa faixa ou por meio de operação sob pressão elevada com um solvente de ebulição mais baixa, tal como xilenos ou tolueno. Os solventes xilenos ou tolueno são solventes úteis, pois altos rendimentos de compostos de Fórmula 1 são tipicamente obtidos utilizando esses solventes, particularmente quando o método do presente for conduzido sob pressão elevada. Ao utilizar-se xilenos como solvente, pode-se utilizar um isômero isolado (ou seja, *o*-xileno, *m*-xileno ou *p*-xileno), mas o uso da mistura isomérica de xilenos é comercialmente preferível, pois fornece resultados igualmente bons sob custo mais baixo. O método também é convenientemente conduzido utilizando um solvente com ponto de ebulição normal na faixa de cerca de 150 °C a 180 °C, tal como 1,3,5-trimetilbenzeno, 1-metilnaftaleno, misturas de solventes aromáticos C₉-C₁₁ ou suas misturas. Particularmente, descobriu-se que o uso de um solvente (ou seja, com um ponto de ebulição normal na faixa de cerca de 150 °C a 180 °C) que compreende 1-metilnaftaleno ou 1,3,5-trimetilbenzeno resulta em altos rendimentos de compostos de Fórmula 1. O volume do solvente orgânico com relação ao peso do composto de Fórmula 2 é tipicamente de cerca de 2 ml/g a cerca de 10 ml/g. Quantidades de solvente de mais de 2 ml/g podem facilitar a agitação da mistura de reação, mas quantidades maiores de solvente podem reduzir a velocidade da reação e aumentar o custo; tipicamente, portanto, o volume de solvente em peso do composto de Fórmula 2 é de cerca de 2 ml/g a cerca de 5 ml/g e, mais tipicamente, cerca de 2 ml/g a 4 ml/g. O solvente pode ser adicionado em várias formas e tempos ao longo da reação, tais como: em uma batelada no início da sequência de reação, parceladamente durante a sequência de reação ou intermitentemente ao longo da adição de um ou mais reagentes. Um ou

mais reagentes podem, por exemplo, ser dispersos, dissolvidos ou parcialmente dissolvidos no solvente orgânico apropriado e adicionados em seguida a uma mistura que compreende os outros reagentes e uma quantidade adicional do solvente orgânico apropriado.

[0026] No método do presente, a ordem de combinação dos reagentes não é fundamental para o resultado da reação. Uma ordem de combinação envolve, por exemplo, a combinação do composto de Fórmula 2 com o solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e adição sequencial em seguida do reagente de cianeto metálico, do reagente sal de cobre (I), do reagente sal de iodeto e do pelo menos um composto de Fórmula 3 à mistura. Alternativamente, em alguns casos, é vantajoso dissolver o pelo menos um composto de Fórmula 3 e o reagente sal de cobre (I) no solvente orgânico apropriado e adicionar essa solução a uma mistura que compreende o composto de Fórmula 2, reagente de cianeto metálico, reagente sal de iodeto e solvente orgânico apropriado. Alternativamente, o pelo menos um composto de Fórmula 3 pode ser dissolvido no solvente orgânico apropriado e adicionado a uma mistura que compreende o composto de Fórmula 2, reagente de cianeto metálico, reagente sal de cobre (I), reagente sal de iodeto e o solvente orgânico apropriado. Para esses modos de adição, tipicamente o solvente orgânico apropriado (ou seja, o composto solvente ou a mistura de compostos solventes) utilizado para dissolver o(s) composto(s) de Fórmula 3 e o reagente sal de cobre (I) é o mesmo solvente orgânico apropriado utilizado para formar a mistura que compreende os componentes de reação. Diversas outras ordens de adição também são úteis para o método do presente.

[0027] O método do Esquema 1 é preferencialmente conduzido em um ambiente livre de oxigênio, embora isso não seja essencial para o resultado bem sucedido da reação. Descobriu-se que é vantajoso reduzir a

presença de oxigênio atmosférico no recipiente de reação antes e durante a adição dos reagentes e manutenção de um ambiente livre de oxigênio no transcurso da reação. Podem ser utilizados métodos padrão de obtenção de um ambiente livre de oxigênio, incluindo, por exemplo, evacuação do recipiente de reação utilizando uma bomba a vácuo e, em seguida, repressurização até a pressão atmosférica com um gás inerte (tal como nitrogênio ou argônio). Este método pode ser repetido por duas ou mais vezes para reduzir adicionalmente o oxigênio presente no recipiente de reação. Alternativamente, o recipiente de reação pode ser purgado com um gás inerte e, em seguida, uma pressão positiva de gás inerte pode ser mantida ao longo de toda a reação.

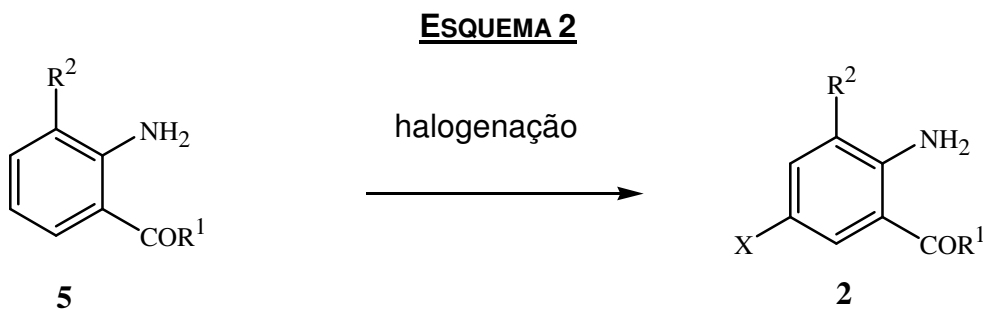
[0028] O método do presente é tipicamente conduzido sob temperaturas de cerca de 115 °C a 200 °C e, mais tipicamente, cerca de 145 °C a 200 °C. Temperaturas de cerca de 150 °C a 180 °C frequentemente atingem o rendimento e a pureza de produto mais altos com as velocidades de reação mais favoráveis; na maior parte dos casos, por exemplo, os compostos de Fórmula 1 são obtidos em rendimentos de 95% ou mais em cerca de 5 horas a cerca de 8 horas.

[0029] O produto de Fórmula 1 pode ser isolado por meio de métodos padrão conhecidos na técnica, que incluem filtragem, extração, evaporação e cristalização. O meio de reação pode ser diluído, por exemplo, com cerca de duas a oito partes em peso de água com relação ao composto de Fórmula 2 para dissolver sais inorgânicos que estão presentes no meio de reação. Como os compostos de Fórmula 1 são tipicamente sólidos à temperatura ambiente e geralmente são escassamente solúveis no solvente de reação, eles são mais facilmente isolados por meio de filtragem, seguida por lavagem com água e, opcionalmente, um solvente orgânico (tal como xilenos, tolueno, 1,3,5-trimetilbenzeno). Caso os compostos de Fórmula 1

sejam solúveis no solvente de reação, eles são mais convenientemente isolados por meio da diluição do meio de reação com água para dissolver sais inorgânicos, separação em seguida da fase orgânica, seguida opcionalmente por lavagem com água, para remover quantidades residuais de sais e/ou cianetos metálicos e remoção em seguida do solvente por meio de destilação ou evaporação sob pressão reduzida. Em alguns casos, pode ser vantajoso adicionar um agente de coordenação de cobre hidrossolúvel para otimizar a remoção de cobre antes do isolamento de compostos de Fórmula 1. Os agentes coordenadores de cobre úteis incluem, por exemplo, 2,2'-tiodietanol, etilenodiamina, *N,N*-dimetiletilenodiamina, *N,N,N,N*-tetrametiletilenodiamina e cianetos de metais alcalinos. São particularmente úteis para a remoção de cobre etilenodiamina e cianetos de metais alcalinos. Caso um cianeto de metal alcalino (tal como cianeto de sódio) seja utilizado no presente método como um agente de coordenação de cobre, tipicamente cerca de 0,3 a cerca de 0,6 moles com relação aos compostos de Fórmula 2 são úteis para a redução da quantidade de cobre residual em compostos de Fórmula 1. Essa quantidade de cianeto de sódio pode ser adicionada quando for agregado o reagente de cianeto metálico (ou seja, durante a reação de cianação conforme discutido acima) ou ao término da reação e antes do isolamento de compostos de Fórmula 1. Para o primeiro modo de adição, o cianeto de metal alcalino é adicionado em forma anidra e, para o segundo, ele é adicionado em forma anidra ou na forma de solução aquosa. Os compostos de Fórmula 1 podem ser adicionalmente purificados por meio de recristalização a partir de um solvente orgânico apropriado. Exemplos de solventes apropriados incluem metanol, etanol, *i*-propanol, *n*-propanol, tolueno, xilenos e clorobenzeno. O método do Esquema 1 é ilustrado nos Exemplos 1 a 21 abaixo. Os Exemplos 3 e 4 ilustram o método do Esquema 1 incluindo o tratamento da mistura de reação com etilenodiamina antes do isolamento do composto de Fórmula 1.

[0030] As características do presente método fornecem um meio eficiente utilizando reagentes de baixo custo para produzir derivados de ácido 2-amino5-cianobenzoico 3-substituídos de Fórmula 1 em altos rendimentos (tipicamente 95% ou mais, com base nos moles do composto de Fórmula 2 utilizado) em cerca de 5 horas a cerca de 8 horas. Merece observação específica o fato de que o método do presente pode ser utilizado para fornecer rendimentos notadamente altos dos compostos de Fórmula 1 com excelente pureza, muito embora esses compostos, bem como os compostos de partida de Fórmula 2, contenham substituintes amino e, em alguns casos, substituintes amino que possam potencialmente participar de reações laterais.

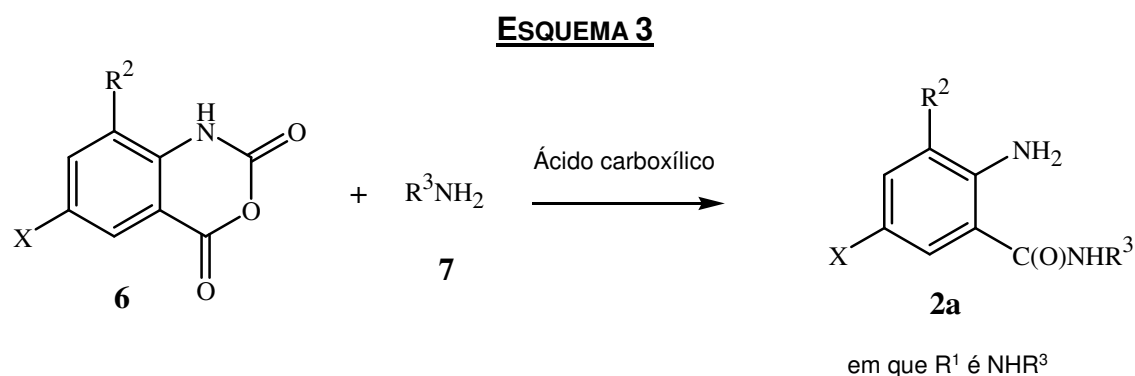
[0031] Os compostos iniciais de Fórmula 2 podem ser elaborados por meio de uma série de métodos conhecidos na técnica. Conforme exibido no Esquema 2, de acordo com um método, os compostos de Fórmula 2 são preparados por meio da halogenação de um composto de Fórmula 5 utilizando uma série de reagentes conhecidos na literatura, incluindo bromo, cloro, cloreto de sulfurila, *N*-clorossuccinimida (NCS), *N*-bromossuccinimida (NBS) e reagentes halogenantes tais como misturas que compreendem peróxido de hidrogênio e haleto de hidrogênio. Para referências importantes que descrevem esses métodos, vide os pedidos PCT publicados como WO 1998/16503 (Esquema 4 e Exemplo 132), WO 2006/068669 (Esquema 11), WO 2003/015519 (Esquema 4 e Exemplo 1, Etapa A) e WO 2006/062978 (Esquema 15; Exemplo 4, Etapa B e Exemplo 5, Etapa B).



[0032] Outro método de preparação de compostos de Fórmula 2

em que X é Br e R¹ é NHR³ envolve a bromatação de compostos de Fórmula 5 por meio de tratamento com um gás que contém bromo, conforme ilustrado por meio do procedimento do Exemplo de Referência 1 (o Exemplo de Referência 1 também é encontrado no pedido PCT publicado como WO 2008/082502).

[0033] Os compostos de Fórmula 2a (Fórmula 2 em que R¹ é NHR³) podem também ser preparados por meio de contato de um anidrido isatoico de Fórmula 6 com uma alquil amina de Fórmula 7 na presença de um ácido carboxílico conforme ilustrado no Esquema 3.



[0034] Como as aminas tais como o composto de Fórmula 7 são bases, na ausência do ácido carboxílico, a mistura dos compostos de Fórmulas 6 e 7 seria básica (ou seja, pH efetivo > 7). O ácido carboxílico age como um tampão para reduzir o pH efetivo da mistura de reação. Uma ampla variedade de ácidos carboxílicos é útil, pois a única necessidade é para pelo menos um grupo ácido carboxílico para proporcionar acidez. Outros grupos funcionais podem estar presentes e mais de um grupo ácido carboxílico pode estar presente sobre a molécula de ácido carboxílico. Tipicamente, o ácido carboxílico possui pK_a efetivo na faixa de cerca de 2 a cerca de 5. Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido maleico, ácido tartárico e ácido cítrico. Por razões de custo, são preferidos ácidos carboxílicos baratos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico e

ácido benzoico. Ácido acético, que é disponível comercialmente a baixo custo na sua forma anidra (conhecido como “ácido acético glacial”), é particularmente preferido.

[0035] A combinação do ácido carboxílico com a amina base de Fórmula 7 forma um sal de amina do ácido carboxílico. Esse sal de amina pode ser realizado antes da adição do composto anidrido isatoico de Fórmula 6 ou o sal de amina pode ser gerado *in situ* por meio de medição da amina de Fórmula 7 em uma mistura do composto de Fórmula 6 e ácido carboxílico. Para qualquer modo de adição, a manutenção do pH efetivo da mistura durante a reação em cerca de 3 a cerca de 7 geralmente é ideal.

[0036] Como o pH efetivo da mistura resulta do efeito de tamponamento do ácido carboxílico em combinação com a amina de Fórmula 7, o pH efetivo pode ser ajustado de acordo com o pK_a efetivo do ácido carboxílico por meio de ajuste da razão molar entre ácido carboxílico e a amina de Fórmula 7. Tipicamente, as quantidades molares entre a amina de Fórmula 7 e ácido carboxílico encontram-se na faixa de cerca de 0,8 a cerca de 3. Mais especificamente, quando o modo de combinação envolver a medição da amina de Fórmula 7 em uma mistura do composto anidrido isatoico de Fórmula 6 e ácido carboxílico, a razão molar entre a amina de Fórmula 7 e ácido carboxílico é de preferencialmente cerca de 0,95 a cerca de 3. Quando o modo de combinação envolver a formação do sal de amina antes da adição do composto de Fórmula 6, a razão molar entre a amina de Fórmula 7 e ácido carboxílico é preferencialmente de cerca de 0,8 a cerca de 1,05; desde que seja utilizada uma razão quase equimolar (tal como cerca de 0,95 a cerca de 1,05) entre a amina de Fórmula 7 e ácido carboxílico, o sal de amina formado desta maneira é tipicamente utilizado em uma razão de cerca de 1,1 a cerca de 5 equivalentes molares com relação ao composto de Fórmula 6. Para

conversões ideais, a razão molar entre a amina de Fórmula 7 e composto anidrido isatoico de Fórmula 6 deverá ser de pelo menos 1,0, embora prefira-se que a razão molar seja de cerca de 1,1 a cerca de 1,5 por motivo de eficiência e economia, independentemente da forma de mistura dos componentes. A quantidade molar da amina de Fórmula 7 com relação ao composto de Fórmula 6 pode ser substancialmente maior que 1,5, particularmente ao utilizar-se uma razão quase equimolar (tal como cerca de 0,95 a cerca de 1,05) entre amina e ácido.

[0037] A pureza e o rendimento de produto mais alto é atingido quando o meio de reação for substancialmente anidro. O meio de reação é, portanto, formado tipicamente com compostos substancialmente anidros das Fórmulas 6 e 7 e ácido carboxílico. Preferencialmente, o meio de reação e os materiais de formação contêm cerca de 5% ou menos, de maior preferência cerca de 1% ou menos e, de preferência superior, cerca de 0,1% em água ou menos (em peso). Caso o ácido carboxílico seja ácido acético, ele se encontra preferencialmente na forma de ácido acético glacial.

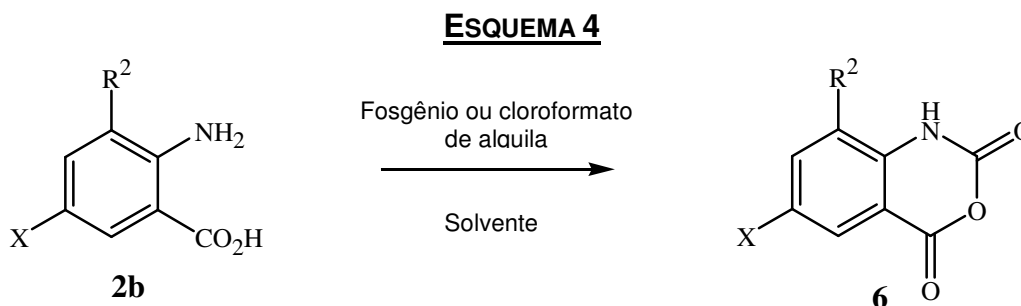
[0038] A reação do Esquema 3 é tipicamente conduzida em uma fase líquida. Em muitos casos, a reação pode ser conduzida sem solvente além dos compostos de Fórmulas 2a, 6 e 7 e do ácido carboxílico. Um procedimento preferido envolve, entretanto, o uso de um solvente que pode suspender e pelo menos dissolver parcialmente os reagentes. Os solventes preferidos são aqueles que não são reativos com os componentes de reação e possuem uma constante dielétrica de cerca de 5 ou mais, tais como alquil nitrilas, ésteres, éteres ou cetonas. Preferencialmente, o solvente deverá ser substancialmente anidro para tornar mais fácil atingir um meio de reação substancialmente anidro. A razão em peso entre o solvente e o composto de Fórmula 6 é tipicamente de cerca de 1 a cerca de 20 e, preferencialmente, cerca de 5 por motivo de eficiência e economia.

[0039] Forma-se dióxido de carbono como subproduto da reação do Esquema 3. A maior parte do dióxido de carbono formado evolui da mistura de reação na forma de gás. A adição do composto de Fórmula 6 ao meio de reação que contém a amina de Fórmula 7 ou a adição da amina de Fórmula 7 ao meio de reação que contém o composto de Fórmula 6 é preferencialmente conduzida nessa velocidade e temperatura para facilitar o controle da evolução de dióxido de carbono. A temperatura do meio de reação é tipicamente de cerca de 5 °C a 75 °C, mais tipicamente cerca de 35 °C a 55 °C.

[0040] O produto de Fórmula 2a pode ser isolado por meio de métodos padrão conhecidos na técnica, que incluem ajuste de pH, extração, evaporação, cristalização e cromatografia. O meio de reação pode ser diluído, por exemplo, com cerca de três a quinze partes em peso de água com relação ao composto inicial de Fórmula 6, o pH pode ser opcionalmente ajustado com ácido ou base para otimizar a remoção de impurezas ácidas ou básicas, a fase de água pode ser opcionalmente separada e a maior parte do solvente orgânico pode ser removida por meio de destilação ou evaporação sob pressão reduzida. Como os compostos de Fórmula 2a são tipicamente sólidos cristalinos à temperatura ambiente, eles geralmente são isolados mais facilmente por meio de filtração, opcionalmente seguida por lavagem com água e depois secagem.

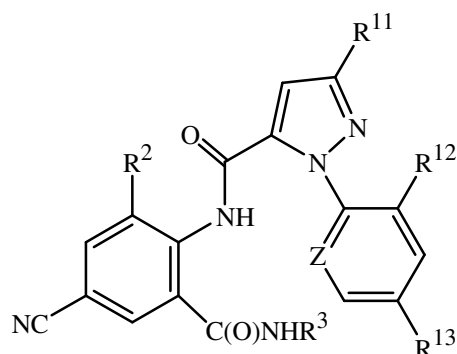
[0041] Conforme exibido no Esquema 4, anidridos isatoicos de Fórmula 6 podem ser preparados a partir de ácidos antranílicos de Fórmula 2b (Fórmula 2 em que R^1 é OR^4 e R^4 é H, que pode ser preparado por meio do método de acordo com o Esquema 2) por meio de uma reação de ciclização que envolve o tratamento dos ácidos antranílicos com fosgênio ou um equivalente em fosgênio, tal como trifosgênio ou cloroformato de alquila (por exemplo, cloroformato de metila) em um solvente apropriado tal como tolueno ou tetrahidrofuran. O método é descrito no pedido PCT publicado

como WO 2006/068669, incluindo um exemplo específico relevante do Esquema 4. Vide também Coppola, *Synthesis* 1980, 505 e Fabis *et al*, *Tetrahedron* 1998, 10789.



[0042] Os compostos de Fórmula 3 são disponíveis comercialmente e a literatura sintética descreve muitos métodos gerais de formação de imidazóis; vide, por exemplo, Grimmett, *Science of Synthesis* 2002, 12, 325-528, e referências ali mencionadas. Bis(imidazolil)alcanos de Fórmula 3, tais como 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol e similares podem ser preparados por meio da reação do di-haloalcano correspondente (por exemplo, 1,4-dibromobutano, 1,5-dibromopentano, 1,6-dibromohexano) com dois equivalentes de um imidazol opcionalmente substituído na presença de uma base, conforme os procedimentos gerais descritos por Diez-Barra *et al*, *Heterocycles* 1992, 34 (7), 1365-1373, Torres *et al*, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1988, 25 (3), 771-782, Sato *et al*, *Heterocycles* 2003, 60 (4), 779-784 e Luo *et al*, *Heterocycles* 1995, 41 (7), 1421-1424.

[0043] Em outro aspecto da presente invenção, compostos de Fórmula 1 preparados por meio do método do Esquema 1 são úteis como intermediários para a preparação de compostos de Fórmula 4. Os compostos de Fórmula 4 são úteis como inseticidas, conforme descrito, por exemplo, nos pedidos PCT publicados como WO 2003/015518 e WO 2006/055922.



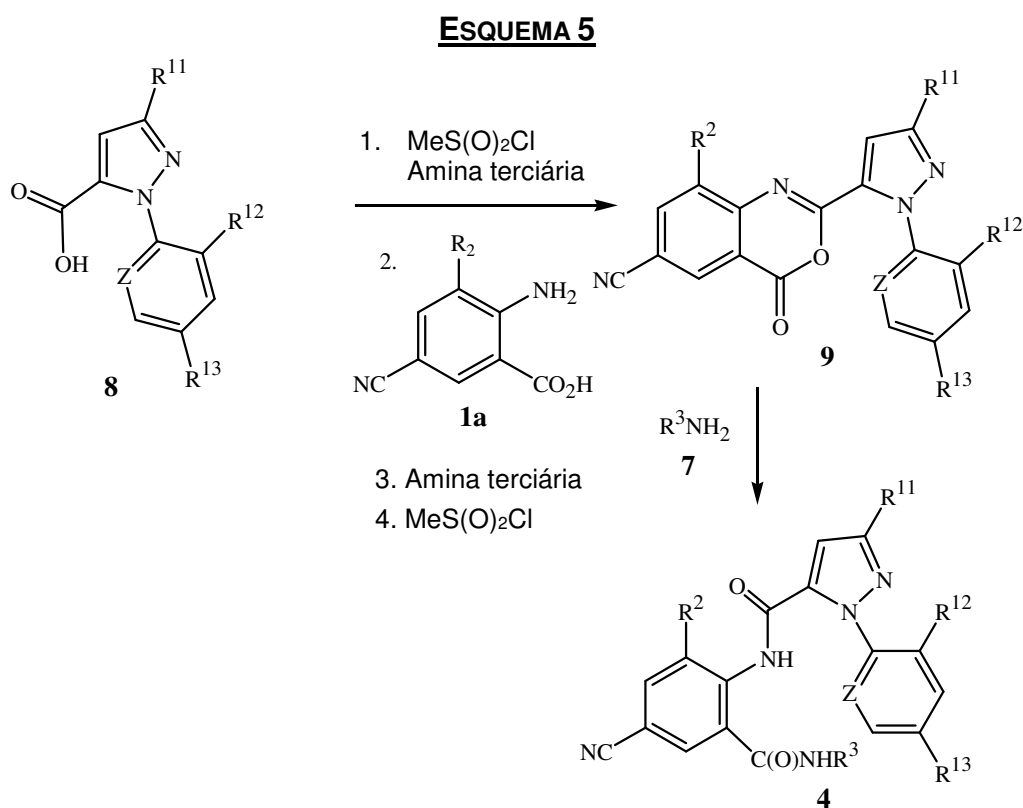
4

em que:

- R^2 é CH_3 ou Cl ;
- R^3 é H , alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;
- Z é CR^{14} ou N ;
- R^{11} é Cl , Br , CF_3 , OCF_2H ou OCH_2CF_3 ;
- R^{12} é F , Cl ou Br ;
- R^{13} é H , F ou Cl ; e
- R^{14} é H , F , Cl ou Br ;

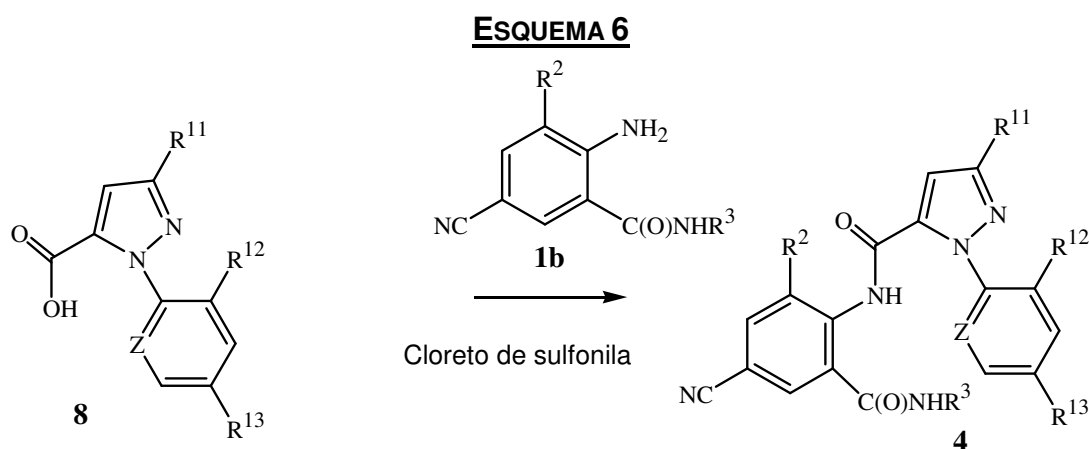
[0044] É possível uma série de métodos de preparação de um composto de Fórmula 4 a partir de um composto de Fórmula 1. Conforme descrito no Esquema 5, um desses métodos envolve o acoplamento de um composto de Fórmula 1a (Fórmula 1 em que R^1 é OR^4 e R^4 é H) com um ácido pirazolo-5-carboxílico de Fórmula 8, resultando em uma cianobenzoxazinona de Fórmula 9. Reação subsequente da cianobenzoxazinona com uma amina de Fórmula 7 fornece um composto de Fórmula 4. As condições da primeira etapa envolvem a adição sequencial do cloreto de metanossulfonila na presença de uma amina terciária tal como trietilamina ou piridina em um pirazol de Fórmula 8, seguida pela adição de um composto de Fórmula 1a e por uma segunda adição de amina terciária e cloreto de metanossulfonila. A reação pode ser conduzida pura ou em uma

série de solventes apropriados, incluindo tetrahidrofuran, dietil éter, dioxano, tolueno, diclorometano ou clorofórmio com temperaturas ideais que variam da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente. A segunda etapa, reação de benzoxazinonas com aminas para produzir antranilamidas, é bem documentada na literatura química. Para uma análise geral da química de benzoxazinona, vide Jakobsen *et al*, *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 e referências ali mencionadas e G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, 36, 563-588. Vide também o pedido PCT publicado como WO 2004/067528, que ensina o método geral exibido no Esquema 5, incluindo exemplos experimentais relevantes para o Esquema 5.



[0045] Outro método de preparação de compostos de Fórmula 4 é exibido no Esquema 6. Neste método, um composto de Fórmula 4 é preparado por meio da combinação de um composto de Fórmula 1b (Formula 1 em que R^1 é NHR^3), um pirazol de Fórmula 8 e cloreto de sulfonila de acordo com o método geral ensinado no pedido PCT publicado como WO 2006/062978, que é

integralmente incorporada ao presente como referência.



[0046] Conforme descrito na publicação WO 2006/062978, é possível uma série de condições de reação para esta transformação. Tipicamente, adiciona-se um cloreto de sulfonila a uma mistura dos compostos de Fórmulas 1b e 8 na presença de um solvente e uma base. Cloretos de sulfonila geralmente são de Fórmula $RS(O)_2Cl$, em que R é um radical com base em carbono. Normalmente para este método, R é alquila C_1 - C_4 , haloalquila C_1 - C_2 ou fenila opcionalmente substituído com um a três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila C_1 - C_3 e nitro. Cloretos de sulfonila disponíveis comercialmente incluem cloreto de metanossulfonila (R é CH_3), cloreto de propanossulfonila (R é $(CH_2)_2CH_3$), cloreto de benzenossulfonila (R é fenila) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (R é 4-metilfenila). Cloreto de metanossulfonila merece observação por motivos de custo mais baixo, facilidade de adição e/ou menos resíduo. Pelo menos um equivalente molar do cloreto de sulfonila por mol do composto de Fórmula 8 é estequiometricamente necessário para conversão completa. Tipicamente, a razão molar entre cloreto de sulfonila e o composto de Fórmula 8 é de não mais do que cerca de 2,5, mais tipicamente não mais de cerca de 1,4.

[0047] O composto de Fórmula 4 é formado quando os compostos de partida das Fórmulas 1b e 8 e o cloreto de sulfonila são

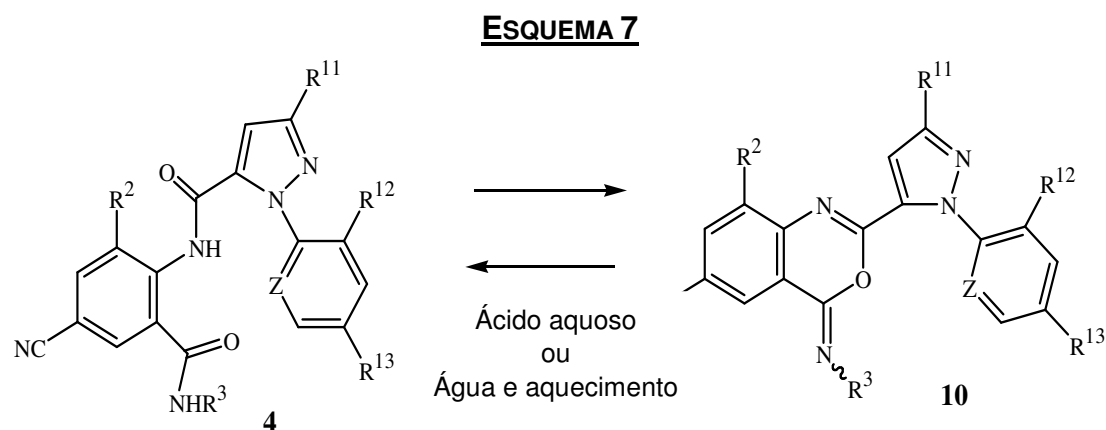
colocados em contato entre si em uma fase líquida combinada, na qual cada um deles é ao menos parcialmente solúvel. Como os materiais de partida das Fórmulas 1b e 8 são tipicamente sólidos sob temperaturas ambiente comuns, o método é conduzido mais satisfatoriamente utilizando um solvente no qual os compostos de partida possuem solubilidade significativa. Desta forma, o método é tipicamente conduzido em uma fase líquida que compreende um solvente. Em alguns casos, o ácido carboxílico de Fórmula 8 pode possuir solubilidade apenas leve, mas o seu sal com adição de base pode apresentar mais solubilidade no solvente. Os solventes apropriados para este método incluem 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 etil éter, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofuran (THF) e *p*-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, clorobenzeno e diclorobenzeno; aminas terciárias tais como trialquilaminas, dialquilanilinas e piridinas opcionalmente substituídas; e misturas dos acima. Solventes importantes incluem acetonitrila, propionitrila, acetato de etila, acetona, MEK, diclorometano, metil *terc*-butil éter, THF, *p*-dioxano, tolueno e clorobenzeno. Merece observação específica quando o solvente é acetonitrila, pois ele frequentemente fornece produtos com rendimento e/ou pureza superior.

[0048] À medida que a reação do método de acordo com o Esquema 6 gera cloreto de hidrogênio como subproduto, que de outra forma se ligaria a centros básicos sobre os compostos de Fórmulas 1b, 4 e 8, o método é conduzido mais satisfatoriamente na presença de pelo menos uma base adicionada. A base pode também facilitar a interação construtiva do ácido carboxílico com o composto cloreto de sulfonila e a antranilamida. A reação de uma base adicionada com o ácido carboxílico de Fórmula 8 forma um sal, que

pode possuir solubilidade maior que o ácido carboxílico no meio de reação. Embora a base possa ser adicionada ao mesmo tempo, alternadamente ou mesmo após a adição do cloreto de sulfonila, a base é tipicamente adicionada antes da adição do cloreto de sulfonila. Alguns solventes tais como aminas terciárias também servem de bases e, quando forem utilizadas como solventes, elas estarão em grande excesso estequiométrico na forma de bases. Quando a base não for utilizada como solvente, a razão molar nominal entre a base e o cloreto de sulfonila é tipicamente de cerca de 2,0 a cerca de 2,2 e, preferencialmente, é de cerca de 2,1 a cerca de 2,2. As bases preferidas são aminas terciárias, incluindo piridinas substituídas. As bases de maior preferência incluem 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina e piridina. Merece observação específica como base 3-picolina, pois seus sais com ácidos carboxílicos de Fórmula 8 frequentemente são altamente solúveis em solventes tais como acetonitrila. O método do Esquema 6 é ilustrado no Exemplo 22 abaixo.

[0049] Os compostos de Fórmula 4 podem ser isolados das misturas de reação por meio de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, incluindo cristalização, filtragem e extração. Conforme descrito em WO 2006/062978, em alguns casos, sob a reação de acoplamento do Esquema 6, compostos de Fórmula 4 podem ciclizar-se parcialmente para formar derivados de iminobenzoxazina de Fórmula 10, conforme exibido abaixo no Esquema 7.





[0050] Conforme discutido na publicação WO 2006/062978, nesses casos, é frequentemente vantajoso converter os compostos de iminobenzoxazina de Fórmula 10 de volta nas amidas de Fórmula 4 antes do isolamento. Essa conversão pode ser realizada por meio do tratamento da mistura de reação com uma solução ácida aquosa (tal como ácido clorídrico aquoso); ou por meio de isolamento da mistura de compostos de Fórmula 10 e de Fórmula 4 e tratamento em seguida da mistura com uma solução ácida aquosa, opcionalmente na presença de um solvente orgânico apropriado (tal como acetonitrila). A publicação WO 2006/062978 descreve exemplos específicos relevantes para o método do Esquema 6, incluindo exemplos que ilustram o tratamento da mistura de reação com uma solução ácida aquosa antes do isolamento de compostos de Fórmula 4. O Exemplo 22 abaixo ilustra o método do Esquema 6 incluindo o tratamento da mistura de reação com ácido clorídrico aquoso antes do isolamento do composto de Fórmula 4.

[0051] Alternativamente, os compostos de Fórmula 10 podem ser convertidos de volta em compostos de Fórmula 4 antes do isolamento por meio de contato da mistura de reação com água e aquecimento. Tipicamente, a conversão de compostos de Fórmula 10 em compostos de Fórmula 4 pode ser atingida por meio da adição de duas a seis partes em peso de água com relação ao peso do composto de partida de Fórmula 1 e, em seguida, aquecimento a cerca de 45°C até cerca de 65°C. A conversão do composto de

Fórmula 10 no composto de Fórmula 4 normalmente termina em 1 hora ou menos. O Exemplo de Referência 2 abaixo ilustra o método do Esquema 6 incluindo o tratamento da mistura de reação com água e aquecimento antes do isolamento do composto de Fórmula 4.

[0052] Ácidos pirazolo-5-carboxílicos de Fórmula 8 podem ser preparados a partir de 5-oxo-3-pirazolidinocarboxilatos por meio de tratamento com um agente halogenante para gerar 3-halo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo-5-carboxilatos, que podem ser tratados em seguida com um agente oxidante para fornecer ésteres de Fórmula 8. Os ésteres podem ser convertidos em seguida nos ácidos (ou seja, Fórmula 8). Os agentes halogenantes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, oxi-haletos de fósforo, trihaletos de fósforo, pentahaletos de fósforo, cloreto de tionila, dihalotrialkilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloreto de oxalila e fosgênio. Os agentes oxidantes podem ser, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, monopersulfato de potássio (tal como Oxone[®]) ou permanganato de potássio. Vide os pedidos PCT publicados como WO 2003/016283, WO 2004/087689 e WO 2004/011453 para uma descrição dos métodos de halogenação e oxidação e um procedimento de preparação dos 5-oxo-3-pirazolidinocarboxilatos iniciais. Para converter os ésteres em ácidos carboxílicos, pode-se utilizar uma série de métodos relatados na literatura química, incluindo divisão nucleofílica sob condições anidras ou hidrólise envolvendo o uso de ácidos ou bases (vide T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1991, págs. 224-269 para uma análise de métodos). São preferidos métodos hidrolíticos catalisados por bases para preparar os ácidos carboxílicos de Fórmula 8 a partir dos ésteres correspondentes. As bases apropriadas incluem hidróxidos de metais alcalinos (tais como hidróxidos de

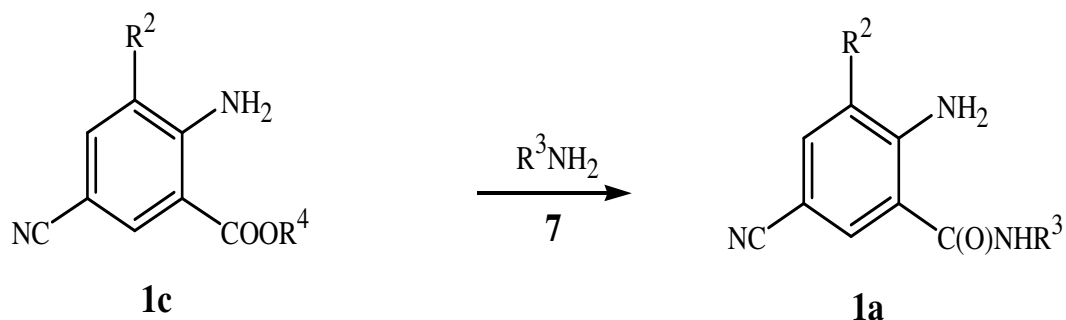
lítio, sódio ou potássio). Os ésteres podem ser dissolvidos, por exemplo, em uma mistura de água e álcool, tal como metanol. Mediante tratamento com hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, os ésteres saponificam-se para fornecer o sal de sódio ou potássio do ácido carboxílico. Acidificação com um ácido forte, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, gera os ácidos carboxílicos. O pedido PCT publicado como WO 2003/016283 fornece um exemplo experimental relevante que ilustra o método de hidrólise catalisado por base para a conversão de um éster em um ácido.

[0053] Alternativamente, ácidos pirazolo-5-carboxílicos de Fórmula 8 podem ser preparados a partir de 4,5-di-hidro-5-hidroxi-1*H*-pirazolo-5-carboxilatos por meio de uma reação de desidratação catalisada por ácido para gerar os ésteres, que podem ser convertidos em seguida nos ácidos de Fórmula 8. Condições de reação típicas envolvem o tratamento de 4,5-di-hidro-5-hidroxi-1*H*-pirazolo-5-carboxilatos com um ácido, tal como ácido sulfúrico, em um solvente orgânico, tal como ácido acético, sob temperaturas de cerca de 0°C a 100°C. O método é descrito no pedido PCT publicado como WO 2003/016282. A conversão dos ésteres em ácidos pode ser realizada utilizando os métodos descritos acima. Além disso, WO 2003/016282 fornece um exemplo experimental relevante para a conversão de um éster em um ácido.

[0054] Amidas antranílicas de Fórmula 1a podem também ser preparadas a partir dos ácidos ou ésteres correspondentes de Fórmula 1c (Fórmula 1 em que R¹ é OR⁴ e R⁴ é H ou alquila C₁-C₄) conforme exibido abaixo no Esquema 8. A formação de amidas a partir de ácidos carboxílicos envolve tipicamente a adição de um agente de acoplamento (tal como tetracloreto de silício ou, alternativamente, dicitclohexilcarbodiimida ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, frequentemente na presença de 1-hidroxi-benzotriazol). A preparação de amidas antranílicas a partir de ácidos

antranílicos é descrita em M. J. Kornet, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1992, 29 (1), 103-5; Patente PCT publicada n° WO 01/66519-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* relatam a preparação de uma amida antranílica a partir de um ácido antranílico por meio de um intermediário de anilina *N*-protegido ou de um intermediário 4*H*-3,1-benzoxazino-2,4 (1*H*)-diona (anidrido isatoico). A formação de amidas a partir de ésteres frequentemente envolve o aquecimento do éster com a amina apropriada em um solvente polar tal como etileno glicol. Um procedimento útil de conversão de ésteres antranílicos em amidas antranílicas é descrito no pedido PCT publicado como WO 2006/062978. Além disso, E. B. Skibo *et al*, *Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45 (25), 5543-5555, descrevem a preparação de uma amida antranílica a partir do éster antranílico correspondente utilizando catalisador de cianeto de sódio.

ESQUEMA 8



[0055] Os métodos dos Esquemas 5 e 6 ilustram apenas dois dentre diversos métodos de conversão de um composto de Fórmula 1 no composto de carboxamida de Fórmula 4. É conhecida na técnica uma ampla variedade de métodos gerais de preparação de carboxamidas a partir de aminas e ácidos carboxílicos. Para uma análise geral, vide M. North, *Contemporary Org. Synth.* 1995, 2, 269-287. Métodos específicos incluem o

contato de um composto de Fórmula 1b com um composto de Fórmula 8 na presença de um agente de acoplamento desidratante tal como 1,1'-carbonildiimidazol, cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio, ou um reagente análogo ligado por polímero tal como dicitclohexilcarbodiimida ligada por polímero, tipicamente em um solvente inerte tal como diclorometano ou *N,N*-dimetilformamida, conforme descrito de forma geral no pedido PCT publicado como WO 2003/15518. É também descrito na publicação WO 2003/15518 um método de preparação de um correspondente cloreto ácido do composto de acordo com a Fórmula 8, tal como por meio de contato com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de *N,N*-dimetilformamida e, em seguida, o cloreto de acila derivado é colocado em contato com o composto de Fórmula 1b na presença de um extrator ácido, tal como uma base amina (por exemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina e análogos sustentados por polímero) ou um hidróxido ou carbonato (tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), tipicamente em um solvente inerte tal como tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, etil éter ou diclorometano. Os compostos de produtos de Fórmula 4 podem ser isolados das misturas de reação por meio de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, incluindo cristalização, filtração e extração.

[0056] Sem elaboração adicional, acredita-se que os técnicos no assunto, utilizando a descrição acima, possam utilizar a presente invenção ao máximo possível. Os Exemplos a seguir devem, portanto, ser interpretados como meramente ilustrativos e não limitadores do relatório descritivo de nenhuma forma. Os Exemplos a seguir ilustram procedimentos de síntese e o material de partida de cada Exemplo pode não haver sido necessariamente preparado por meio de condução preparativa específica

cujo procedimento é descrito em outros Exemplos. Nos Exemplos 13 a 16, as misturas de reação foram analisadas por meio de HPLC de fase reversa (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8, fabricado pela Agilent Technologies, 3,5 µm, 4,5 mm x 75 mm). O sistema de solventes foi solvente A: água com o pH ajustado em 2,5 por meio da adição de ácido fosfórico e solvente B: acetonitrila (gradiente iniciado em 0 min com 81% de solvente A e 19% de solvente B, e o solvente B aumentou para 87% ao longo de 27 minutos; o fluxo foi de 1,5 ml/minuto). Nos Exemplos 17 a 21, as misturas de reação foram analisadas por meio de HPLC de fase reversa (HP Zorbax® SB-Phenyl, fabricado pela Agilent Technologies, 3,5 µm, 4,6 mm x 15 mm). O sistema de solventes foi solvente A: água com o pH ajustado em 3,0 por meio da adição de ácido fosfórico e solvente B: acetonitrila (gradiente iniciado em 0 min com 83% de solvente A e 17% de solvente B, e o solvente B aumentou para 95% ao longo de 15 minutos; o fluxo foi de 1,5 ml/minuto). Os espectros de NMR ¹H são relatados em ppm a partir de tetrametilsilano; s é isolado, d é duplo, m é múltiplo, br s é isolado amplo e br d indica duplo amplo.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

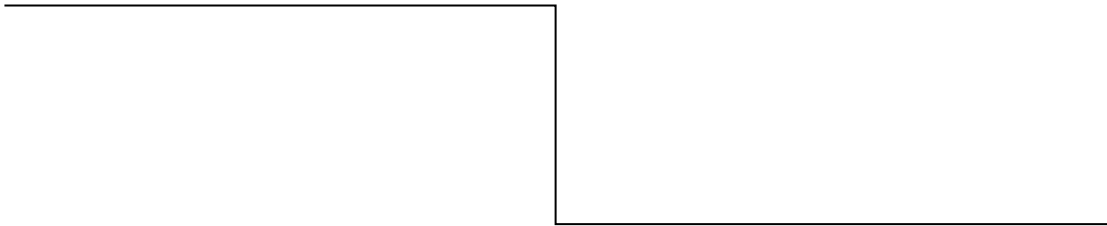
PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-BROMO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

(COMPOSTO DE FÓRMULA 2)

[0057] Um frasco de 1000 ml equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador e tubulação de fluoropolímero Teflon® (diâmetro interno de 0,16 cm x diâmetro externo de 0,32 cm) (posicionado de tal forma que a extremidade da tubulação ficasse submersa abaixo da superfície da mistura de reação) foi carregado com ácido acético (226 ml). Uma solução de hidróxido de sódio aquoso (50%, 25 g) em água (85 g) foi adicionada por quinze minutos, adicionou-se em seguida 2-amino-N,3-dimetilbenzamida (50 g, 0,305 mol) (vide o pedido PCT publicado como WO

2006/062978 para um método de preparação) e a mistura foi aquecida a 55 °C. Um frasco de 200 ml com dois gargalos encaixados sobre um gargalo em um tubo de mergulhamento de tubulação de Teflon® foi carregado com bromo líquido (50,1 g) e o outro gargalo foi conectado à tubulação de Teflon® sobre o frasco de 1000 ml. Gás nitrogênio recebeu em seguida fluxo através do tubo de mergulhamento abaixo da superfície do bromo líquido sob velocidade de cerca de 0,012 m³ por hora ao longo de 2,5 horas e, durante esse período, todo o bromo evaporou e o vapor de bromo capturado no gás nitrogênio fluiu para fora do frasco de 200 ml com dois gargalos e entrou na mistura de reação por meio da tubulação de Teflon®. A temperatura de reação foi mantida em cerca de 55 °C durante a adição de vapor de bromo e por trinta minutos em seguida, resfriada a 45 °C e agitada por uma noite. Uma solução de hidróxido de sódio aquoso (50%, 52 g) em água (88 ml) foi adicionada à mistura de reação em uma velocidade de 0,8 ml/minuto. Após a adição de cerca de 10% do volume total da solução de hidróxido de sódio, a adição foi suspensa e a mistura de reação foi agitada por 1 hora a 45 °C. Após 1 hora, a solução de hidróxido de sódio restante foi adicionada em uma velocidade de 0,8 ml/minuto. Após o término da adição, a reação foi agitada por trinta minutos a 45 °C, resfriada em seguida a 10 °C e agitada por 1 hora. A mistura foi filtrada, o sólido recolhido foi lavado com metanol (130 ml) e água (260 ml) e seco em seguida até um peso constante em um forno a vácuo a 45 °C para gerar o composto título na forma de sólido (67 g, 99,4% em área de pureza por meio de HPLC, rendimento de 90%) que se funde a 133 °C-135 °C.

[0058] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) 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 1**PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA****(COMPOSTO DE FÓRMULA 1)**

[0059] Um frasco de 100 ml com três gargalos equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99,1%, 5,0 g, 0,02 mol) e 1-metilnaftaleno (20 g) mantendo ao mesmo tempo um fluxo de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (1,25 g, 0,024 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (0,57 g, 0,003 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (2,15 g, 0,017 mol, pureza de 98%). A mistura foi aquecida a 158 até 167°C por 5 horas e mantida em seguida em resfriamento por uma noite. Adicionou-se água (20 ml) em gotas à mistura de reação por cinco minutos mediante agitação. Após agitação por 1 hora adicional, a mistura de reação foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 10 ml), xilenos (10 ml) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 80°C para gerar o composto título na forma de sólido marrom claro (3,4 g).

[0060] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,08 (s, 3H).

EXEMPLO 2**SEGUNDA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA**

[0061] Um frasco de 100 ml com três gargalos equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (5,0 g, 0,02 mol, pureza de 99,1%) e 1-metilnaftaleno (20 g) mantendo ao mesmo tempo um fluxo de nitrogênio

através de uma linha de entrada conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (1,25 g, 0,024 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (0,57 g, 0,003 mol, pureza de 98%) e 1-metil-1*H*-imidazol (1,40 g, 0,017 mol, pureza de 99%). A mistura foi aquecida a 160 até 165°C por 6 horas, transferida em seguida para um frasco de 200 ml e mantida em resfriamento por uma noite. Adicionou-se água (20 ml) em gotas à mistura de reação por cinco minutos mediante agitação. Após agitação por 2 horas adicionais, a mistura de reação foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 10 ml), xilenos (10 ml) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 80°C para gerar o composto título na forma de sólido marrom claro (3,85 g).

[0062] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,15 (br s, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,07 (s, 3H).

EXEMPLO 3

TERCEIRA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0063] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (6,2 g, 0,121 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi

conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166°C a 170°C) por 7 horas, mediante ventilação através do lavador. Após resfriamento, adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 1 hora. Adicionou-se etilenodiamina (0,09 g, cerca de 0,015 mol, pureza de 99%) à mistura e a agitação prosseguiu por quinze minutos adicionais. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55°C para gerar o composto título na forma de sólido marrom claro (18,3 g).

[0064] NMR ^1H (DMSO- d_6) δ □ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 4

QUARTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0065] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (6,2 g, 0,121 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (5,4 g, 0,0425 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166°C a 170°C) por 6 horas, mediante ventilação através do extrator. Após resfriamento, adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 1 hora.

Adicionou-se etilenodiamina (0,09 g, cerca de 0,015 mol, pureza de 99%) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 3,5 horas adicionais. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55 °C para gerar o composto título na forma de sólido marrom claro (19,0 g).

[0066] NMR ^1H (DMSO- d_6) δ □ 8,44 (br d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 5

QUINTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

[0067] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (7,7 g, 0,15 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166 °C a 170 °C) por 7 horas, mediante ventilação através do extrator. Após resfriamento por uma noite, adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55 °C para gerar o composto título na forma de sólido marrom claro (16,9 g).

[0068] NMR ^1H (DMSO- d_6) δ □ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br

s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 6

SÉXTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

[0069] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (7,7 g, 0,15 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (7,6 g, 0,06 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166 °C a 170 °C) por 6,75 horas, mediante ventilação através do extrator. Após resfriamento a 25 °C, adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55 °C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (17,7 g).

[0070] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ □ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 7

SÉTIMA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

[0071] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado

com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (7,7 g, 0,15 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-etil-1*H*-imidazol (5,9 g, 0,06 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166°C a 170°C) por 8 horas, mediante ventilação através do extrator. Após resfriamento por uma noite, adicionou-se água (100 ml) e a agitação prosseguiu por 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55°C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (18,0 g).

[0072] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ □ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,11 (s, 3H).

EXEMPLO 8

OITAVA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0073] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio (moído em um pó pouco antes do uso) (7,7 g, 0,15 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza

de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (9,5 g, 0,075 mol, pureza de 98%), após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166°C a 170°C) por 6 horas, mediante ventilação através do extrator. Após resfriamento por uma noite, adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55°C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (17,0 g).

EXEMPLO 9

NONA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

[0074] Um frasco de 500 ml com quatro gargalos equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador, funil de adição de braço lateral e extrator de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo de Referência 1) (24,6 g, 0,10 mol, pureza de 99%) e mesitileno (100 g) mediante manutenção de atmosfera de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio granular (Alfa Aesar[®], 7,7 g, 0,15 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%) e 1-butil-1*H*-imidazol (10,8 g, 0,085 mol, pureza de 98%) à mistura de reação, após o quê a linha de entrada de nitrogênio foi conectada diretamente ao frasco de reação. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo (cerca de 166°C a 170°C) por 6 horas, mediante ventilação através do extrator, e mantida em seguida em resfriamento por uma noite. Adicionou-se água (100 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por 45 minutos. Adicionou-se mais água (25 ml) à mistura de reação e a agitação prosseguiu por quinze minutos adicionais. A mistura foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (3 x 50 ml), mesitileno (50 g) e seco até um peso constante em um forno

a vácuo a 55 °C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (16,8 g).

[0075] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 10

DÉCIMA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0076] Um frasco de 100 ml com três gargalos equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método de acordo com o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 5,0 g, 0,02 mol) e mesitileno (20 g) mantendo ao mesmo tempo um fluxo de nitrogênio através de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e adicionou-se cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 1,40 g, 0,027 mol, considerando 95% de pureza), cianeto de cobre (I) (0,27 g, 0,003 mol, pureza de 99%), iodeto de sódio (0,45 g, 0,003 mol, pureza de 99%) e 1-butil-1*H*-imidazol (1,9 g, 0,015 mol, pureza de 98%). A mistura foi aquecida sob refluxo (cerca de 167 °C a 168 °C) por 6 horas e mantida em seguida em resfriamento por uma noite. Adicionou-se água (20 ml) em gotas à mistura de reação por cinco minutos mediante agitação. Após agitação por 1 hora adicional, a mistura de reação foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado sucessivamente com água (3 x 10 ml), mesitileno (10 ml) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55 °C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (3,4 g).

[0077] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 11

DÉCIMA PRIMEIRA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0078] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão

HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc., Lawrenceville, Nova Jérsei) foi equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo). O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol), xilenos (30 g) e 1-butil-1*H*-imidazol (3,2 g, 0,0255 mol, pureza de 98%). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por cinco vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado, a ventilação foi fechada e a mistura de reação foi aquecida a 170°C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada para entre 20°C a 25°C e o reator foi ventilado e mantido em repouso ao longo do fim de semana. A mistura de reação foi transferida para um frasco Erlenmeyer de 250 ml e adicionou-se água (30 g). Após agitação por 1 hora, a mistura de reação foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado sucessivamente com água (3 x 15 ml), xilenos (15 ml) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55°C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (5,2 g).

[0079] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 12

DÉCIMA SEGUNDA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0080] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão

HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc.) foi equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo). O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol), tolueno (30 g) e 1-butil-1*H*-imidazol (3,2 g, 0,0255 mol, pureza de 98%). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por cinco vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado, a ventilação foi fechada e a mistura de reação foi aquecida a 170°C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada para entre 20°C até 25°C e o reator foi ventilado e mantido em repouso ao longo do fim de semana. A mistura de reação foi transferida em seguida para um frasco Erlenmeyer de 250 ml e adicionou-se água (30 g). Após agitação por 1 hora, a mistura de reação foi filtrada e o sólido recolhido foi lavado sucessivamente com água (3 x 15 ml), tolueno (15 ml) e seco até um peso constante em um forno a vácuo a 55°C para gerar o composto título na forma de sólido amarelo claro (5,0 g).

[0081] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,44 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 2,75 (d, 3H), 2,11 (s, 3H).

EXEMPLO 13

DÉCIMA TERCEIRA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0082] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc.) foi

equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo). O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol) e xilenos (20 g). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado à pressão atmosférica e adicionou-se uma solução de 1-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, pureza de 99%) em xilenos (10 ml) à mistura de reação. O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A ventilação de reator foi fechada e a mistura foi aquecida a 170 °C por 8 horas. A mistura de reação foi resfriada em seguida para entre 20 °C até 25 °C e o reator foi ventilado e mantido em repouso por uma noite. A mistura de reação foi diluída em seguida com *N,N*-dimetilformamida (DMF) (o peso total da mistura de reação após diluição com DMF foi de 100 g) e analisada por meio de HPLC, que indicou conversão de 98% da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida, em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 14

DÉCIMA QUARTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0083] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc.) foi

equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo). O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol) e tolueno (20 g). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado à pressão atmosférica e adicionou-se uma solução de 1-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, pureza de 99%) em tolueno (10 ml) à mistura de reação. O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A ventilação de reator foi fechada e a mistura foi aquecida a 170 °C por 8 horas. A mistura de reação foi resfriada para entre 20 °C até 25 °C e o reator foi ventilado e mantido em repouso por uma noite. A mistura de reação foi diluída em seguida com DMF (o peso total da mistura de reação após diluição com DMF foi de 100 g) e analisada por meio de HPLC, que indicou 99% de conversão da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o principal produto.

EXEMPLO 15

DÉCIMA QUINTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0084] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc.) foi equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um

agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo). O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus®, 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol) e xilenos (20 g). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado à pressão atmosférica e adicionou-se uma solução de 4-metilimidazol (1,86 g, 0,0255 mol, pureza de 98%) em xilenos (10 ml) à mistura de reação. O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A ventilação de reator foi fechada e a mistura foi aquecida a 170°C por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada para entre 20°C até 25°C e o reator foi ventilado e mantido em repouso por uma noite. A mistura de reação foi diluída em seguida com DMF (o peso total da mistura de reação após diluição com DMF foi de 100 g) e analisada por meio de HPLC, que indicou 88% de conversão da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o principal produto.

EXEMPLO 16

DÉCIMA SEXTA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0085] Um reator de 100 ml (sistema de reator sob alta pressão HP autoMATE construído com Hastelloy® C produzido pela HEL, Inc.) foi equipado com um agitador mecânico (construído com Hastelloy® C) com um

agitador de turbinas gêmeas (turbina inferior que bombeia para cima e turbina superior que bombeia para baixo).

[0086] O reator foi purgado com nitrogênio, mantido em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio e carregado sucessivamente com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método de acordo com o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 7,4 g, 0,03 mol), cianeto de sódio em pó (CyPlus[®], 2,3 g, 0,045 mol, considerando 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 0,87 g, 0,0045 mol), 1,6-bis(imidazol-1-il)hexano (2,5 g, 0,011 mol) e xilenos (30 g). O reator foi pressurizado a 345 kPa com nitrogênio e ventilado em seguida. O procedimento de pressurização de nitrogênio e ventilação foi repetido por duas vezes. A agitação foi iniciada a 300 rpm e o reator teve seus vazamentos testados por meio de pressurização a 690 kPa por vinte minutos. O reator foi ventilado à pressão atmosférica, a ventilação foi fechada em seguida e a mistura de reação foi aquecida a 170 °C por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada para entre 20 °C até 25 °C e o reator foi ventilado e mantido em repouso por uma noite. A mistura de reação foi diluída em seguida com DMF (o peso total da mistura de reação após diluição com DMF foi de 100 g) e analisada por meio de HPLC, que indicou 93% de conversão da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o principal produto.

EXEMPLO 17

DÉCIMA SÉTIMA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0087] Um reator de 125 ml (Estação de Trabalho de Química de Processo Advantage Series[®] 3400, vendida pela Biotage) foi equipado com um agitador mecânico (eixo construído de Hastelloy[®] C com agitador de polietereceterona (PEEK) e agitador do estilo de turbina PEEK), sonda de temperatura (construída de Hastelloy[®] C) e um condensador de refluxo. O

reator foi carregado com 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método conforme o Exemplo de Referência 1) (pureza de 99%, 9,8 g, 0,04 mol), iodeto de cobre (I) (pureza de 98%, 1,17 g, 0,006 mol) e cianeto de sódio granular (Alfa Aesar®, 3,09 g, 0,060 mol, considerando 95% de pureza). O reator foi purgado com nitrogênio por meio de uma linha de entrada de gás conectada ao condensador e adicionou-se em seguida uma solução de 1-butil-1*H*-imidazol (0,76 g, 0,006 mol, pureza de 98%) em mesitileno (40 g) à mistura de reação. O agitador foi ligado a 300 rpm e a mistura foi aquecida até refluxo por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada a 20°C e mantida em repouso por uma noite. A mistura de reação foi diluída em seguida com DMF (o peso total da mistura de reação após diluição com DMF foi de 130 g) e analisada por meio de HPLC, que indicou 97% de conversão da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 18

DÉCIMA OITAVA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0088] O composto título foi preparado por meio do procedimento do Exemplo 17 utilizando uma quantidade diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (1,52 g, 0,012 mol). Análise da mistura de reação por meio de HPLC indicou conversão de 97% da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 19

DÉCIMA NONA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA

[0089] O composto título foi preparado por meio do procedimento do Exemplo 17 utilizando uma quantidade diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (2,27 g, 0,018 mol). Análise da mistura de reação por meio de HPLC indicou conversão de 97% da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 20**VIGÉSIMA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA**

[0090] O composto título foi preparado por meio do procedimento do Exemplo 17 utilizando uma quantidade diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (3,03 g, 0,024 mol). Análise da mistura de reação por meio de HPLC indicou conversão de 99% da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 21**VIGÉSIMA PRIMEIRA PREPARAÇÃO DE 2-AMINO-5-CIANO-*N*,3-DIMETILBENZAMIDA**

[0091] O composto título foi preparado por meio do procedimento do Exemplo 17 utilizando uma quantidade diferente de 1-butil-1*H*-imidazol (3,82 g, 0,030 mol). Análise da mistura de reação por meio de HPLC indicou conversão de 98% da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida em que 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida é o produto principal.

EXEMPLO 22**PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-*N*-[4-CIANO-2-METIL-6-
[(METILAMINO)CARBONIL]FENIL]-1*H*-PIRAZOLO-5-CARBOXAMIDA**

[0092] A uma mistura de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazolo-5-carboxílico (vide o pedido PCT publicado como WO 2003/015519 para um método de preparação) (3,02 g, 0,010 mol) e 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida (preparada por meio do método do Exemplo 9, com exceção da obtenção da 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida de uma fonte comercial e do uso de cianeto de sódio em pó de CyPlus®) (1,99 g, 0,0105 mol) em acetonitrila (16 ml), adicionou-se 3-picolina (2,92 ml, 0,030 mol).

[0093] A mistura de reação foi resfriada a 15°C até 20°C e, em seguida, adicionou-se em gotas cloreto de metanossulfonila (8,2 g, 0,071 mol). Após agitação por 2 horas a 20°C, adicionou-se água (7,5 ml) em

gotas à mistura de reação, mantendo-se a temperatura entre 20°C até 25°C.

[0094] Após quinze minutos, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,50 ml) e a mistura de reação foi agitada por 1 hora a 20°C. A mistura foi filtrada e os sólidos recolhidos foram lavados com acetonitrila e água (mistura de 3:1, 2 x 2 ml) e água (2 x 2 ml) e secos sob nitrogênio para gerar o composto título (4,86 g) na forma de sólido esbranquiçado que se funde a 206°C-208°C.

[0095] NMR ¹H (DMSO-*d*₆) 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).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-*N*-[4-CIANO-2-METIL-6-

[(METILAMINO)CARBONIL]FENIL]-1*H*-PIRAZOLO-5-CARBOXAMIDA

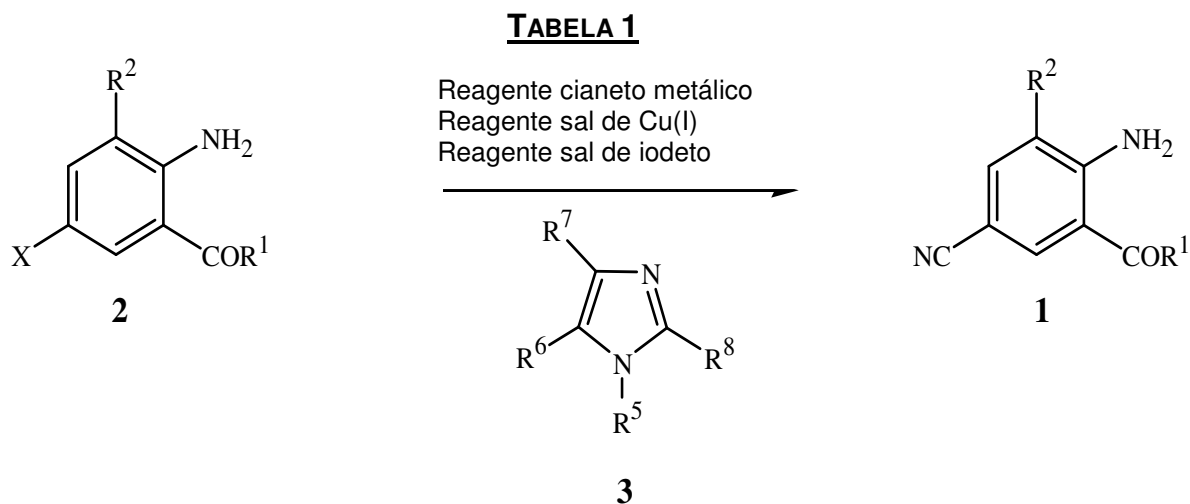
(COMPOSTO DE FÓRMULA 4)

[0096] A uma mistura de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazolo-5-carboxílico (vide o pedido PCT publicado como WO 2003/015519 para um método de preparação) (15 g, 0,049 mol, pureza de 97,4%) e 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida (vide o pedido PCT publicado como WO 2006/62978 para um método de preparação) (10,0 g, 0,0525 mol) em acetonitrila (80 ml), adicionou-se 3-picolina (13,9 g, 0,148 mol). A mistura de reação foi resfriada a 15°C até 20°C e, em seguida, adicionou-se em gotas cloreto de metanossulfonila (8,2 g, 0,071 mol). Após 1 hora, adicionou-se água (37,3 g) em gotas à mistura de reação, mantendo-se a temperatura entre 15°C até 20°C. A mistura foi aquecida a 45°C até 50°C por trinta minutos e, em seguida, resfriada a 15°C até 25°C por 1 hora. A mistura foi filtrada e os sólidos recolhidos foram lavados com acetonitrila e água (mistura de cerca de 5:1, 2 x 10 ml) e acetonitrila (2 x 10 ml) e secos

em seguida sob nitrogênio para gerar o composto título (24,0 g, rendimento corrigido de 93,6% com base em um teste de 91,6%) na forma de sólido esbranquiçado.

[0097] NMR ^1H (DMSO- d_6) δ 10,53 (br s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,67 (d, 3H), 2,21 (s, 3H).

[0098] A Tabela 1 ilustra as transformações específicas de preparação de compostos de Fórmula 1 segundo um método de acordo com a presente invenção. Para essas transformações, o reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto são iodeto de cobre (I). Na Tabela 1 e nas tabelas a seguir: *t* indica terciário, *s* indica secundário, *n* indica normal, *i* indica iso, *c* indica ciclo, Me indica metila, Et indica etila, Pr indica propila e Bu indica butila. As concatenações de grupos são abreviadas de forma similar; “*c*-PrCH₂”, por exemplo, indica ciclopropilmetila.



R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | Me | H | H | H |
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Et | Me | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | <i>n</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | Me | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | Me | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | Me | H | H | H |
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Et | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | Me | H | H | H |

| | | | | | |
|----|--|----|---|---|---|
| Me | <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | Me | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | Me | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | Me | H | H | H |
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Et | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | Me | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | Me | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Me | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | <i>i</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é NHR³, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R^1 é NHR^3 , R^9 e R^{10} são tomados em conjunto como $-CH=N-CH=CH-$, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| R^2 | R^3 | R^5 | R^6 | R^7 | R^8 |
|-------|--|----------------------|-------|-------|-------|
| Me | <i>s</i> -Bu | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | $(CH_2)_4NR^9R^{10}$ | H | H | H |

R^1 é NHR^3 , R^9 e R^{10} são tomados em conjunto como $-CH=N-CH=CH-$, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| R^2 | R^3 | R^5 | R^6 | R^7 | R^8 |
|-------|-----------------------------|----------------------|-------|-------|-------|
| Me | H | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | Me | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | Me | $(CH_2)_6NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | Et | $(CH_2)_6NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | $(CH_2)_6NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | $(CH_2)_6NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | $(CH_2)_6NR^9R^{10}$ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | $(CH_2)_5NR^9R^{10}$ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-biciclopropil-1-ila | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>c</i> -PrCH ₂ | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-bicyclopropil-2-ila | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | 1,1'-bicyclopropil-1-ila | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-ila | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | Me | H | H |
| Me | Me | Me | H | Me | H |
| Me | Me | H | H | Me | H |
| Me | Me | Me | H | H | Me |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | H | Me | Me |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Me | <i>s</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | Me | H | H |
| Me | Me | Me | H | Me | H |
| Me | Me | Me | H | H | Me |
| Me | Me | Me | H | Me | Me |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Me | <i>s</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | Me | H | H |
| Me | Me | Me | H | Me | H |
| Me | Me | Me | H | H | Me |
| Me | Me | Me | H | Me | Me |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Me | <i>s</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -heptila | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Cl e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Cl e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R³</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é NHR³, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Cl | Me | Me | H | H | H |
| Cl | Me | Et | H | H | H |
| Cl | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Cl | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é OR⁴, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | H | Me | H | H | H |
| Me | Me | Me | H | H | H |
| Me | Et | Me | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |

R¹ é OR⁴, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Me | H | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Me | H | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | H | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é OR⁴, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | H | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Me | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | Et | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Me | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | H | Me | H | H | H |
| Cl | Me | Me | H | H | H |
| Cl | Et | Me | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | Me | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Cl | <i>s</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Cl | <i>t</i> -Bu | Me | H | H | H |
| Cl | H | <i>n</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é OR⁴, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Cl | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>s</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | <i>t</i> -Bu | <i>n</i> -Bu | H | H | H |
| Cl | H | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Me | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Et | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₄ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | H | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Me | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Et | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é OR⁴, R⁹ e R¹⁰ são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH-, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de sódio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Cl | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₅ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | H | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Me | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | Et | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Pr | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>n</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>s</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>i</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |
| Cl | <i>t</i> -Bu | (CH ₂) ₆ NR ⁹ R ¹⁰ | H | H | H |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | Me | H | H |
| Me | Me | Me | H | Me | H |
| Me | Me | Me | H | H | Me |
| Me | Me | Me | H | Me | Me |
| Me | Me | Et | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Me | <i>s</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | Et | Et | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Et | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Et | <i>s</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -nonila | H | H | H |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é cianeto de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Et | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | Et | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | <i>i</i> -Pr | Et | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | Me | Me | H | H |
| Me | Me | Me | H | Me | H |
| Me | Me | Me | H | H | Me |
| Me | Me | Me | H | Me | Me |
| Me | Me | Et | H | H | H |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

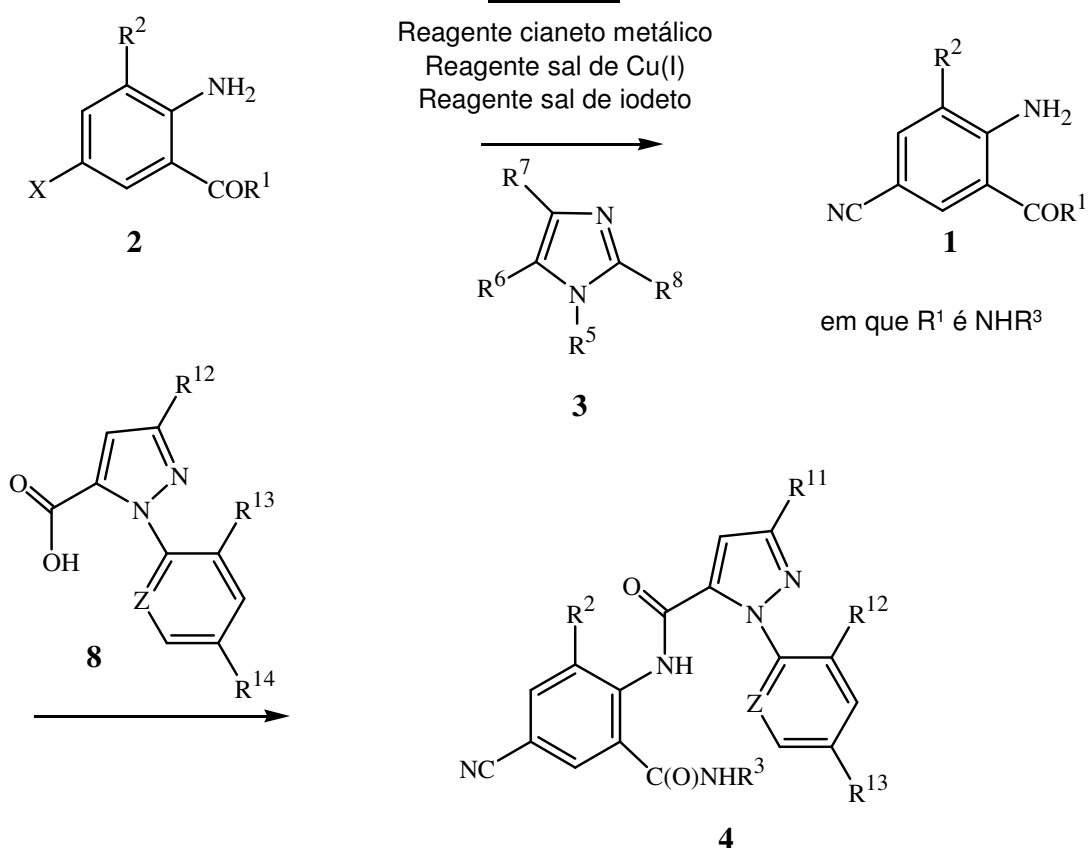
| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Me | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Me | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Me | <i>s</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Me | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | Et | Et | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Et | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | Et | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | Et | <i>s</i> -Bu | H | H | H |

R¹ é OR⁴, X é Br e o cianeto metálico é hexacianoferrato (II) de potássio.

| <u>R²</u> | <u>R⁴</u> | <u>R⁵</u> | <u>R⁶</u> | <u>R⁷</u> | <u>R⁸</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Me | Et | <i>i</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -pentila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -hexila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -heptila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -octila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -nonila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -decila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -decila | Me | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -undecila | H | H | H |
| Me | Et | <i>n</i> -dodecila | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | Et | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |
| Me | <i>i</i> -Pr | Et | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | H | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | Me | H | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | H |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | H | Me |
| Me | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | H | Me | Me |

[0099] A Tabela 2 ilustra transformações específicas de

preparação de compostos de Fórmula 4 a partir de compostos de Fórmula 2 segundo um método de acordo com a presente invenção. A conversão do composto de Fórmula 1 no composto de Fórmula 4 pode ser realizada, por exemplo, de acordo com o método do Esquema 6 utilizando um cloreto de sulfonila tal como cloreto de metanossulfonila na presença de um solvente como acetonitrila e uma base tal como 3-picolina. Para estas transformações, o reagente de cianeto metálico é cianeto de sódio, o reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto são iodeto de cobre (I) e composto de Fórmula 3 é 1-metil-1*H*-imidazol (ou seja, R⁵ é Me, R⁶, R⁷ e R⁸ são H).

TABELA 2R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| Et | Br | F |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| Et | Br | F |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>n</i> -Pr | Br | F |
| <i>i</i> -Pr | Br | F |
| <i>n</i> -Bu | Br | F |
| <i>i</i> -Bu | Br | F |
| <i>s</i> -Bu | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| Et | Br | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>s</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>n</i> -Pr | Br | F |
| <i>i</i> -Pr | Br | F |
| <i>n</i> -Bu | Br | F |
| <i>i</i> -Bu | Br | F |
| <i>s</i> -Bu | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| Et | Br | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>s</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| Et | Br | Br |
| <i>n</i> -Pr | Br | Br |
| <i>i</i> -Pr | Br | Br |
| <i>n</i> -Bu | Br | Br |
| <i>i</i> -Bu | Br | Br |
| <i>s</i> -Bu | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| Et | Cl | F |
| <i>n</i> -Pr | Cl | F |
| <i>i</i> -Pr | Cl | F |
| <i>n</i> -Bu | Cl | F |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| Et | Br | Br |
| <i>n</i> -Pr | Br | Br |
| <i>i</i> -Pr | Br | Br |
| <i>n</i> -Bu | Br | Br |
| <i>i</i> -Bu | Br | Br |
| <i>s</i> -Bu | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| Et | Cl | F |
| <i>n</i> -Pr | Cl | F |
| <i>i</i> -Pr | Cl | F |
| <i>n</i> -Bu | Cl | F |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>i</i> -Bu | Cl | F |
| <i>s</i> -Bu | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| Et | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>s</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>i</i> -Bu | Cl | F |
| <i>s</i> -Bu | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| Et | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>s</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| Et | Cl | Br |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>s</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| Et | Cl | Br |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>s</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Cl |
| H | CF ₃ | Br |
| Me | CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| H | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | F |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| H | OCF ₂ H | F |
| Me | OCF ₂ H | F |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Cl |
| H | CF ₃ | Br |
| Me | CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Br |
| 1- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 2- CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| H | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | F |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| H | OCF ₂ H | F |
| Me | OCF ₂ H | F |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | F |
| H | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | Cl |
| H | OCF ₂ H | Br |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | F |
| H | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | Cl |
| H | OCF ₂ H | Br |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | F |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | F |

R² é Me, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-bicyclopropyl-2- yl | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-bicyclopropyl-2- yl | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |

R² é Me, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |

R² é Me, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| c-PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| c-PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |

R² é Me, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| c-PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| c-PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-bicyclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |

R² é Me, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | F |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Cl, X é Br, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | F |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| Et | Br | F |
| <i>n</i> -Pr | Br | F |
| <i>i</i> -Pr | Br | F |
| <i>n</i> -Bu | Br | F |
| <i>i</i> -Bu | Br | F |
| <i>s</i> -Bu | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| Et | Br | Br |
| <i>n</i> -Pr | Br | Br |
| <i>i</i> -Pr | Br | Br |
| <i>n</i> -Bu | Br | Br |
| <i>i</i> -Bu | Br | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| Et | Br | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>s</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2- ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| Et | Cl | F |
| <i>n</i> -Pr | Cl | F |
| <i>i</i> -Pr | Cl | F |
| <i>n</i> -Bu | Cl | F |
| <i>i</i> -Bu | Cl | F |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| s-Bu | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| Et | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Cl |
| s-Bu | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| s-Bu | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2- ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | Cl | F |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| Et | Cl | Br |
| <i>n</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>i</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>n</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>i</i> -Bu | Cl | Br |
| s-Bu | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2- ila | Cl | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Br |
| Me | CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Br |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Br |
| H | OCF ₂ H | F |
| Me | OCF ₂ H | F |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | F |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| ila | | |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | Cl | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2- ila | CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | CF ₃ | Cl |
| H | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | F |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | OCH ₂ CF ₃ | F |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1- ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Cl |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | Cl |
| H | OCF ₂ H | Br |
| Me | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| ila | | |
| H | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| 1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| <i>t</i> -Bu | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é H e Z é CH.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Cl |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é F e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | Cl |
| Me | OCF ₂ H | Br |
| Et | OCF ₂ H | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | F |
| Me | Br | F |
| <i>t</i> -Bu | Br | F |
| <i>c</i> -Pr | Br | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | F |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| H | Br | Cl |
| Me | Br | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Br | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Br | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Br | Cl |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é Cl e Z é N.

| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | F |
| H | Br | Br |
| Me | Br | Br |
| <i>t</i> -Bu | Br | Br |
| <i>c</i> -Pr | Br | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Br | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Br | Br |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Br |
| H | Cl | Br |
| Me | Cl | Br |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Br |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Br |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Br |
| H | CF ₃ | F |
| Me | CF ₃ | F |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | F |
| 2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | CF ₃ | F |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | F |
| H | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Cl |
| <i>t</i> -Bu | CF ₃ | Cl |
| Me | CF ₃ | Br |
| Et | CF ₃ | Br |

R² é Me, X é Cl, R¹³ é Cl e Z é N.

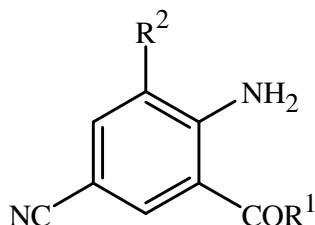
| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
|--|----------------------------------|-----------------------|
| (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Br | Cl |
| H | Cl | F |
| Me | Cl | F |
| <i>t</i> -Bu | Cl | F |
| <i>c</i> -Pr | Cl | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | F |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-ila | Cl | F |
| H | Cl | Cl |
| Me | Cl | Cl |
| <i>t</i> -Bu | Cl | Cl |
| <i>c</i> -Pr | Cl | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-2-ila | Cl | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | Cl | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | F |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | F |
| <i>c</i> -Pr | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | OCH ₂ CF ₃ | Cl |
| Me | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Et | OCH ₂ CF ₃ | Br |
| Me | OCF ₂ H | F |
| Et | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -Pr | OCF ₂ H | Cl |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | OCF ₂ H | Cl |

| R ² é Me, X é Cl, R ¹³ é Cl e Z é N. | | | R ² é Me, X é Cl, R ¹³ é Cl e Z é N. | | |
|--|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> | <u>R³</u> | <u>R¹¹</u> | <u>R¹²</u> |
| <i>c</i> -Pr | CF ₃ | Br | 1,1'-biciclopropil-2-ila | OCF ₂ H | F |
| <i>c</i> -PrCH ₂ | CF ₃ | Br | Me | OCF ₂ H | Br |
| 1,1'-biciclopropil-1-ila | CF ₃ | Br | Et | OCF ₂ H | Br |

[00100] O presente relatório descritivo inclui a Tabela 3 que é construída da mesma forma que a Tabela 2 acima, exceto pela substituição do composto de Fórmula 3 da Tabela 2 (ou seja, 1-metil-1H-imidazol) por 1-butil-1H-imidazol (ou seja, R⁵ é n-Bu, R⁶, R⁷ e R⁸ são H) na Tabela 3. R², R³, R¹¹, R¹² e R¹³ na Tabela 3 são conforme relacionado na Tabela 2.

REIVINDICAÇÕES

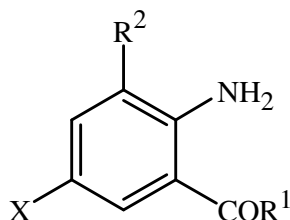
1. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO de
Fórmula 1:

**1**

em que:

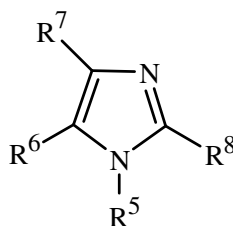
- R¹ é NHR³;
- R² é CH₃ ou Cl;
- R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e

caracterizado pelo fato de que compreende colocar em contato
(1) um composto de Fórmula 2:

**2**

em que X é Br ou Cl;

com (2) um reagente de cianeto metálico, que compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados a partir do grupo que consiste em cianetos de metal alcalino e cianeto de cobre (I), (3) um reagente de sal de cobre (I), (4) um reagente de sal de iodeto e (5) pelo menos um composto de
Fórmula 3:



3

em que:

- R^5 é H, fenila ou benzila; ou alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída com NR⁹R¹⁰;
- cada R^6 , R^7 e R^8 é independentemente H, alquila C₁-C₁₂, fenila ou benzila; ou
- R^6 e R^7 são tomados em conjunto como -CH=CH-CH=CH-; e
- R^9 e R^{10} são tomados em conjunto como -CH=N-CH=CH- opcionalmente substituído por até três substituintes independentemente selecionados a partir da alquila C₁-C₁₂;

desde que, quando X é Cl, R² é metila.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto compreendem iodeto de cobre (I).

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um composto de Fórmula 3 compreende um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em 1-metil-1*H*-imidazol, 1-etil-1*H*-imidazol, 1-propil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol, 1-pentil-1*H*-imidazol, 1-hexil-1*H*-imidazol, 4-metilimidazol, 1,1'-(1,4-butanodiil)bis-1*H*-imidazol, 1,1'-(1,5-pentanodiil)bis-1*H*-imidazol e 1,1'-(1,6-hexanodiil)bis-1*H*-imidazol.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um composto de Fórmula 3 compreende 1-metil-1*H*-imidazol ou 1-butil-1*H*-imidazol.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que o composto de Fórmula 2 é colocado em contato com um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e, em seguida, o reagente de cianeto metálico, o reagente de sal de cobre (I), o reagente sal de iodeto e o pelo menos um composto de Fórmula 3 são adicionados sequencialmente à mistura.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em xilenos, tolueno, clorobenzeno, metoxibenzeno, 1,2,4-trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno, etilbenzeno, (1-metiletil)benzeno, naftalenos substituídos por alquila C₁-C₃, mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₉-C₁₀ (ShellSol A100) e mistura de hidrocarbonetos aromáticos C₁₀-C₁₁ (ShellSol A150).

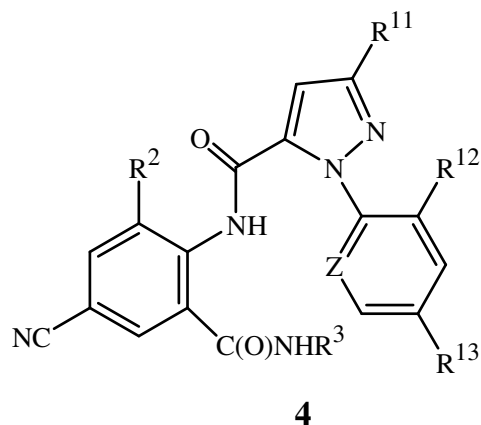
7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados do grupo que consiste em xilenos, tolueno, 1,2,4-trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno e 1-metilnaftaleno.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o reagente de cianeto metálico compreende cianeto de sódio.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é Br e o composto de Fórmula 1 é preparado como um sólido, sendo que dito método compreende: colocar em contato um composto de Fórmula 2 com um solvente orgânico apropriado para formar uma mistura e, em seguida, adicionar sequencialmente o reagente de cianeto metálico, o reagente de sal de cobre (I), o reagente de sal de iodeto e o composto ou compostos de Fórmula 3, manter a temperatura da mistura entre 145°C e 180°C por 5 a 8 horas, resfriar a mistura entre 0°C a 50°C, adicionar água à mistura, opcionalmente agitar por 1 a 24 horas e, em seguida, recuperar o composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 1 é 2-amino-5-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida.

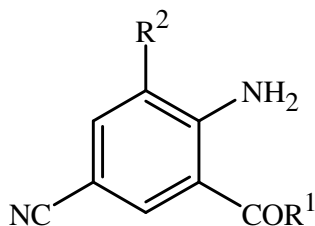
11. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO de Fórmula 4:



em que:

- R² é CH₃ ou Cl;
- R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;
- Z é CR¹⁴ ou N;
- R¹¹ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;
- R¹² é F, Cl ou Br;
- R¹³ é H, F ou Cl; e
- R¹⁴ é H, F, Cl ou Br;

caracterizado pelo fato de que utiliza um composto de Fórmula 1:



1

em que:

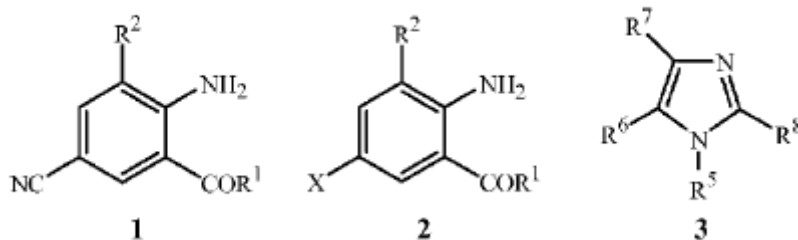
- R^1 é NHR^3 ;

e que é pela preparação de dito composto de Fórmula 1 pelo método conforme descrito na reivindicação 1.

12. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^2 é CH_3 , R^3 é CH_3 , R^{11} é Br, R^{12} é Cl, R^{13} é H, Z é N.

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

A presente invenção refere-se a um método de preparação de um composto de Fórmula 1 que compreende colocar em contato o composto de Fórmula 2 com um reagente de cianeto metálico, um reagente de sal de cobre (I), um reagente de sal de iodo e pelo menos um composto de Fórmula 3



em que R¹ é NHR³ ou OR⁴; R² é CH₃ ou Cl; R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; R⁴ é H ou alquila C₁-C₄; X é Br ou Cl; e R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são conforme definido no relatório descritivo. Também é descrito um método de preparação de um composto de Fórmula 4 em que R¹¹, R¹², R¹³ e Z são conforme definido no relatório descritivo, utilizando um composto de Fórmula 1, caracterizado pela preparação do composto de Fórmula 1 por meio do método descrito acima ou utilizando um composto de Fórmula 1 preparado por meio do método descrito acima.

