



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

(21) PI 0719473-0 A2



(22) Data de Depósito: 18/12/2007
(43) Data da Publicação: 11/02/2014
(RPI 2249)

(51) Int.Cl.:
C07C 231/12
C07C 253/14
C07C 233/65
C07C 255/58
C07D 401/04

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

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2006 US 60/876,394,
21/02/2007 US 60/902,465, 21/02/2007 US 60/902,465, 21/12/2006
US 60/876,394

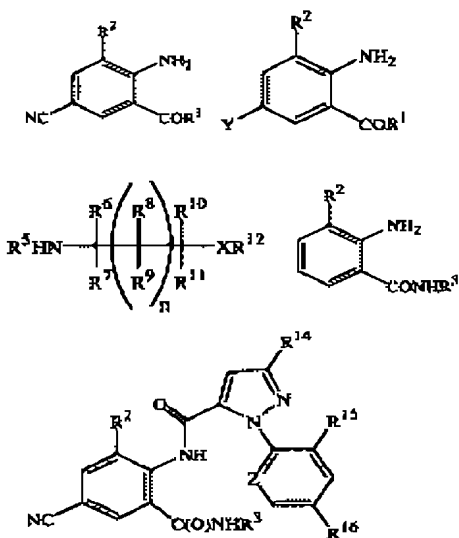
(73) Titular(es): E.I Du Pont de Nemours and Company

(72) Inventor(es): DONALD JOSEPH DUMAS, David Gary Annis,
David Gary Annis, Joerg Bruening, Martin James Currie, Rafael
Shapiro

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT US2007025800 de
18/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/082502de
10/07/2008



“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS”

CAMPO DA INVENÇÃO

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

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5

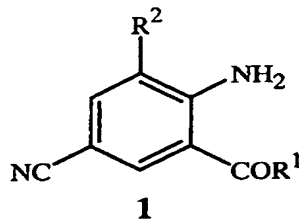
A preparação de certos ácidos de 2-amino-5-cianobenzoicos e sua utilidade como intermediários para a preparação de inseticida cianoantranílico diamidas correspondentes foi descrita (vide, por exemplo, Esquema 9 no documento WO 2004/067528; Esquema 9 e Exemplo 2, Etapa A
10 no documento WO 2006/068669; e Esquema 15 e Exemplo 6, Etapa B no documento WO 2006/062978).

No entanto, permanece uma necessidade por novos ou melhores métodos adequados para fornecer rapidamente os derivados do ácido 2-amino-5-cianobenzoico.

15

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção está direcionada a um método para a preparação de um composto de Fórmula 1



em que:

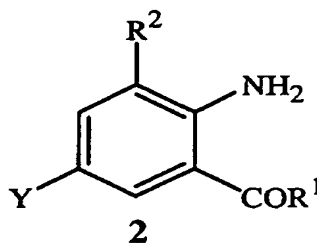
20

- R¹ é NHR³ ou OR⁴;

- R² é CH₃ ou Cl;

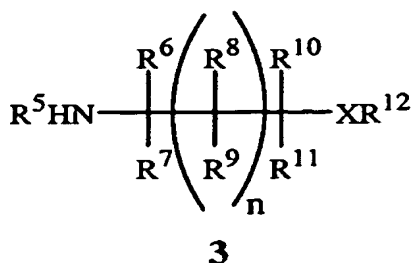
- R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e

- R⁴ é H ou alquila C₁-C₄; compreendendo (1) o contato de um composto de Fórmula 2



em que Y é Br ou Cl;

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



5

em que:

- X é NR¹³ ou O;

- R⁵, R⁷, R⁸, R⁹; R¹¹ e R¹² são independentemente H ou alquila

C₁-C₄;

- R⁶ e R¹⁰ são independentemente H, alquila C₁-C₄ ou fenila;

10

- R¹³ é H ou metila, e

- n é 0 ou 1,

desde que:

(i) quando n for 0, X for NR¹³, e R⁵, R¹² e R¹³ forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H;

15

(ii) quando n for 1, X for NR¹³, e R⁵, R¹² e R¹³ forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H;

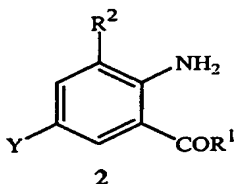
(iii) quando n for 0, X for O, e R⁵ e R¹² forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H,

(iv) quando n for 1, X for O, e R⁵ e R¹² forem H, então, pelo

menos, dois dentre R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são diferentes de H, e

(v) quando Y for Cl, então R^2 é metila.

A presente invenção também apresenta um método para a preparação de um composto de Fórmula 2,



5 em que:

- Y é Br;

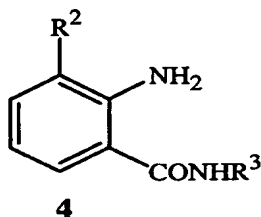
- R^1 é NHR^3 ;

- R^2 é CH_3 ou Cl; e

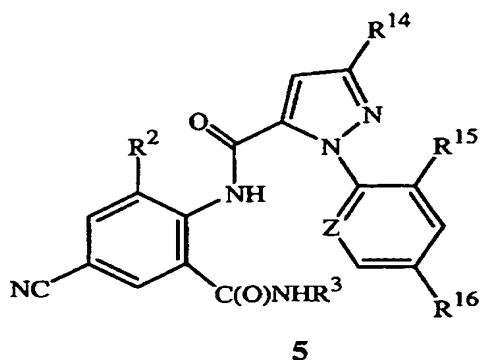
- R^3 é H, alquila C_1 - C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila,

10 ciclopropilmetila ou metilciclopropila;

que compreende a introdução (a) de um gás que contém bromo em (b) um líquido que contém um composto de Fórmula 4



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



em que:

- R² é CH₃ ou Cl;

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

5 - Z é CR¹⁷ ou N;

- R¹⁴ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

- R¹⁵ é F, Cl ou Br;

- R¹⁶ é H, F ou Cl; e

- R¹⁷ é H, F, Cl ou Br;

10 utilizando um composto de Fórmula 1. O método caracterizado pela preparação do composto de Fórmula 1 a partir do composto de Fórmula 2 pelo método descrito acima.

Os aspectos relacionados adicionais da presente invenção se referem às combinações dos métodos descritos acima, incluindo um método para a preparação de um composto de Fórmula 5 compreendendo a
15 preparação de um composto de Fórmula 2 conforme descrito acima, então, a preparação de um composto de Fórmula 1 a partir de compostos de Fórmula 2 conforme descrito acima e, em seguida, a preparação do composto de Fórmula 5 utilizando o composto de Fórmula 1.

20 **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Conforme descritos no presente pedido, os termos “compreende”, “compreendendo”, “inclui”, “incluindo”, “possui”, “possuindo”, ou qualquer outra variação dos mesmos, pretende abranger uma inclusão não exclusiva. Por exemplo, uma composição, processo, método, artigo ou equipamento que
25 compreende uma lista de elementos, não está necessariamente limitada apenas àqueles elementos, mas também inclui outros elementos não listados expressamente ou inerentes a tal composição, processo, método, artigo ou equipamento. Além disso, a menos que explicitamente declarado o contrário,

“ou” se refere a um ou inclusivo e não a um ou exclusivo. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou não presente), A é falso (ou não presente) e B é verdadeiro (ou presente) e ambos A e B são verdadeiros (ou presentes).

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

Em alguns exemplos no presente pedido, as proporções são citadas como números simples, que são relativos ao número 1, por exemplo, uma proporção de 4 significa 4:1.

15 Conforme utilizado no presente pedido, o termo cianeto equivalente quando se refere a um composto que compreende um ou mais grupos cianeto, diz respeito ao número de íons cianetos (CN⁻) por mol do composto contendo cianeto. Por exemplo, um reagente de hexacianoferrato (II) reagente possui seis íons cianetos por mol; portanto, se a proporção
20 equivalente de cianeto de um reagente de hexacianoferrato (II) em relação a outro reagente for de 1: 1, então a proporção em mol seria de 0,167: 1.

Nas citações acima, o termo “alquila” inclui alquila de cadeia linear ou ramificada, tal como metila, etila, *n*-propila, *i*-propila ou isômeros de butila diferentes.

25 O termo “ciclopropilciclopropila” denota a substituição da ciclopropila em um anel ciclopropila. Os exemplos de “ciclopropilciclopropila”, incluem 1,1'-biciclopropil-1-il, 1,1'-biciclopropil-2-il e os isômeros diferentes, tais como o (1R, 2S)-1,1'-biciclopropil-2-il e (1R, 2R)-1,1'-biciclopropil-2-il.

O radical com base em carbono se refere a um componente molecular monovalente que compreende um átomo de carbono que conecta o radical ao restante da estrutura química através de uma única ligação. Os radicais com base em carbono podem compreender, opcionalmente, grupos aromáticos saturados, insaturados e aromáticos, cadeias, anéis e sistemas de anéis e heteroátomos. Embora os radicais com base em carbono não sejam submetidos a qualquer limite particular no tamanho, no contexto da presente invenção, eles compreendem tipicamente de 1 a 16 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos. São importantes os radicais com base em carbono selecionados a partir de alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₂ e fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila C₁-C₃, halogênio e nitro.

Conforme referido na presente descrição, o termo “ácido carboxílico” significa um composto químico orgânico que compreende pelo menos um grupo funcional de ácido carboxílico (isto é, -C(O)OH). O termo “ácido carboxílico” não inclui o composto de ácido carbônico (isto é, OHC(O)OH). Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, o ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico e ácido cítrico. O termo “pK_a eficaz” se refere ao pK_a do grupos funcionais do ácido carboxílico, ou se o composto possui mais de um grupo funcional do ácido carboxílico, “pK_a eficaz” se refere ao pK_a do grupo funcional do ácido carboxílico mais ácido. Conforme referido no presente pedido, o “pH eficaz” de uma substância não aquosa ou mistura, tal como uma mistura de reação, é determinada pela mistura de uma alíquota da substância ou mistura com cerca de 5 a 20 volumes de água e, então, medindo o pH da mistura aquosa resultante (por exemplo, com um pHmêtro). Conforme referido no presente pedido, uma substância “substancialmente anidra” significa que a substância contém não mais de cerca de 1% em peso de água. O nome

químico do “anidrido isatoico” é outro nome correspondente ao nome químico atual (Chemical Abstracts name) “2H-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona”.

As realizações da presente invenção incluem:

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

10 Realização A2. O método da Realização A1 em que R^1 é NHR^3 .

Realização A3. O método da Realização A2 em que R^3 é alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

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

15 Realização A5. O método da Realização A4 onde R^3 é metila.

Realização A6. O método da Realização A1 em que Y é Br.

20 Realização A7. O método da Realização A1 em que o reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos selecionados a partir do grupo que consiste em cianetos de metais alcalinos e hexacianoferratos (II) de metais alcalinos.

Realização A8. O método da Realização A7 onde reagente (2) compreende um ou mais cianetos metálicos contrato selecionados a partir do grupo que consiste em cianeto de sódio, cianeto de potássio, hexacianoferrato de potássio (II) e hexacianoferrato de sódio (II).

25 Realização A9. O método da Realização A8 em que o reagente (2) compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em cianeto de sódio, cianeto de potássio e hexacianoferrato de potássio (II).

Realização A10. O método da Realização A9 em que o reagente (2) compreende cianeto de sódio ou o hexacianoferrato de potássio (II).

Realização A11. O método da Realização A10 em que o reagente (2) compreende o cianeto de sódio.

5 Realização A12. O método da Realização em que a proporção equivalente de cianeto do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1.

10 Realização A13. O método da Realização A12 em que a proporção equivalente de cianeto do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1,15.

Realização A14. O método da Realização A1 em que a proporção equivalente de cianeto do reagente (2) para o reagente (1) não é superior a cerca de 1,5.

15 Realização A15. O método da Realização A14 em que a proporção equivalente de cianeto de reagente (2) para o reagente (1) não é superior a cerca de 1,25.

Realização A16. O método da Realização A1 em que n é 0.

Realização A17. O método da Realização A1 em que X é NR^{13} .

Realização A18. O método da Realização A1 em que R^{13} é H.

20 Realização A19. O método da Realização A1 em que R^5 é metila ou H.

Realização A20. O método da Realização A1 em que R^6 e R^{10} são H.

25 Realização A21. O método da Realização A1 em que R^7 e R^{11} são H.

Realização A22. O método da Realização A1 em que R^{12} é metila ou H.

Realização A23. O método da Realização A1 em que n é 1.

Realização A24. O método da Realização A1 em que R⁸ e R⁹ são cada um independentemente metila ou H.

Realização A25. O método da Realização A1 em que o reagente (5) compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que
5 consiste em N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'- dimetil-1,3-propanodiamina e o 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina.

Realização A26. O método da Realização A25 em que reagente (5) compreende o N,N'-dimetiletilenodiamina.

Realização A27. O método da Realização A1 em que a proporção
10 em mol do reagente (5) para o reagente (3) é de pelo menos cerca de 1.

Realização A28. O método da Realização A27 em que a proporção em mol do reagente (5) para o reagente (3) é pelo menos cerca de 2.

Realização A29. O método da Realização A28 em que a
15 proporção em mol de reagente (5) a reagente (3) é pelo menos cerca de 4.

Realização A30. O método da Realização A1 em que a proporção em mol do reagente (5) para o reagente (3) não é superior a cerca de 10.

Realização A31. O método da Realização A30 em que a proporção em mol do reagente (5) para o reagente (3) não é superior a cerca
20 de 6.

Realização A32. O método da Realização A1 em que a proporção em mol de reagente (3) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,01.

Realização A33. O método da Realização A32 em que a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) é de pelo menos cerca
25 de 0,1.

Realização A34. O método da Realização A33 em que a A33 proporção em mol de reagente (3) de reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,15.

Realização A35. O método da Realização A1 em que a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) é inferior a cerca de 1.

Realização A36. O método da Realização A1 em que a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,99.

5 Realização A37. O método da Realização A36 em que a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,5.

10 Realização A38. O método da Realização A37 em que quando Y for Cl, então, a proporção molar do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,4.

Realização A39. O método da Realização A38 em que quando Y for Cl, então, a proporção molar do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,3.

15 Realização A40. O método da Realização A37 em que a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,25.

Realização A41. O método da Realização A40 em que quando Y for Br, então, a proporção em mol do reagente (3) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,2.

20 Realização A42. O método da Realização A1 em que a proporção em mol do reagente (4) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0.001.

Realização A43. O método da Realização A42 em que a proporção em mol do reagente (4) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,05.

25 Realização A44. O método da Realização A43 em que a proporção em mol de reagente (4) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 0,15.

Realização A45. O método da Realização A1 em que a proporção

em mol do reagente (4) para o reagente (1) é inferior a cerca de 1.

Realização A46. O método da Realização A1 em que a proporção em mol do reagente (4) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,5.

Realização A47. O método da Realização A46 em que quando Y for Cl, então a proporção molar do reagente (4) para o reagente (1) não será superior a cerca de 0,4.

Realização A48. O método da Realização A47 em que Y for Cl, então, a proporção molar do reagente (4) para o reagente (1) não é superior a cerca de 0,3.

Realização A49. O método da Realização A46 em que quando Y for Br, então, a proporção em mol do reagente (4) para o reagente (1) não será superior a cerca de 0,2.

Realização A50. O método da Realização A1 em que o reagente (3) e o reagente (4) compreendem o iodeto de cobre (I).

Realização A51. O método da Realização A1 em que reagente (1), o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são colocados em contato em um solvente orgânico adequado.

Realização A52. O método da Realização A1 em que reagente (1) é colocado em contato com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura e, então, o reagente (2), o reagente (3), o reagente (4) e o reagente (5) são adicionado em sequência à mistura.

Realização A53. O método de acordo com uma das Realizações de A51 a A52 em que o solvente orgânico apropriado compreende um ou mais solventes selecionados a partir do grupo que consiste em hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos não halogenados e halogenados.

Realização A54. O método da Realização A53 em que o solvente orgânico adequado compreende um ou mais solventes selecionados a partir do grupo que consiste em heptano, xilenos, tolueno, clorobenzeno, 1,2,4-

trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno, etilbenzeno, (1-metiletil)benzeno (também conhecido como cumeno) e naftalenos substituídos por alquila C₁-C₃ (por exemplo, 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno e 1,3-dimetilnaftaleno).

5 Realização A55. O método da Realização A54 em que o solvente orgânico adequado compreende um ou mais solventes selecionados a partir do grupo que consiste em xilenos, tolueno, clorobenzeno, 1,2,4-trimetilbenzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno e 1-metilnaftaleno.

10 Realização A56. O método de acordo com uma das Realizações de A51 a A52, em que Y é Br e o solvente orgânico apropriado compreende os xilenos.

Realização A57. O método de acordo com uma das Realizações de A51 a A52 em que Y é Cl e o solvente orgânico apropriado compreende o 1-metilnaftaleno.

15 Realização A58. O método de acordo com uma das Realizações A51, A52, A53, A54, A55, A56 e A57 em que a proporção entre o volume do solvente orgânico adequado e o peso do reagente (1) é de pelo menos cerca de 2 mL/g.

20 Realização A59. O método da Realização A58 em que a proporção do volume de solvente orgânico adequado e do peso do reagente (1) é de pelo menos cerca de 3 mL/g.

25 Realização A60. O método de acordo com uma das Realizações A51, A52, A53, A54, A55, A56 e A57 em que a proporção entre o volume de solvente orgânico adequado e do reagente (1) não é superior a cerca de 10 mL/g.

Realização A61. O método da Realização A60, em que a proporção do volume de solvente orgânico adequado e do peso do reagente (1) não é superior a cerca de 6 mL/g.

Realização A62. O método de acordo com uma das Realizações A51, A52, A53, A54, A55, A56 e A57 em que a proporção em peso do solvente orgânico adequado e do reagente (1) é de pelo menos cerca de 2.

Realização A63. O método da Realização A62 em que a proporção em peso do solvente orgânico adequado e do reagente (1) é de pelo menos cerca de 3.

Realização A64. O método de acordo com uma das Realizações A51, A52, A53, A54, A55, A56 e A57 em que a proporção em peso do solvente orgânico adequado e do reagente (1) não é superior a cerca de 10.

Realização A65. O método da Realização A64 em que a proporção em peso do solvente orgânico adequado e do reagente (1) não é superior que cerca de 6.

Realização A66. O método da Realização A51 em que o reagente (1) é colocado em contato com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, e o reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5), são adicionados à mistura de modo sequencial, e então a mistura é purgada com um gás inerte.

Realização A67. O método da Realização A51 em que o reagente (1) é colocado em contato com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, e reagente (2), reagente (3) e reagente (4) são sequencialmente adicionados à mistura, a mistura é purgada com um gás inerte, e então o reagente (5) é adicionado.

Realização A68. O método da Realização A51 em que o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado, e a pressão é aumentada acima da pressão atmosférica e a temperatura é aumentada acima do ponto de ebulição do solvente a pressão atmosférica.

Realização A69. O método da Realização A51 em que, quando Y

for Cl então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado a uma temperatura não superior a cerca de 200°C.

5 Realização A70. O método da Realização A69 em que, quando Y for Cl, então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado a uma temperatura não superior a cerca de 190°C.

10 Realização A71. O método da Realização A51 em que o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura não superior a cerca de 170°C.

15 Realização A72. O método da Realização A71 em que o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura não superior a cerca de 160°C.

Realização A73. O método da Realização A51 em que reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a 115°C.

20 Realização A74. O método da Realização A73 em que o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a cerca de 120°C.

25 Realização A75. O método da Realização A74 em que, quando então Y for Br, então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a cerca de 125°C.

Realização A76. O método da Realização A75 em que, quando Y

for Br, então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a cerca de 130°C.

Realização A77. O método da Realização A51 em que, quando, Y for Cl, então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a 140°C.

Realização A78. O método da Realização A77 em que, quando Y for Cl, então o reagente (1), reagente (2), reagente (3), reagente (4) e reagente (5) são colocados em contato com o solvente orgânico adequado em uma temperatura superior a cerca de 155°C.

Realização A79. O método da Realização A1 em que Y 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 adequado para formar uma mistura e, em seguida, adicionar sequencialmente o reagente (2), reagente (3) , reagente (4) e reagente (5) à mistura, mantendo a temperatura da mistura entre cerca de 120 e 160°C em cerca de 2 a cerca de 24 horas, o resfriamento das mistura entre cerca de 0 e 50°C, adicionando água à mistura, opcionalmente agitando por cerca de 15 para cerca de 30 minutos e, em seguida, recuperando um composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

Realização A80. O método da Realização A1 em que Y 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 adequado para formar uma mistura e, em seguida, a adição sequencial do reagente (2), reagente (3) , reagente (4) e reagente (5) na mistura, mantendo a temperatura da mistura entre cerca de 160 e 200°C por cerca de 2 a cerca de 24 horas, o arrefecimento da mistura para cerca de 0 a 50°C, adicionando água à mistura,

opcionalmente agitando por cerca de 15 para cerca de 30 minutos e, em seguida, recuperar um composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

Realização A81. O método de acordo com uma das Realizações A79 e A80, em que o composto de Fórmula 1 é o 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

Realização A82. O método da Realização, em que R^1 é NHR^3 e Y é mais Br compreendendo preparar o reagente (1) usando um método que compreende a introdução (a) um gás que contém bromo em (b) um líquido contendo um composto da Fórmula 4.

Realização B1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 2 que compreende a introdução do reagente (a) (ou seja, um gás que contém bromo) para o reagente (b) (ou seja, um líquido contendo um composto de Fórmula 4).

Realização B2. O método da Realização B1 em que reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contatados na presença de uma base.

Realização B3. O método da Realização B2 em que a base compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste nos hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos e bicarbonatos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio), bases orgânicas (por exemplo, trietilamina, *terc*-butilamina) e sais de metal alcalino de ácidos carboxílicos (por exemplo, acetato de sódio, potássio acetato, propionato de sódio e potássio propionato)

Realização B4. O método da Realização B3 em que a base compreende o hidróxido de sódio ou o acetato de sódio.

Realização B5. O método da Realização B1 em que R^3 é alquila C_1 - C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Realização B6. O método da Realização B5 em que R³ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

Realização B7. O método da Realização B6 em que R₃ é a metila.

Realização B8. O método da Realização B1 em que o reagente
5 (b) inclui um ou mais solventes orgânicos selecionados a partir do grupo que consiste em ácidos carboxílicos alifáticos (por exemplo, ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico) e amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida).

Realização B9. O método da Realização B8 em que o reagente
10 (b) compreende o ácido acético.

Realização B10. O método de acordo com uma Realização B8 e B9 em que o reagente (b) inclui a água.

Realização B11. O método da Realização B8 em que o volume total de um ou mais solventes que compreendem o reagente (b) em relação ao
15 peso do composto de Fórmula 4 é de pelo menos cerca de 2 mL/g.

Realização B12. O método da Realização B11 em que o volume total de um ou mais solventes que compreendem o reagente (b) em relação ao peso do composto de Fórmula 4 é de pelo menos cerca de 3 mL/g.

Realização B13. O método da Realização B12 em que o volume
20 total de um ou mais solventes que compreendem o reagente (b) em relação ao peso do composto de Fórmula 4 é de pelo menos cerca de 5 mL/g.

Realização B14. O método da Realização B8 em que o volume total de um ou mais solventes que compreendem o reagente (b) em relação ao peso do composto de Fórmula 4 não é superior a cerca de 10 mL/g.

25 Realização B15. O método da Realização B14 em que o volume total de um ou mais solventes que compreende o reagente (b) em relação ao peso do composto de Fórmula 4 não é superior a cerca de 6 mL/g.

Realização B16. O método da Realização B1 em que a proporção

em mol de bromo no reagente (a) para o composto de Fórmula 4 é, pelo menos, cerca de 0,95.

Realização B17. O método da Realização B16 em que a proporção em mol de bromo no reagente (a) para o composto de Fórmula 4 é, pelo menos, de cerca de 1.

Realização B18. O método da Realização B1 em que a proporção em mol de bromo no reagente (a) para o composto de Fórmula 4 não é superior a cerca de 1,05.

Realização B19. O método da Realização B18 em que a proporção em mol de bromo no reagente (a) para o composto de Fórmula 4 não é superior a cerca de 1,1.

Realização B20. O método da Realização B1 em que o reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contato em uma temperatura não superior a cerca de 90°C.

Realização B21. O método da Realização B20 em que o reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contato, em uma temperatura não superior a cerca de 70°C.

Realização B22. O método da Realização B1 em que o reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contato, em uma temperatura superior a cerca de 25°C.

Realização B23. O método da Realização B22 em que o reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contato em uma temperatura superior a 45°C.

Realização B24. O método da Realização B23 em que o reagente (a) e o reagente (b) são colocados em contato em uma temperatura superior a 60°C.

Realização C1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para a preparação de um composto de Fórmula 5 utilizando um

composto de Fórmula 1 preparado a partir de um composto de Fórmula 2.

Realização C2. O método da Realização C1 em que Z é N.

Realização C3. O método da Realização C1 em que R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila.

Realização C4. O método da Realização C3 em que R³ é alquila C₁-C₄ ou ciclopropilmetila.

Realização C5. O método da Realização C4 em que R³ é metila.

Realização C6. O método da Realização C1 em que R² é metila.

Realização C7. O método da Realização C1 em que R¹⁴ é Br.

Realização C8. O método da Realização C1 em que R¹⁵ é Cl.

Realização C9. O método da Realização C1 em que R¹⁶ é H.

Realização C10. O método da Realização C1 em que Z é CH.

Realização D1. O método da Realização A1 em que o reagente

(2) compreende um composto de Fórmula 6



6

em que M¹ é um dos metais alcalinos;

Realização D2. O método da Realização D1 em que o reagente (2) é um composto de Fórmula 6.

Realização D3. O método da Realização D1 ou D2 em que M¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em sódio e potássio.

Realização D4. O método da Realização D3 em que M¹ é sódio.

Realização D5. O método da Realização D1 ou D2 em que a proporção molar do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1.

Realização D6. O método da Realização D5 em que a proporção em mol do reagente (2) para o reagente (1) é de pelo menos cerca de 1,15.

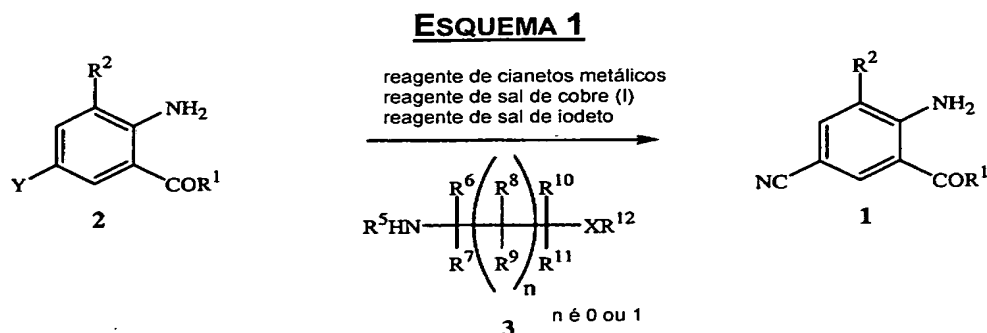
Realização D7. O método da Realização D1 ou D2 em que a proporção molar do reagente (2) para o reagente (1) não é superior a cerca de 1,5.

Realização D8. O método da Realização D7 em que a proporção em mol do reagente (2) para o reagente (1) não é superior a cerca de 1,25.

As realizações da presente invenção podem ser combinadas de qualquer modo. Observa-se que o método de qualquer uma das Realizações de A1-A37, A40-A46, A49-A56, A58-A68, A71-A79, A81-A82, B1-B24, C1-C10 e D1-D8 em que Y é Br. Também é observado que o método de qualquer uma das Realizações A1-A5, A7-A33, A35-A40, A42-A43, A45-A48, A50-A55, A57-A72, A77- A78, A80-A81, C1-C10 e D1-D8 em que Y é Cl.

Nos seguintes Esquemas de 1 a 9, as definições de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, X, Y, Z e n nos compostos de Fórmula 1 até 12 são conforme definidos acima na Descrição Resumida da Invenção e na descrição das Realizações, salvo indicações em contrário. As Fórmulas 1a, 1b e 1c são subconjuntos da Fórmula 1. As Fórmulas 2a e 2b são subconjuntos da Fórmula 2.

Conforme mostrado no Esquema 1, em um método da presente invenção, um composto de Fórmula 1 é preparado ao colocar em contato um composto de Fórmula 2 com um reagente de cianetos metálicos, um reagente de sal de cobre (I), um reagente de sal de iodeto e pelo menos um composto de Fórmula 3.



No presente método especialmente o reagente de cianeto metálico compreende pelo menos um composto selecionado a partir do grupo que consiste em cianetos de metal alcalino ou hexacianoferratos (II) de metal alcalino. Os cianetos de metal alcalino adequados incluem os compostos de fórmula M^1CN (ou seja, Fórmula 6, conforme descrito acima nas Realizações), onde M^1 é um metal alcalino, tal como o sódio e o potássio. Os hexacianoferratos (II) de metal alcalino apropriados incluem, por exemplo, o hexacianoferrato de potássio (II) e hexacianoferrato de sódio (II), ambos os quais estão comercialmente disponíveis a baixo custo, não são tóxicos, são fáceis de manusear e possuem seis íons cianetos disponíveis para transferência para os compostos de Fórmula 2. Os maiores rendimentos da Fórmula 1 são geralmente compostos obtidos na utilização de um reagente cianeto metálico que compreende o cianeto de sódio. Tipicamente, a proporção equivalente de cianeto para o reagente cianeto metálico em relação ao composto de Fórmula 2 é de cerca de 1 a cerca de 1,5, e de maior preferência, de cerca de 1,15 para cerca de 1,25. A utilização dos cianetos de metal alcalino, reduzindo o tamanho das partículas dos cianetos de metal alcalino antes da utilização, pode facilitar os rendimentos ótimos dos compostos de Fórmula 1. Moer ou triturar os cianetos de metal alcalino antes da sua utilização pode proporcionar um material de menor tamanho de partícula.

No método do Esquema 1, acredita-se que o cobre (I) age como uma fonte de uma espécie química que catalisa a conversão dos compostos de Fórmula 2 para os de Fórmula 1. Os reagentes de sal de cobre (I) adequados compreendem um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em sais de cobre (I), tais como o iodeto de cobre (I), brometo de cobre (I), cloreto de cobre (I), cianeto de cobre (I) e triflato de cobre (I) ($CuOSO_2CF_3$). A proporção molar do reagente de sal de cobre (I) (com base em Cu (I)) para os compostos de Fórmula 2 é de cerca de 0,01 a cerca de 1 e, de preferência,

de cerca de 0,1 a cerca de 0,99, e mais de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 0,4. Quando Y é Br, são de maior preferência as proporções molares de cerca de 0,15 a cerca de 0,2 de sal de cobre (I) para o composto de Fórmula 2. Quando Y é Cl, são de maior preferência, as proporções molares de cerca de 0,3 a cerca de 0,4 de sal de cobre (I) para o composto de Fórmula 2.

Sem estar restrito a nenhuma teoria particular, acredita-se nas condições método apresentado um ácido 5-(bromo ou cloro) benzoico ou os derivados da Fórmula 2 é convertido no ácido 5-iodobenzoico correspondente ou derivados na presença de um sal de iodeto. Os reagentes de sal de iodeto apropriados compreendem um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em amônio quaternário, sais de iodeto de metal alcalino e alcalino-terroso, tais como o iodeto de cobre (I), iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de zinco, iodeto de lítio, iodeto de cálcio, tetrabutyl iodeto de amônio e iodeto de tetrametilamônio. A proporção do sal de iodeto para o composto de Fórmula 2 é de cerca de 0,001 a cerca de 1, e de preferência, de cerca de 0,05 a cerca de 0,4, e de maior preferência, de cerca de 0,1 a cerca de 0,4.

No método do Esquema 1 maiores rendimentos dos compostos de Fórmula 1 com ótimas velocidade de reação são muitas vezes obtidos quando o iodeto de cobre (I) é utilizado como fonte do reagente de sal de cobre (I) e do reagente de sal de iodeto. Quando iodeto de cobre (I) é utilizado no presente método, tipicamente, a proporção em mol é de cerca de 0,1 a cerca de 0,4 em relação ao composto de Fórmula 2. Em alguns casos pode ser vantajosa a utilização de iodeto de cobre (I) em combinação com outro reagente de sal de iodeto, tais como iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de zinco, iodeto de tetrabutylamônio ou iodeto de tetrametilamônio. A utilidade do iodeto de cobre (I) além de outro reagente de sal de iodeto depende das condições específicas de reação e do substrato. Tipicamente, o rendimento

ótimo dos compostos de Fórmula 1 pode ser obtido a partir do presente processo pela simples utilização de iodeto de cobre (I) como a única fonte de reagente de sal de iodeto.

Compostos de Fórmula 3 são ligantes bidentado quelantes que compreendem os sítios de ligação de nitrogênio e/ou de nitrogênio – oxigênio. Descobriu-se que estes ligantes aceleram a velocidade de conversão dos compostos de Fórmula 2 para Fórmula 1. Sem estar restrito por nenhuma teoria particular, acredita-se que os ligantes facilitam a reação através do aumento da solubilidade e/ou reatividade do catalisador de cobre (I) através da formação um complexo de cobre-ligante.

Os compostos de Fórmula 3 em que X é NR^{13} são preferidos, tais como, mas não se limitados a, diaminas alifáticas. No método do Esquema 1, tipicamente, os maiores rendimentos dos compostos de Fórmula 1 e as velocidades de reação mais favoráveis são obtidos com a utilização de um ou mais dos seguintes ligantes disponíveis comercialmente: N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina ou 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina. A proporção molar dos compostos de Fórmula 3 do reagente de sal de cobre (I) é normalmente de cerca de 1 a cerca de 10. A medida que as proporções molares superiores a 1 podem, muitas vezes, acelerar a reação enquanto as proporções acima 6 geralmente oferecem pouco benefício adicional, enquanto aumenta os custos, a proporção é, de preferência, de cerca de 4 a cerca de 6. Além de facilitar a reação, utilizando as proporções molares dos compostos de Fórmula 3 para o reagente de sal de cobre (I) superiores a 1, descobriu-se que reduz o nível impurezas de cobre residual remanescentes no produto desejado após simples purificação, tais como a diluição em água, filtração, lavagem com água e, opcionalmente, um solvente orgânico. Quando a N,N'-dimetiletilenodiamina é utilizada como ligante, as proporções molares tipicamente de pelo menos cerca de 5 com relação ao reagente de sal de cobre

(I) são eficazes para minimizar a presença de impurezas de cobre residual nos produtos de Fórmula 1.

A reação do Esquema 1 é normalmente realizada em um solvente orgânico adequado. Uma variedade de solventes pode ser utilizada para formar o solvente adequado para este método. Normalmente, o método é mais satisfatoriamente realizado utilizando os solventes nos quais os compostos de Fórmula 2 são, de preferência, completamente ou pelo menos substancialmente solúveis e o reagente de cianeto metálico possui uma baixa solubilidade no volume de solventes utilizados e em temperaturas ambientes normais. Os exemplos de solventes adequados incluem os hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos halogenados e não halogenados, tais como o heptano, xilenos, tolueno, clorobenzeno, 1,2,4-trimetil-benzeno, 1,3,5-trimetilbenzeno, etilbenzeno, (1-metiletil) benzeno (também conhecido como cumeno) e naftalenos substituído por alquila C₁-C₃ (por exemplo, 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno, 1,5-dimetilnaftaleno, 2,6-dimetilnaftaleno e 1,3-dimetil-naftaleno). É importante como solvente o 1,2-dimetilbenzeno (o-xileno), 1,3-dimetilbenzeno (m-xileno), 1,4-dimetilbenzeno (p-xileno), ou uma mistura isomérica dos mesmos, que é comumente conhecido como xilenos. Quando Y é Br, descobriu-se que a reação procede rapidamente em solventes xileno em temperaturas perto dos pontos de ebulição normal dos solventes para fornecer produtos muitas vezes em rendimento e/ou grau de pureza superiores. Embora um único isómero xileno (ou seja, o-xileno, m-xileno ou p-xileno) possa ser utilizado como solvente, a utilização da mistura isomérica de xilenos é comercialmente preferível, pois também proporciona bons resultados a um custo menor. Quando Y é Cl, os solventes que possibilitam temperaturas de reação entre cerca de 160 e 200°C são preferidos. Isto pode ser realizado pela utilização de um solvente com um ponto de ebulição dentro ou acima deste intervalo ou pela operação em alta pressão com um solvente de menor ponto

de ebulição como os xilenos. Quando Y é Cl, o 1-metilnaftaleno é um solvente particularmente útil. O volume do solvente orgânico em relação ao peso dos compostos da Fórmula 2 está normalmente entre cerca de 2 mL/g, e cerca de 10 mL/g. As quantidades de solvente superiores a 2 mL/g podem facilitar
5 agitando a mistura de reação, mas grandes quantidades de solvente podem retardar a reação, bem como aumentam os custos, tal que de preferência, o volume de solvente com relação ao peso do composto de Fórmula 2 está entre cerca de 3 mL/g, e cerca de 6 mL/g.

No presente método, a ordem na qual os reagentes são
10 combinados não é crítica para o resultado da reação. No entanto, para a preparação dos compostos de Fórmula 1, descobriu-se que a ordem de maior preferência de combinação compreende a combinação do composto de Fórmula 2, com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura e, em seguida, a adição sequencial do reagente de cianeto metálico, reagente de sal
15 de cobre (I), o reagente de sal de iodeto e o(s) composto(s) de Fórmula 3 na mistura. Para a preparação dos compostos de Fórmula 1, verificou-se ser vantajoso purgar a mistura de reação com um gás inerte, como o nitrogênio e o argônio, especialmente antes da adição do reagente de cianeto metálico. Por conseguinte, uma realização importante do presente método compreende as
20 etapas de combinar o composto da Fórmula 2 com o solvente orgânico adequado para formar uma mistura, adicionar o reagente de cianeto metálico na mistura, seguido pelo reagente de sal de cobre (I), o reagente de sal de iodeto, purgar com um gás inerte e, em seguida, adicionar o(s) composto(s) de Fórmula 3.

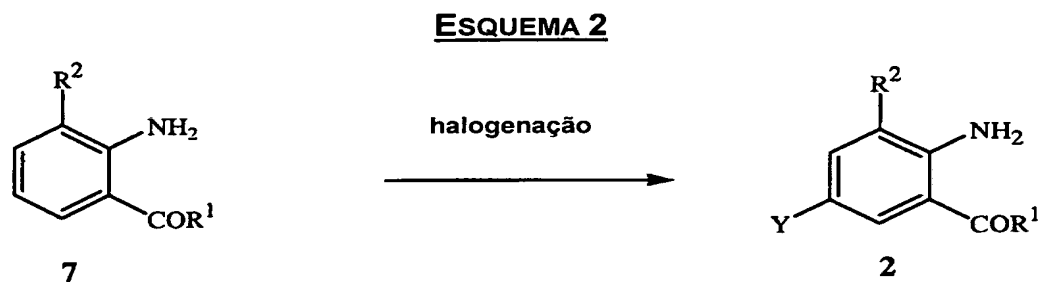
25 O presente método é normalmente realizado em uma temperatura entre cerca de 115 e 200°C e mais tipicamente entre cerca de 120 e 190°C. Quando Y é Br, as temperaturas entre cerca de 120 e 160°C frequentemente atingir o rendimento e pureza do produto mais altos com velocidade de reação

mais favoráveis, por exemplo, na maioria dos casos, os compostos de Fórmula 1 são obtidos em rendimentos superiores a 95% em cerca de 3 a cerca de 4 h. Quando Y é Cl, as temperaturas entre cerca de 160 e 200°C, e mais tipicamente entre cerca de 170 e 180°C, fornecem frequentemente velocidades
5 de reação favoráveis.

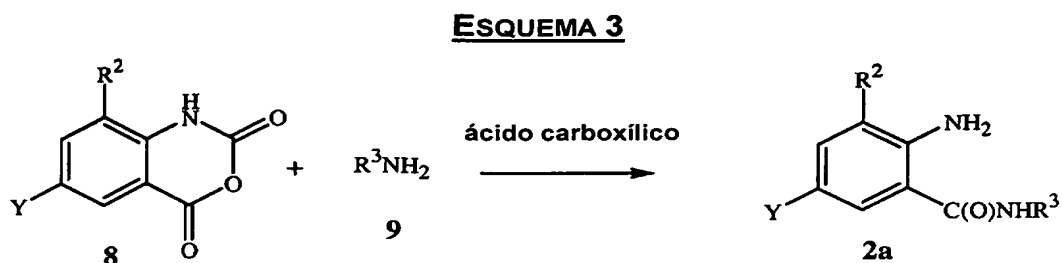
O produto da Fórmula 1 pode ser isolado pelas técnicas padrão conhecidas no estado da técnica, incluindo a filtração, extração, evaporação e cristalização. Por exemplo, o meio reacional pode ser diluído em cerca de 2 a 8 partes em peso de água em relação ao
10 composto de Fórmula 2 para dissolver os sais inorgânicos que estão presentes no meio reacional. Como os compostos de Fórmula 1 são tipicamente sólidos em temperatura ambiente e, em geral, moderadamente solúveis no solvente da reação, eles são mais facilmente isolados por filtração, seguido de lavagem com água e, opcionalmente,
15 um solvente orgânico, tal como o solvente da reação (por exemplo, os xilenos). Se os compostos de Fórmula 1 são solúveis no solvente da reação, eles são mais convenientemente isolados ao diluir o meio reacional em água para dissolver os sais inorgânicos, depois separar a fase orgânica, opcionalmente seguida por lavagem com água, para
20 remover quantidades residuais de sais e/ou cianetos metálicos e, em seguida, a remoção do solvente por destilação ou evaporação em pressão reduzida. Em alguns casos, pode ser vantajoso adicionar um agente quelante de cobre hidrossolúvel, tal como o 2,2'-tiodietanol antes do isolamento dos compostos de Fórmula 1 para otimizar a remoção de
25 cobre. Os compostos de Fórmula 1 podem ainda ser purificados por recristalização a partir de um solvente orgânico adequado. Os exemplos de solventes adequados incluem os alcoóis, tal como o metanol. O método do Esquema 1 é ilustrado nos exemplos abaixo de 2 a 5.

As características do presente método fornecem um meio eficaz para produzir os ácido 2-amino-5-cianobenzoicos 3-substituídos derivados da Fórmula 1, tipicamente, em rendimentos elevados (> 95%), em 3 a 6 h, enquanto utiliza reagentes baratos. É importante que o presente método possa ser utilizado para fornecer rendimentos extraordinariamente elevados dos compostos de Fórmula 1 em excelente pureza mesmo que estes compostos, bem como os compostos de partida de Fórmula 2 conttenham substituintes amino e, em alguns casos, substituintes amida que possam participar potencialmente nas reações secundárias.

Conforme mostrado no Esquema 2, os compostos de partida de Fórmula 2 podem ser preparados por halogenação de um composto de Fórmula 7 utilizando uma variedade de reagentes conhecidos na literatura, incluindo o bromo, cloro, cloreto de sulfurila, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) e reagentes halogenantes, tais como as misturas que compreendem o peróxido de hidrogênio e um haleto de hidrogênio. Para as principais referências que descrevem estes métodos, vide as patentes 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, Exemplo 5, Etapa B).



Os compostos de Fórmula 2a (Fórmula 2, em que R¹ é NHR³) também podem ser preparados pelo contato de um anidrido isatoico de Fórmula 8 com uma alquil amina de Fórmula 9 na presença de um ácido carboxílico conforme ilustrado no Esquema 3.



Como as aminas, tais como o composto de Fórmula 9 são bases, na ausência do ácido carboxílico a mistura de compostos de Fórmulas 8 e 9 seria básica (por exemplo, eficaz em pH > 7). O ácido carboxílico age como um tampão para reduzir o pH efetivo da mistura de reação. Uma ampla variedade de ácidos carboxílicos são úteis, a medida que a única exigência é que pelo menos um grupo carboxílico proporcione acidez. Outros grupos funcionais podem estar presentes, e mais de um grupo carboxílico pode estar presente na molécula de ácido carboxílico. Normalmente o carboxílico tem um pKa efetivo na faixa de 2 até cerca de 5. Os ácidos carboxílicos incluem, por exemplo, o ácido fórmico, ácido propiônico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido maleico, ácido tartárico e ácido cítrico. Por razões de custo, os ácidos carboxílicos de baixo custo, tais como o ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico e ácido benzoico são preferidos. O ácido acético, que está disponível comercialmente a baixo custo na sua forma anidra (conhecido como "ácido acético glacial"), é particularmente preferido.

A combinação do ácido carboxílico com a amina básica de Fórmula 9 forma um sal de amina do ácido carboxílico. Este sal de amina pode ser formado previamente antes da adição do composto anidrido isatoico de Fórmula 8, ou o sal da amina pode ser gerado *in situ* pela medição da amina de Fórmula 9 em uma mistura de compostos da Fórmula 8 e do ácido carboxílico. Para qualquer modo de adição, a manutenção do pH efetivo da mistura durante a reação entre cerca de 3 e cerca de 7 é geralmente o melhor.

Uma vez que o pH efetivo da mistura resulta no efeito tampão do

ácido carboxílico em combinação com a amina da Fórmula 9, o pH efetivo pode ser ajustado de acordo com o pKa efetivo do ácido carboxílico, ajustando a proporção molar de ácido carboxílico e de amina de Fórmula 9. Normalmente as quantidades de amina de Fórmula 9 para o ácido carboxílico estão no intervalo de cerca de 0,8 a cerca de 3. Mais particularmente, quando o modo de combinação envolve a medição da amina de Fórmula 9 em uma mistura do composto de anidrido isatoico de Fórmula 8 e ácido carboxílico, a proporção molar da amina de Fórmula 9 para o ácido carboxílico é, de preferência, de cerca de 0,95 a cerca de 3. Quando o modo de combinação envolve a formação do sal de amina antes da adição do composto de Fórmula 8, a proporção molar da amina de Fórmula 9 para o ácido carboxílico é, de preferência, de cerca de 0,8 a cerca de 1,05, contanto que uma proporção quase equimolar (por exemplo, cerca de 0,95 a cerca de 1,05) da amina de Fórmula 9 para o ácido carboxílico seja utilizada, o sal amina assim formado é normalmente utilizado em uma proporção de cerca de 1,1 a cerca de 5 equivalentes molares em relação ao composto de Fórmula 8. Para otimizar as conversões, a proporção molar da amina de Fórmula 9 e do composto de anidrido isatoico de Fórmula 8 deverá ser, pelo menos, 1 embora a razão molar é preferível ser de cerca de 1,1 a cerca de 1,5 por razões de eficiência e de economia, independentemente da forma como os componentes são misturados. A quantidade molar de amina de Fórmula 9 em relação ao composto de Fórmula 8 pode ser substancialmente superior a 1,5, em especial, quando uma proporção quase equimolar (por exemplo, cerca de 0,95 a cerca de 1,05) de amina para ácido é utilizada.

O maior rendimento e pureza do produto é obtido quando o meio reacional é substancialmente anidro. O meio de reação é, portanto, tipicamente formado a partir dos compostos substancialmente anidros de Fórmula 8 e 9 e do ácido carboxílico. De preferência o meio de reação e ao materiais formados

contém cerca de 5% ou menos, de maior preferência, de cerca de 1% ou menos, e de maior preferência, ainda, cerca de 0,1% de água ou menos (em peso). Se o ácido carboxílico for o ácido acético, ele está, de preferência, na forma de ácido acético glacial.

5 A reação do Esquema 3 é normalmente realizada em uma fase líquida. Em muitos casos, a reação pode ser realizada sem solvente, exceto os compostos de Fórmula 2a, 8 e 9 e o ácido carboxílico. Mas um procedimento preferido envolve a utilização de um solvente que pode suspender, pelo menos dissolver parcialmente os reagentes. Os solventes preferidos são aqueles que
10 não são reativos com os componentes da reação e possuem uma constante dielétrica de cerca de 5 ou mais, tal como as alquil nitrilas, ésteres, éteres, ou cetonas. De preferência, o solvente deve ser substancialmente anidro para facilitar a obtenção de um meio de reação substancialmente anidro. A proporção em peso de solvente para o composto de Fórmula 8 é tipicamente
15 de cerca de 1 a cerca de 20 e, de preferência, de cerca de 5 por razões de eficiência e economia.

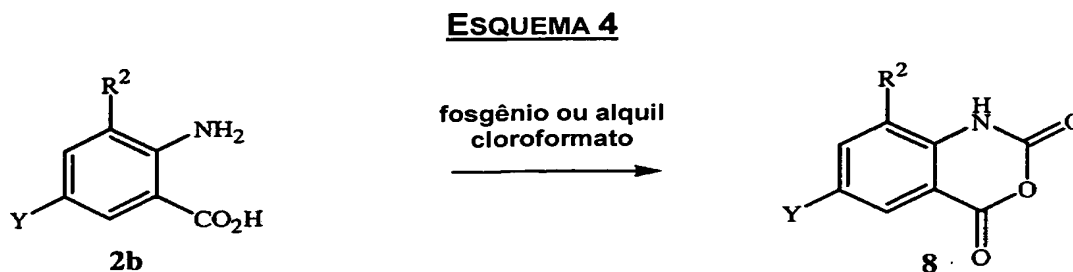
O dióxido de carbono se forma como um subproduto da reação do Esquema 3. A maior parte do dióxido de carbono formado sai do meio de reação como um gás. A adição do composto de Fórmula 8 no meio de reação
20 contendo amina de Fórmula 9 ou a adição da amina de Fórmula 9 no meio reacional contendo o composto de Fórmula 8 é preferencialmente realizada em tal velocidade e temperatura de forma a facilitar o controle da evolução das emissões de dióxido de carbono. A temperatura do meio reacional está, tipicamente, entre cerca de 5 e 75°C, mais tipicamente entre cerca de 35 e
25 55°C.

Os compostos de Fórmula 2a podem ser isolados através das técnicas padrão conhecidas no estado da técnica, incluindo ajuste de pH, extração, evaporação, cristalização e cromatografia. Por exemplo, o meio

reacional pode ser diluído com cerca de 3 a 15 partes em peso de água em relação ao composto de partida de Fórmula 8, o pH pode ser opcionalmente ajustado com ácido ou base para otimizar a remoção de quaisquer impurezas ácidas ou básicas, a fase aquosa pode ser opcionalmente separada e a maioria dos solventes orgânicos podem ser removidos por destilação ou evaporação em pressão reduzida. Uma vez que os compostos de Fórmula 2a são tipicamente sólidos cristalinos à temperatura ambiente, eles geralmente são mais facilmente isolados por filtração, seguido opcionalmente por lavagem com água e depois secagem.

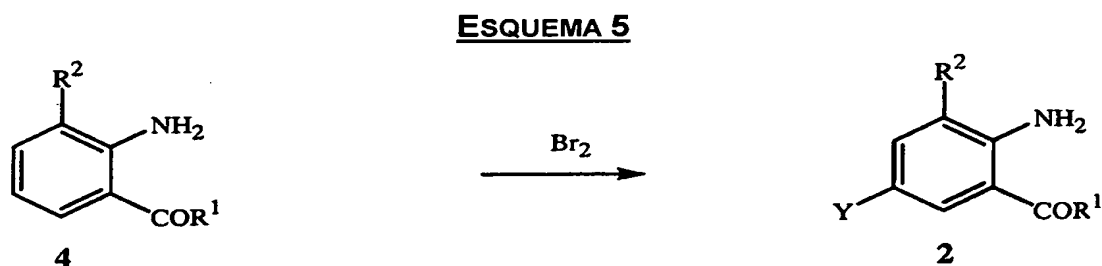
Conforme mostrado no Esquema 4, os anidridos isatoicos de Fórmula 8 podem ser preparados a partir de ácidos antranílico de Fórmula 2b (Fórmula 2 em que R^1 é OR^4 e R^4 é H), através de uma reação de ciclização envolvendo o tratamento dos ácidos antranílicos com um fosgênio ou um equivalente de fosgênio, tal como o trifosgênio ou um alquil cloroformato (por exemplo, o metil cloroformato) em um solvente adequado, tais como tolueno ou tetrahidrofurano. O método é descrito no documento WO 2006/068669, incluindo um exemplo específico relevantes para o Esquema 4. Para outras referências, vide Coppola, *Synthesis* 1980, 505 e Fabis *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 10789.

20



Os Esquemas 2 e 3 ilustram apenas dois métodos de preparação de um composto de Fórmula 2. Em outro método da presente invenção, um composto de Fórmula 2 (em que R^1 é NHR^3 e Y é Br) pode ser preparado através da introdução de um gás que contém bromo em um líquido contendo

um composto de Fórmula 4, conforme mostrado no Esquema 5.



em que R^1 é NHR_3 e Y é Br

No método do Esquema 5, o líquido contendo os compostos da

5 Fórmula 4 é uma fase líquida em que o composto de Fórmula 4 é suspenso, parcialmente dissolvido ou completamente dissolvido, mas de preferência, pelo menos parcialmente dissolvido. A fase líquida pode incluir solventes orgânicos, que são substancialmente anidros ou, alternativamente, misturas aquosas de solventes orgânicos. Os solventes devem ser não-reativo com bromo em

10 temperaturas a que a reação pode ser aquecida (por exemplo, cerca de 90°C). Os solventes orgânicos adequados para formar o líquido incluem, por exemplo, ácidos carboxílicos alifáticos, tal como o ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico, e amidas, tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida, e suas misturas. O ácido acético, que está disponível comercialmente a baixo

15 custo é preferível. A forma anidra de ácido acético (conhecido como “ácido acético glacial”) ou as misturas aquosas de ácido acético podem ser utilizadas no presente método. O volume total dos solventes em relação ao peso dos compostos da Fórmula 4 está, tipicamente, entre cerca de 2 mL/g, e cerca de 10 mL/g, e de preferência, entre os cerca de 6 mL/g e 10 mL/g. Se a fase

20 líquida inclui a água, de preferência, o volume de água em relação ao peso dos compostos da Fórmula 4 está entre cerca de 1,5 mL/g e cerca de 2 mL/g.

Uma vez que o método do Esquema 5 gera ácido hidrobromico, a reação é preferencialmente realizada na presença de uma base capaz de se ligar ao ácido hidrobromico. Embora o produto de Fórmula 2 se forme, na

ausência de uma base, em alguns casos as altas concentrações de ácido hidrobromico na mistura de reação pode inibir a bromação e levar a uma diminuição do rendimento. Uma variedade de bases são apropriadas para reduzir a presença de ácido hidrobromico na mistura da reação, incluindo os

5 hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio), bases orgânicas (por exemplo, trietilamina, terc-butilamina) e sais de metais alcalinos de ácidos carboxílicos (por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, propionato de

10 sódio e propionato de potássio). No presente método, a base de preferência compreende um ou mais compostos selecionados a partir dos hidróxidos de metais alcalinos e dos sais de metais alcalinos de ácidos carboxílicos. A base de maior preferência compreende o hidróxido de sódio ou o acetato de sódio. A proporção molar da base para o composto de Fórmula 4 está tipicamente de

15 cerca de 1 a cerca de 1,2 e, de preferência, de cerca de 1,1 a cerca de 1,15. A base pode ser acrescentada na forma anidra ou como uma mistura aquosa. Por exemplo, no presente método se hidróxido de sódio for utilizado, ele é tipicamente adicionado na mistura de reação como uma solução aquosa (por exemplo, 3 M). Se uma mistura aquosa de uma base for utilizada, a quantidade

20 total de água adicionada na mistura de reação, incluindo a água adicionada com a base acrescido de água adicionada em qualquer outro momento durante o curso da reação (por exemplo, a água em solventes orgânicos aquosos), está normalmente dentro dos intervalos descritos acima.

O método do Esquema 5 é realizado utilizando o bromo gasoso.

25 O termo bromo gasoso significa o gás, vapor ou névoa de bromo que pode ser tratada como um gás. O bromo líquido é mais convenientemente utilizado como fonte de geração de gases de bromo, apesar de qualquer outra fonte de gases de bromo podem ser utilizada. O bromo líquido é preferido (como a fonte de

gases de bromo), porque ele está facilmente disponível a um custo relativamente baixo e porque possui uma pressão de vapor relativamente elevada, permitindo assim que o gás seja facilmente evaporado do líquido. No método do Esquema 5, o bromo líquido está tipicamente na temperatura ambiente; no entanto, ele pode ser aquecido caso desejado, a medida que a pressão de vapor do bromo líquido aumenta com o aumento da temperatura. Em ambos os casos, bromo gasoso é melhor introduzido abaixo da superfície da mistura de reação para garantir a alta conversão dos compostos de Fórmula 4 em compostos de Fórmula 2 e minimizar a perda de bromo. Se bromo líquido for utilizado para fornecer o bromo gasoso, o bromo gasoso podem ser adicionados à mistura de reação pela conexão do recipiente contendo a mistura de reação a um outro recipiente do líquido contendo bromo, então, flui um gás inerte (por exemplo, nitrogênio) abaixo da superfície do líquido de bromo e permitindo que o vapor de bromo arrastado no fluxo de gás nitrogênio flua para forma do recipiente contendo o bromo líquido e entre no recipiente contendo mistura de reação, de preferência, abaixo da superfície da mistura de reação. Os recipientes contendo a mistura de reação e o bromo líquido e o equipamento conectado a estes recipientes (por exemplo, tubos imersos) devem ser fabricados de materiais compatíveis com bromo e brometo (por exemplo, vidro, Teflon[®], e ligas metálicas resistentes à corrosão, como Hastelloy[®]). Para obter a melhor produtividade dos compostos de Fórmula 2, a proporção molar dos compostos de bromo de Fórmula 4 é normalmente de cerca de 0,95 a cerca de 1,1; e a concentração de bromo do gás inerte está tipicamente no intervalo de cerca de 0,005 a cerca de 0,02 mols por litro de gás inerte.

No método do esquema 5, foi descoberto a forma preferida de combinação para compreender a combinação dos compostos de Fórmula 4, com um ou mais solventes e, em seguida, a adição do bromo gasoso. Se uma

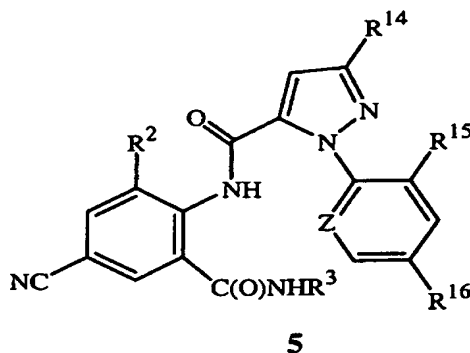
base for utilizada, o composto de Fórmula 4 é normalmente combinado primeiro com um ou mais solventes e, em seguida, a base é adicionada, seguido de adição de bromo gasoso.

O método do Esquema 5 é normalmente realizado entre cerca de 25 e 90°C e, mais tipicamente, entre cerca de 45 e 60°C. Para atingir esta reação no intervalo de temperaturas, os componentes são tipicamente combinados de cerca da temperatura ambiente (por exemplo, cerca de 15 – 40°C) e, em seguida, a temperatura da mistura de reação é aumentada para cerca de entre 45 e 60°C. De maior preferência, o líquido contendo os compostos da Fórmula 4 é combinado com a base, a temperatura é aumentada entre cerca de 45 e 60°C e, em seguida, bromo gasoso é adicionado. O tempo de reação é geralmente não superior a cerca de 2 a 3 h, mas pode variar dependendo das condições, por exemplo, a velocidade na qual bromo é adicionado à mistura de reação e temperatura da reação.

O produto da Fórmula 2 pode ser isolado por técnicas padrão conhecidas no estado da técnica, incluindo a filtração, extração, evaporação e cristalização. Além disso, o pH da mistura de reação pode ser ajustado antes do isolamento dos compostos de Fórmula 2, pela adição de uma base para remover o subproduto de ácido hidrobrômico. Por exemplo, a adição de cerca de 3 a 15 partes em peso de solução de hidróxido de sódio 6 M aquosa em relação ao composto de partida de Fórmula 4 é frequentemente suficiente para neutralizar totalmente o ácido hidrobrômico na mistura de reação. A medida que os compostos de Fórmula 2 são tipicamente sólidos cristalinos, eles são geralmente mais facilmente isolados por filtração, opcionalmente seguido por lavagem com água e um solvente orgânico, como o etanol ou metanol e, em seguida, a secagem.

Em outro aspecto da presente invenção compostos de Fórmula 1 preparados pelo método do Esquema 1 são úteis como intermediários para a

preparação dos compostos de Fórmula 5. Os compostos de Fórmula 5 são úteis como inseticidas, conforme descrito, por exemplo, na patente WO 2003/015518 e WO 2006/055922.



em que:

- 5
- R² é CH₃ ou Cl;
 - R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;
 - Z é CR¹⁷ ou N;
 - R¹⁴ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;
 - 10 - R¹⁵ é F, Cl ou Br;
 - R¹⁶ é H, F ou Cl; e
 - R¹⁷ é H, F, Cl ou Br.

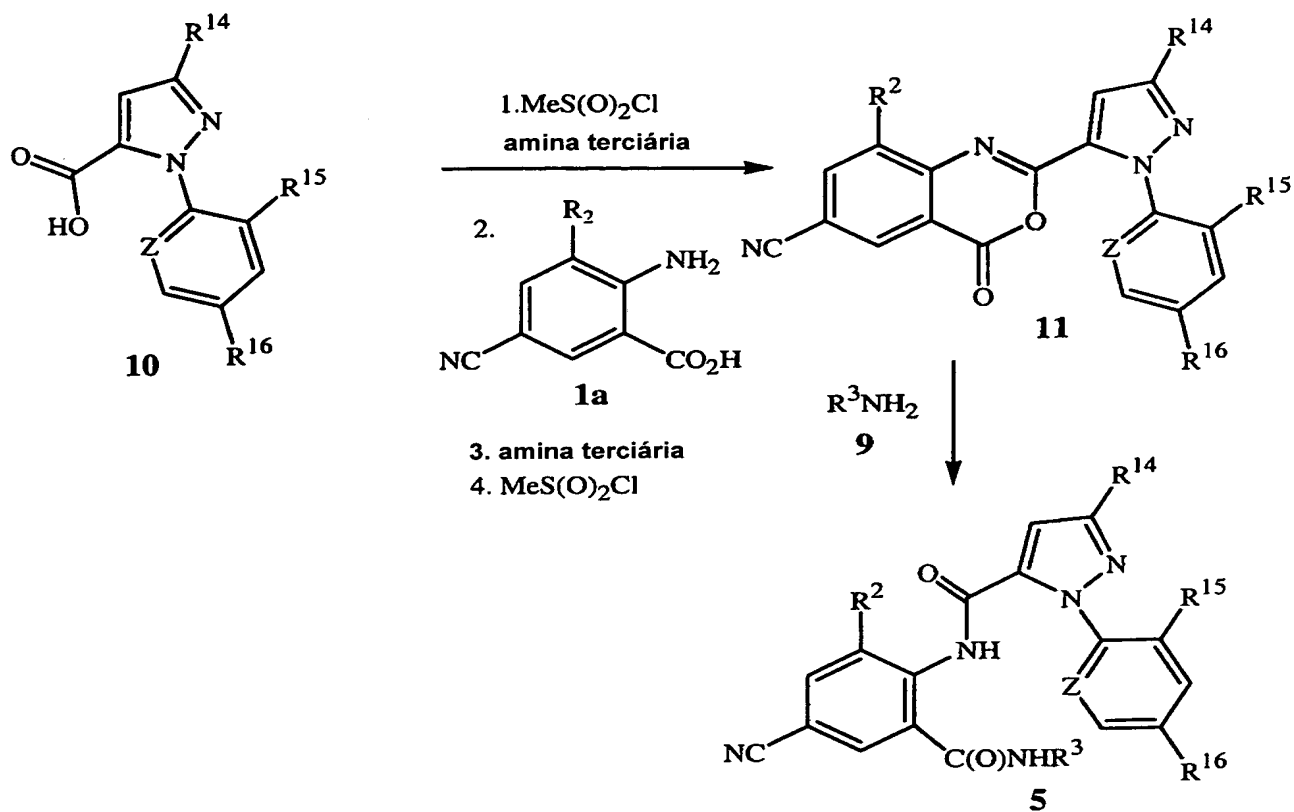
Uma variedade de rotas é possível para a preparação de um composto de Fórmula 5 a partir de um composto de Fórmula 1. Conforme descrito no Esquema 6, tal método envolve o acoplamento de um composto de Fórmula 1a (Fórmula 1 em que R¹ é OR⁴ e R⁴ é H) com um ácido pirazol-5-carboxílico de Fórmula 10, resultando em uma cianobenzoxazinona de Fórmula 11. A reação subsequente do cianobenzoxazinona com uma amina da Fórmula 9 fornece um composto de Fórmula 5. As condições para a primeira etapa envolve a adição sequencial de cloreto metanosulfonila na presença de uma amina terciária, como trietilamina ou piridina a um pirazol d e Fórmula 10, seguido pela adição de um composto de Fórmula 1a, seguido por uma segunda

15

20

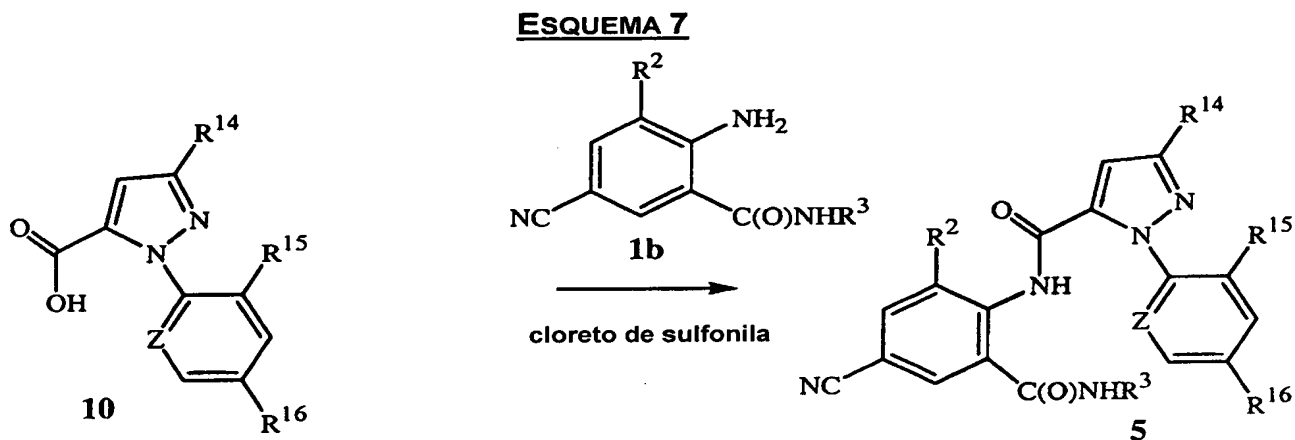
adição de aminas terciárias e cloreto de metanosulfonila. A reação pode ser executada puro ou em uma variedade de solventes adequados incluindo tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, tolueno, clorofórmio ou diclorometano com ótimas temperaturas variando da temperatura ambiente para a temperatura de refluxo do solvente. O segundo passo, a reação de benzoxazinonas com aminas para produzir antranilamidas, está bem documentada na literatura química. Para uma revisão geral da química da benzoxazinona vide Jakobsen *et al.*, *Biorganic e Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 e as referências citadas, e G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563 – 588. Veja também o documento WO 2004/067528, que ensina o método geral indicado no Esquema 6, incluindo os exemplos experimentais relevantes para o Esquema 6.

ESQUEMA 6



Outro método para a preparação de compostos da Fórmula 5 é

mostrado no Esquema 7. Neste método um composto de Fórmula 5 é preparado através da combinação de um composto de Fórmula 1b (Fórmula 1 em que R¹ é NHR³), um pirazol de Fórmula 10 e cloreto de sulfonila, de acordo com o método geral ensinado no documento WO 2006/062978, que
5 incorporado no presente pedido como referência em sua totalidade.



Conforme descrito no documento WO 2006/062978 uma variedade de condições reacionais são possíveis para este método. Tipicamente um cloreto de sulfonila é adicionado a uma mistura dos
10 compostos de Fórmulas 1b e 10, na presença de um solvente e uma base. Os cloretos de sulfonila são geralmente de Fórmula RS(O)₂Cl onde R é um radical com base em carbono. Tipicamente, para este método R é alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₂, ou fenila opcionalmente substituída por substituintes 1
15 – 3 independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁-C₃ e nitro. Os cloreto de sulfonila comercialmente disponíveis incluem o cloreto de metanosulfonila (R é CH₃), cloreto de propanosulfonil (R é (CH₂)₂CH₃), cloreto de benzenosulfonila (R é fenila), e cloreto de p-toluenossulfonila (R é 4-metilfenila). O cloreto de metanosulfonila é importante por razões de custo mais baixo, facilidade de
20 adição e/ou menos resíduos. Pelo menos um equivalente molar da sulfonila por mol do composto de Fórmula 10 é necessário para completar a

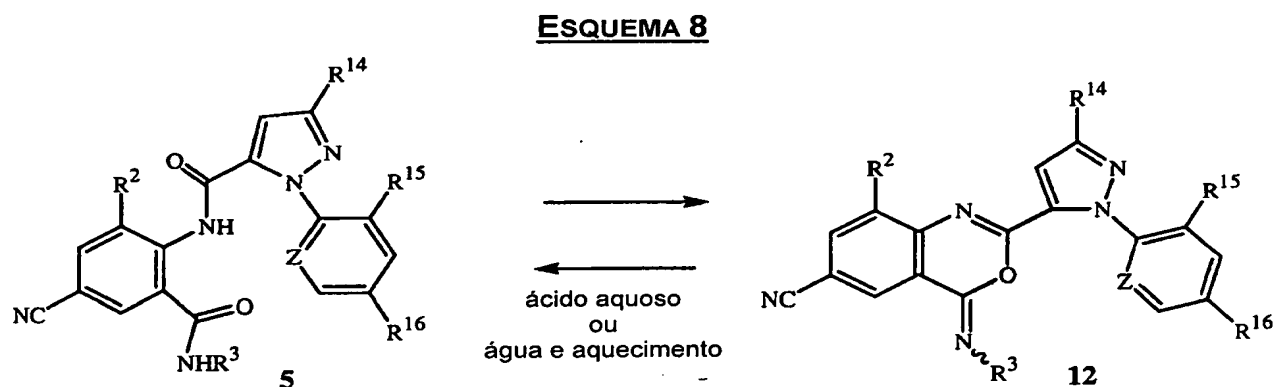
conversão estequiometricamente. Normalmente a proporção molar do cloreto de sulfonila para o composto de Fórmula 10 não é superior a cerca de 2,5, mais geralmente não é superior a cerca de 1,4.

O composto de Fórmula 5 é formado quando os compostos de partida de Fórmulas 1b, 10 e o cloreto de sulfonila são colocados em contato uns com os outros em uma fase líquida combinada, em que cada um deles é pelo menos parcialmente solúvel. Particularmente, quanto o material de partida de Fórmulas 1b e 10 são tipicamente sólidos em temperaturas ambiente normais, o método é mais satisfatoriamente realizado utilizando um solvente no qual os compostos de partida possuem solubilidade significativa. Assim, o método é geralmente realizado em uma fase líquida compreendendo um solvente. Em alguns casos, o ácido carboxílico de Fórmula 10 pode ter apenas leve solubilidade, mas seu sal com a base adicionada pode possuir maior solubilidade no solvente. Os solventes adequados para este método incluem as nitrilas, tais como a acetonitrila e a propionitrila; os ésteres, tais como acetato de metila, acetato de etila e acetato de butila; cetonas, como a acetona, metiletilcetona (MEK) e metil butil cetona; haloalcanos, tais como o diclorometano e o triclorometano; éteres, como éter etílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano (THF), e p-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno, clorobenzeno e diclorobenzeno; aminas terciárias, como trialkilaminas, dialquilanilinas e, opcionalmente, piridinas substituídas, e as misturas dos anteriores. Os solventes importantes incluem a acetonitrila, propionitrila, acetato de etila, acetona, MEK, diclorometano, metil terc-butil éter, THF, p-dioxano, tolueno e clorobenzeno. A acetonitrila é importante como solvente, uma vez que frequentemente fornece produtos com rendimento e/ou grau de pureza superiores.

A medida que a reação do presente método gera cloreto de

hidrogênio como um subproduto, que se ligaria de outra forma nos centros básicos dos compostos de Fórmulas 1b, 5 e 10, o método é mais satisfatoriamente realizados na presença de pelo menos uma base acrescentado. A base também pode facilitar a interação construtiva do ácido carboxílico com os compostos de cloreto de sulfonila e a antranilamida. A reação de uma base com o ácido carboxílico de Fórmula 10 forma um sal, que pode ter maior solubilidade do que o ácido carboxílico no meio reacional. Embora a base possa ser adicionada ao mesmo tempo, em alternância, ou mesmo após a adição do cloreto de sulfonila, a base é tipicamente adicionada antes da adição do cloreto de sulfonila. Alguns solventes, tais como as aminas terciárias também funcionam como bases, e quando estas são utilizadas como solventes, estarão em grande excesso estequiométrico como bases. Quando a base não é utilizada como solvente, a proporção molar nominal da base para o cloreto de sulfonila é normalmente de cerca de 2,0 a 2,2, e é de preferência, de cerca de 2,1 a 2,2. As bases preferidas são as aminas terciárias, incluindo as piridinas substituídas. As bases de maior preferência incluem a 2-picolinas, 3-picolina, 2,6-lutidina e a piridina. São importantes como base a 3-picolina, uma vez que seus sais com ácidos carboxílicos de Fórmula 10 são muitas vezes altamente solúveis em solventes como acetonitrila.

Uma variedade de métodos conhecidos pelos técnicos no assunto pode ser utilizada para isolar os compostos de Fórmula 5, incluindo a cristalização, filtração e extração. Conforme descrito no documento WO 2006/062978, em alguns casos, em condições de reação de acoplamento do Esquema 7, os compostos de Fórmula 5 podem ciclizar para formar derivados de iminobenzoxazina de Fórmula 12, conforme mostrado abaixo, no Esquema 8.



Conforme discutido no documento WO 2006/062978, nestes casos, muitas vezes, é vantajoso converter os compostos de iminobenzoxazina de Fórmula 12 de volta a amidas de Fórmula 5 antes de isolamento. Esta conversão pode ser realizada pelo tratamento da mistura de reação com uma solução aquosa ácida (por exemplo, ácido clorídrico aquoso), ou pelo isolamento da mistura dos compostos de Fórmula 12 e de Fórmula 5 e, em seguida, pelo tratamento da mistura com uma solução aquosa ácida, opcionalmente, na presença de um solvente orgânico adequado (por exemplo, a acetonitrila). O documento WO 2006/062978 descreve exemplos específicos relevantes para o método do Esquema 7, incluindo os exemplos que ilustram o tratamento da mistura de reação com uma solução ácida aquosa antes de isolamento dos compostos de Fórmula 5. O Exemplo 6 abaixo ilustra também o método do Esquema 7 incluindo o tratamento da mistura de reação com o ácido clorídrico e a água antes de isolar o produto de Fórmula 5.

Alternativamente, compostos de Fórmula 12 podem ser convertidos de volta nos compostos de Fórmula 5 antes do isolamento, colocando um contato a mistura de reação com água e aquecimento. Normalmente, a conversão dos compostos de Fórmula 12 nos compostos de Fórmula 5 pode ser obtida através da adição entre os cerca de 2 a 6 partes em peso de água em relação ao peso dos compostos de partida de Fórmula 1 e, em seguida, o aquecimento entre cerca de 45 e 65°C. A conversão dos

compostos de Fórmula 12 para o composto de Fórmula 5 é normalmente terminada em 1 hora ou menos. O Exemplo Referência 1 abaixo ilustra o método do Esquema 7 incluindo o tratamento da mistura de reação com a água e o aquecimento antes do isolamento dos compostos de Fórmula 5.

5 Os ácidos pirazol-5-carboxílicos de Fórmula 10 podem ser preparados a partir dos 5-oxo-3-pirazolidinacarboxilatos através do tratamento com um reagente halogenante para fornecer o 3-halo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilatos, que podem ser posteriormente tratados com um agente oxidante para fornecer os ésteres de ácidos de Fórmula 10. Os ésteres podem então ser
10 convertidos nos ácidos (isto é, Fórmula 10). Os agentes halogenantes que podem ser utilizados, por exemplo, incluem o oxihaletos de fósforo, trihaletos de fósforo, pentahaletos de fósforo, cloreto de tionila, dihalotrialkilfosforanas, dihalodifenilfosforanos, cloreto de oxalila e fosgênio. Os agentes oxidantes podem ser, por exemplo, o peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos,
15 persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, monopersulfato de potássio (por exemplo, Oxona[®]) ou permanganato de potássio. Vide os documentos WO 2003/016283, WO 2004/087689 e WO 2004/011453 para uma descrição dos métodos de halogenação e oxidação, e um procedimento para a preparação do 5-oxo-3-pirazolidinocarboxilatos de
20 partida. Para converter os ésteres em ácidos carboxílicos, uma variedade de métodos relatados na literatura química pode ser utilizada, incluindo a clivagem nucleofílica sob condições anidra ou a hidrólise envolvendo a utilização de qualquer ácido ou base (vide TW Greene e PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pág. 224 –
25 269 para uma revisão dos métodos). Os métodos hidrolíticos catalisados por são preferidos para preparar os ácidos carboxílicos de Fórmula 10 a partir dos ésteres correspondentes. As bases apropriadas incluem os hidróxidos de metal alcalino (como o lítio, sódio ou potássio). Por exemplo, os ésteres podem ser

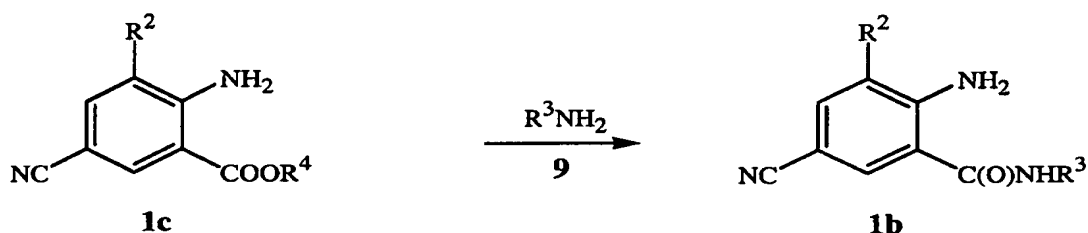
dissolvido em uma mistura de água e de álcool, como metanol. No tratamento com hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, o éster saponifica para fornecer o sal de sódio ou potássio do ácido carboxílico. A acidificação com um ácido forte, tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico, fornece o ácido carboxílico. O documento WO 2003/016283 apresenta um exemplo experimental relevante ilustrando o método de hidrólise catalisada por base para a conversão de um éster em um ácido.

Alternativamente, os ácidos de pirazol-5-carboxílicos de Fórmula 10 podem ser preparados a partir do 4,5-di-hidro-5-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilatos através de uma reação de desidratação catalisada por ácido para fornecer os ésteres, que podem então ser convertidos nos ácidos de Fórmula 10. As condições de reação típicas envolvem o tratamento do 4,5-dihidro-5-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilatos com um ácido, por exemplo, o ácido sulfúrico, em um solvente orgânico, como o ácido acético, em temperaturas entre 0 e 100°C . O método é descrito no documento WO 2003/016282. A conversão dos ésteres em ácidos pode ser realizada utilizando os métodos descritos acima. Além disso, o documento WO 2003/016282 fornece um exemplo experimental relevante para a conversão de um éster de um ácido.

As amidas antranílicas de Fórmula 1b também podem ser preparadas a partir do ácido antranílico ou dos derivados éster de Fórmula 1c (Fórmula 1 em que R¹ é OR⁴ e R⁴ é H ou alquila C₁-C₄), conforme mostrado abaixo, no Esquema 9. A formação de amidas de ácidos carboxílicos tipicamente envolve adição de um agente de acoplamento (por exemplo, o tetracloreto de silício ou, alternativamente, o dicitlohexilcarbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida muitas vezes na presença de 1-hidroxibenzotriazol). 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; documento WO 2001/66519-A2; T. Asano *et al.*, *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(9), 2299-2302; H. L. Birch *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 75(23), 5335 – 5339; e D. Kim *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(S), 2129 – 2134. T. Asano T. *et al.*, também descreve a preparação de uma amida antranílica
 5 amida a partir de um ácido antranílico através de um intermediário de N-anilina protegida ou através da 4H-3,1-benzoxazina-2,4-(1H)-diona (anidrido isatoico) intermediária. A formação das amidas a partir dos ésteres frequentemente envolve o aquecimento do éster com a amina apropriada em um solvente polar, como o etileno-glicol. Um procedimento útil para a conversão de ésteres
 10 antranílico em amidas antranílicas está descrito no documento WO 2006/062978. Além disso, Skibo E. B. *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45 (25), 5543 – 5555 descreve a preparação de uma amida antranílica do éster antranílico correspondente e a amina utilizando um catalisador de cianeto de sódio.

15

ESQUEMA 9

Os métodos de Esquemas 6 e 7 são ilustrativos de apenas dois dos muitos métodos para a conversão de um composto de Fórmula 1 nos compostos de carboxamida de Fórmula 5. Uma grande variedade de métodos gerais são conhecidos no estado da técnica para a preparação
 20 das carboxamidas a partir dos ácidos carboxílicos e aminas. Para uma revisão geral, vide M. Norte, *Contemporary Org. Synth.*, 1995, 2, 269 – 287. Os métodos particulares incluem o contato de um composto de Fórmula 1b com um composto de Fórmula 10, na presença de um agente de acoplamento desidratante, tal como o 1,1'-carbonildiimidazol, bis (2-oxo-

3-oxazolidinil) fosfínico ou cloreto de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfônio hexafluorofosfato, ou um reagente análogo de ligação ao polímero, tais como a dicitclohexilcarbodiimida ligada ao polímero, tipicamente em um solvente inerte, como o diclorometano ou a N,N-dimetilformamida, conforme é geralmente descrito na patente WO 2003/15518. Também está descrito no documento WO 2003/15518 um método para a preparação de um homólogo do cloreto de acila do composto de Fórmula 10, tal como pelo contato com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de N,N-dimetilformamida e, em seguida, pelo contato com o derivado de cloreto de acila com o composto de Fórmula 1b, na presença de um sequestrante ácido, como uma base amina (por exemplo, a trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, e análogos carregados pelo polímero) ou um hidróxido ou carbonato (por exemplo, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃), tipicamente em um solvente inerte, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter etílico ou o diclorometano. Os compostos dos produtos de Fórmula 5 podem ser isolados a partir da mistura de reação através de métodos conhecidos pelos técnicos no assunto, incluindo a cristalização, filtração e extração.

Sem mais elaborações, acredita-se que um técnico no assunto que utilize a descrição anterior possa fazer uso total da presente invenção. Os exemplos seguintes devem, portanto, ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitantes do relatório descritivo de forma alguma. Os seguintes exemplos ilustram os procedimentos síntese e o material de partida de cada exemplo pode não ter sido necessariamente preparado por uma execução preparativa particular cujo procedimento é descrito em outros exemplos. Os espectros de ¹H NMR são relatados em ppm depois do tetrametilsilano; s é singleto, d é duplete, m é multiplete, br s é singleto amplo, e br d significa duplete amplo.

EXEMPLOS**EXEMPLO 1****PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-BROMO-N,3-DIMETILBENZAMIDA (UM COMPOSTO DE FÓRMULA 2)**

5 Um balão de 1.000 mL equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador e tubulação de fluoropolímero de Teflon® (1/16" (0,16 cm) I.D. x 1/8" (0,32 cm) OD) (posicionada tal que o final da tubulação foi submerso abaixo da superfície da mistura de reação) foi carregado com ácido acético (226 mL). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50%, 25 g) em
10 água (85 g) foi acrescentada durante 15 minutos e, em seguida, o 2-amino-N,3-dimetilbenzamida (50 g, 0,305 mol) (ver documento WO 2006/062.978 para um método de preparação) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 55°C. Um frasco de duas bocas de 200 mL montado em uma boca com a tubulação de Teflon® foi carregada com o bromo líquido (50,1 g) e, em seguida, a outra boca
15 estava conectada na tubulação de Teflon® no frasco de 1.000 ml. O gás nitrogênio fluiu através da tubulação de Teflon® abaixo da superfície do bromo líquido, em uma taxa de cerca de 0,012 m³ (0,4 cu ft) por h por 2,5 horas, tempo durante o qual todo o bromo líquido evaporou e o vapor de bromo que foi arrastado pelo gás nitrogênio fluiu para fora do frasco de duas bocas de 200
20 mL e entrou na mistura de reação através da tubulação de Teflon® no frasco de 1.000 ml. A temperatura de reação foi mantida em cerca de 55°C durante a adição do vapor de bromo e 30 minutos depois e, depois, resfriado a 45°C e agitado durante a noite. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50%, 52 g) em água (88 mL) foi adicionada na mistura de reação em uma velocidade de
25 0,8 mL/ minuto. Após cerca de 10% do volume total da solução de hidróxido de sódio ter sido adicionada, a adição foi interrompida e a mistura de reação foi agitada a 45°C por 1 hora. Após 1 hora, a solução remanescente de hidróxido de sódio foi adicionada em uma velocidade de 0,8 mL/ minuto. Após a adição

ter terminado, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 45°C e, então, resfriada a 10°C e agitada por 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido coletado foi lavado com metanol (130 mL) e água (260 ml) e, em seguida, seco com um peso constante no forno a vácuo a 45°C para fornecer o composto
5 título como um sólido (67 g, área de 99,4% de pureza por HPLC, 89,7% de rendimento) fusão em 133-135°C.

^1H NMR (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 2

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

Um frasco de quatro bocas de 500 mL equipado com um agitador mecânico, termopar, condensador e depurador de hidróxido de sódio/hipoclorito de sódio foi carregado com 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida
15 (preparado pelo método do Exemplo 1) (99,1% de pureza, 24,1 g, 0,10 mol) e xilenos (100 g), mantendo uma atmosfera de argônio através de uma entrada de gás ligada no condensador. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, e cianeto de sódio em pó (polvilhado pouco antes de usar) (6,2 g, 0,121 mol, assumindo 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (2,9 g, 0,015 mol) e N,N-
20 dimetiletilenodiamina (7,6 g, 0,085 mol) foram adicionados. A agitação foi mantida por mais 15 a 20 minutos, enquanto a mistura foi purgada com argônio, após esse período, a mistura foi mantida sob uma atmosfera argônio. A mistura foi aquecida ao refluxo (cerca de 140°C), enquanto era expelida através do depurador. Após 4,5 h a mistura foi resfriada a 25°C, a água (100
25 mL) foi adicionada durante 5 minutos, e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. A mistura foi filtrada e o sólido coletado foi lavado com água (2 x 50 mL) e xilenos (50 mL) e, em seguida, seca em um peso constante no forno a vácuo a 55°C para fornecer o composto título (18,2 g) como um sólido branco

de fusão 203 - 204°C.

^1H NMR (DMSO- J_6) δ 8,44 (br d, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 3

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

Um frasco de três bocas de 100 mL equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com o 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado pelo método do Exemplo 1) (99,1% pureza, 5,0 g, 0,02 mol) e clorobenzeno (20 g), mantendo um fluxo de nitrogênio
10 através de uma entrada de gás ligada no condensador. A reação mistura foi agitada à temperatura ambiente, e o cianeto de sódio em pó (polvilhado pouco antes de usar) (1,25 g, 0,024 mol, assumindo 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (0,57 g, 0,003 mol) e N,N-dimetiletilenodiamina (1,51 g, 0,017 mol) foram adicionados. A mistura foi aquecida ao refluxo (cerca de 130°C) por 4,5 horas
15 e, em seguida, resfriada a 25°C, e a água (20 mL) foi adicionada durante 5 minutos, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. A mistura foi filtrada, e o sólido coletado foi lavado com água (2 x 10 mL) e clorobenzeno (10 mL) e, em seguida, seco em um peso constante no forno a vácuo a 50°C para
20 fornecer o composto título (3,6 g), como um sólido branco de fusão em 202 – 203°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (d br, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 4

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

Um frasco de três bocas de 100 mL equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com a 2-amino-5-bromo-N,3-dimetilbenzamida (preparado pelo método do Exemplo 1) (99,1% pureza, 5,0 g, 0,02 mol) e 1,3,5-trimetilbenzeno (20 g), mantendo um fluxo de nitrogênio

através de uma entrada de gás ligada no condensador. A reação mistura foi agitada à temperatura ambiente e o cianeto de sódio em pó (polvilhado pouco antes de usar) (1,25 g, 0,024 mol, assumindo 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (0,57g, 0,003 mol) e N,N'-dimetiletilenodiamina (1,51 g, 0,017 mol) foram adicionados. A mistura da reação foi aquecida entre cerca de 138 e 140°C por 3 h, em seguida, aquecida ao refluxo (cerca de 155°C) e, então, resfriada a 23°C e água (20 mL) foi adicionada durante 5 minutos. A mistura foi agitada por 30 minutos e filtrada. Os sólidos recolhidos foram lavados com água (2 x 10 mL), clorobenzeno (10 mL) e, em seguida, secos em um peso constante no forno a vácuo a 50°C para fornecer o composto título (3,3 g), como um sólido branco de fusão em 202 - 203°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (d br, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,17 (br s, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,10 (s, 3H).

EXEMPLO 5

UMA QUARTA PREPARAÇÃO DO 2-AMINO-5-CIANO-N,3-DIMETILBENZAMIDA

Um frasco de três bocas de 100 mL equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador foi carregado com a 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida (vide documento WO 2006/062978 de um método para a preparação) (4,0 g, 0,02 mol) e 1-metilnaftaleno (20 g), mantendo um fluxo de nitrogênio através de uma entrada de gás ligada no condensador. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente e o cianeto de sódio em pó (polvilhado pouco antes de usar) (1,25 g, 0,024 mol, assumindo 95% de pureza), iodeto de cobre (I) (1,15 g, 0,006 mol) e N,N-dimetiletilenodiamina (1,51 g, 0,017 mol) foram adicionados. A mistura da reação foi aquecida a cerca de 180°C por 6 h. A análise HPLC da mistura de reação indicou cerca de 95% de conversão de 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida com 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida sendo o principal produto.

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

5 Para uma mistura de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-
pirazol-5-carboxílico (vide o documento WO 2003/015519 de um método de
preparação) (97,6% pureza, 3,10 g, 0,01 mol) e 2-amino-5-ciano-N,3-
dimetilbenzamida (ou seja, preparada pelo método de Exemplo 2) (2,00 g, 0,01
mol) em acetonitrila (24 mL) foi adicionada a 3-picolina (2,92 mL, 0,03 mol). A
10 mistura foi resfriada entre -5 e -10°C e, depois, o cloreto de metanosulfonila
(1,08 mL, 0,014 mol) foi gotejado. A mistura foi agitada durante 5 minutos de -
10 a -5°C e, em seguida, por 3 h em 0 a 5°C. Após 3 h, a água (11 mL) foi
gotejada na mistura, mantendo uma temperatura de 0 a 5°C. Após 15 minutos,
o ácido clorídrico concentrado (1,0 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada
15 por 1 hora de 0 a 5°C. A mistura foi filtrada e os sólidos coletados foram
lavados com acetonitrila-água (2:1 mistura de 2 x 2 mL) e acetonitrila (2 x 2 ml)
e, em seguida, secos sob nitrogênio para fornecer o composto título (4,78 g,
95,8% rendimento corrigido com base em teste de 95%) como um sólido
branco de fusão em 206 – 208°C.

20 ^1H NMR (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 REFERÊNCIA 1**PREPARAÇÃO DO 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-N-[4-CIANO-2-METIL-6-
25 [(METILAMINO) CARBONIL]FENIL]-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA (UM COMPOSTO DE
FÓRMULA 5)**

A uma mistura de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-
carboxílico (vide documento WO 2003/015519 para um método de preparação)

(97,4% de pureza, 15 g, 0,049 mol) e 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (vide patente WO 2006/62978 para um método de preparação) (10,0 g, 0,0525 mol) em acetonitrila (80 mL) foi adicionada a 3-picolina (13,9 g, 0,148 mol). A mistura foi resfriada a 15 a 20°C e, em seguida, o cloreto de metanosulfonila (8,2 g, 0,071 mol) foi gotejado. Após 1 hora, a água (37,3 g) foi adicionada em gotas na mistura de reação, mantendo a temperatura a 15 a 20°C. A mistura foi aquecida de 45 a 50°C por 30 minutos e, em seguida, resfriado de 15 a 25°C por 1 hora. A mistura foi filtrada, e os sólidos coletados foram lavados com acetonitrila-água (cerca de uma mistura 5:1, 2 x 10 mL) e acetonitrila (2 x 10 mL) e, depois, seca sob nitrogênio para obter o composto título (24,0 g, 93,6% rendimento corrigido com base em um teste de 91,6%), como um sólido branco.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- J_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).

A Tabela 1 ilustra as transformações particulares para a preparação dos compostos de Fórmula 1, de acordo com um método da presente invenção. Para estas transformações, o reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto são o iodeto de cobre (I). Na Tabela 1 e nas seguintes tabelas: t significa terciário, s meio secundário, n meios normais, i significa iso, c significa ciclo, Me meios metila, Et significa etila, Pr significa propila e Bu significa butila. As concatenações de grupos são similarmente abreviadas, por exemplo, "c-PrCH₂" significa ciclopropilmetil.

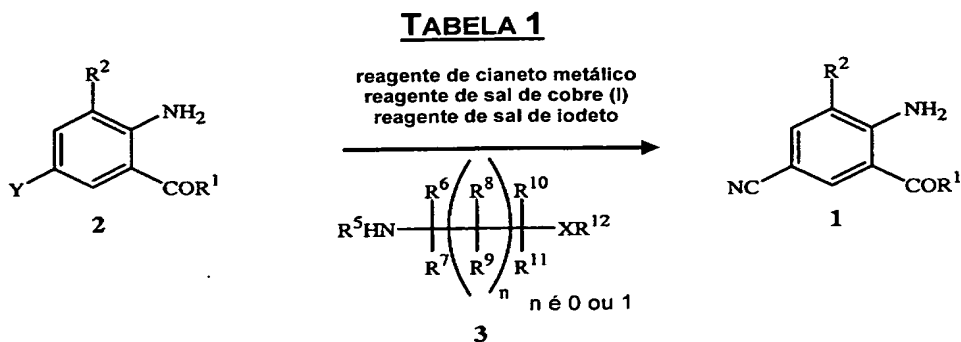


TABELA 1

R¹ é NHR³, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-bicyclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-bicyclopropil-1-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é NHR³, Y é Cl, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é NHR³, Y é Cl, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil-1-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é NHR³, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Cl	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é NHR³, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1,1'-biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é NHR³, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 1.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Et	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H

R¹ é NHR³, Y é Cl, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 1.

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R⁸</u>	<u>R⁹</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil- 2-il	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil- 1-il	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	H	H	Me

R¹ é OR⁴, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é OR⁴, Y é Cl, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R¹ é OR⁴, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, X é NR¹³ e n é 0.

<u>R²</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Cl	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

**R¹ é NHR³, Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o hexacianoferrato de potássio (II),
X é NR¹³ e n é 0.**

<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>R¹⁰</u>	<u>R¹¹</u>	<u>R¹²</u>	<u>R¹³</u>
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1 é NHR^3 , Y é Br, o reagente de cianeto metálico é o hexacianoferrato de potássio (II),

X é NR^{13} e n é 0.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil- 2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-biciclopropil- 1-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1 é NHR^3 , Y é Cl, o reagente de cianeto metálico é o hexacianoferrato de potássio (II),

X é NR^{13} e n é 0.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Me	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	Et	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>s</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1 é NHR^3 , Y é Cl , o reagente de cianeto metálico é o hexacianoferrato de potássio (II),

X é NR^{13} e n é 0.

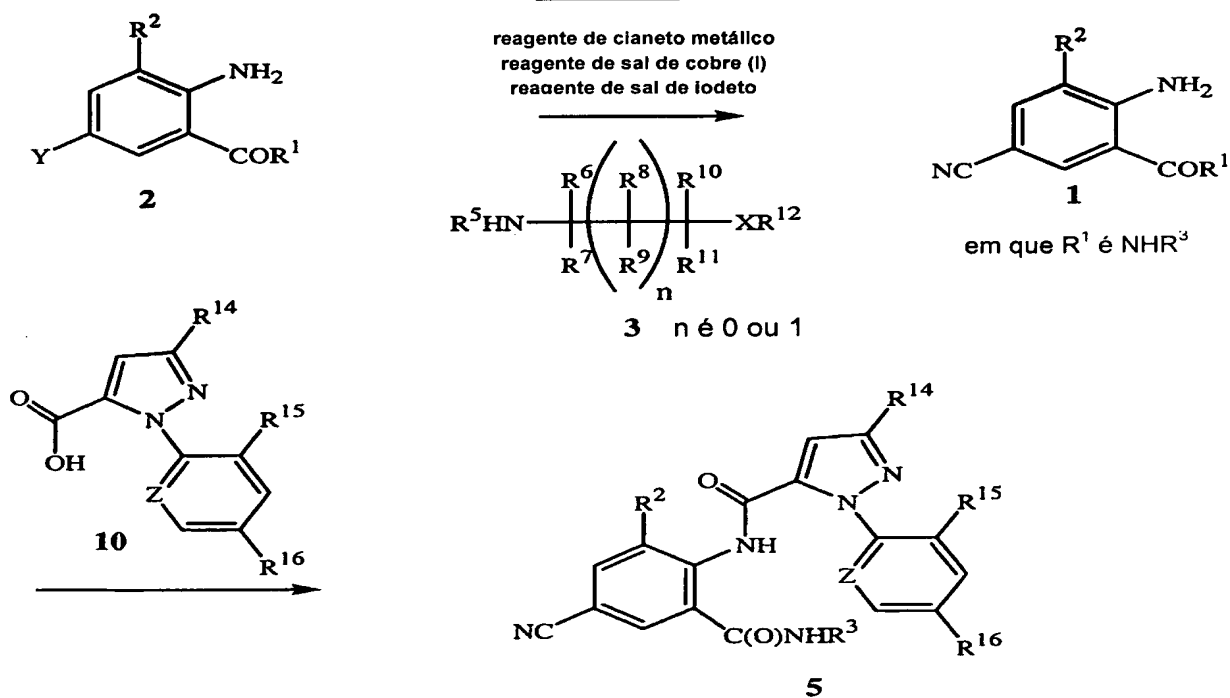
R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-bicyclopropil- 2-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	1,1'-bicyclopropil- 1-il	Me	H	H	H	H	H	Me
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Me	H	H	H	H	H	Me

R^1 é NHR^3 , Y é Br , o reagente de cianeto metálico é o hexacianoferrato de potássio (II),

X é NR^{13} e n é 1.

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}
Me	H	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	Et	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	H	Me	Me	H	H	H	H

A Tabela 2 ilustra as transformações particulares para a preparação dos compostos de Fórmula 5 a partir de compostos de Fórmula 2, de acordo com um método da presente invenção. A conversão dos compostos de Fórmula 1 para o composto de Fórmula 5, por exemplo, pode ser realizada de acordo com o método do Esquema 7 utilizando um cloreto de sulfonila, tal como o cloreto de metanossulfonila na presença de um solvente, como acetonitrila e uma base como a 3-picolina. Para estas transformações, o reagente de cianeto metálico é o cianeto de sódio, o reagente de sal de cobre (I) e o reagente de sal de iodeto são o iodeto de cobre (I), e a Fórmula 3 é a N,N'-dimetiletilenodiamina (isto é, n é 0, X é NR¹³, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹ e R¹² são o hidrogênio, e R⁵ e R¹³ são a metila).

TABELA 2R² é Me, Y é Br, R¹⁶ é H e Z é NR³

H

Me

Et

R¹⁴

Br

Br

Br

R¹⁵

F

F

F

R² é Cl, Y é Br, R¹⁶ é H e Z é NR³

H

Me

Et

R¹⁴

Br

Br

Br

R¹⁵

F

F

F

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
<i>n</i> -Pr	Br	F	<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F	<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F	<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F	<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F	<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F	<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F	<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	F	1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	F
1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	F	1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	F	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Br	F
H	Br	Cl	H	Br	Cl
Me	Br	Cl	Me	Br	Cl
Et	Br	Cl	Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl	<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Cl	1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	Cl	1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Br	Cl
H	Br	Br	H	Br	Br
Me	Br	Br	Me	Br	Br
Et	Br	Br	Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br	<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br	<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br	<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br	<i>i</i> -Bu	Br	Br
<i>s</i> -Bu	Br	Br	<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Br	Br
c-Pr	Br	Br	c-Pr	Br	Br
c-PrCH ₂	Br	Br	c-PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Br
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Br	1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Br
1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	Br	1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	F
Me	Cl	F	Me	Cl	F
Et	Cl	F	Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
<i>i</i> -Pr	Cl	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F	<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F	<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	F	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	F
1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	F	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	F	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl	Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl	Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Cl	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Cl	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Cl	Cl
H	Cl	Br	H	Cl	Br
Me	Cl	Br	Me	Cl	Br
Et	Cl	Br	Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Br	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Br
H	CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br	H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br	Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil- 2-il	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil- 2-il	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F	H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil- 1-il	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-biciclopropil- 2-il	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-il	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil- 1-il	OCH ₂ CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-biciclopropil- 2-il	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-il	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	F

R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	F

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	F	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	F
H	Br	Cl	H	Br	Cl
Me	Br	Cl	Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl	<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl
H	Br	Br	H	Br	Br
Me	Br	Br	Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	F
Me	Cl	F	Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	F	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Cl	F	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Cl	H	Cl	Cl

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
Me	Cl	Cl	Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Cl	Cl	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Cl	Cl
H	Cl	Br	H	Cl	Br
Me	Cl	Br	Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br
H	CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	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
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
c-PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
c-PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	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
c-Pr	OCF ₂ H	Cl
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-biciclopropil-2-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F

R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
c-Pr	Br	F
c-PrCH ₂	Br	F
1,1'-biciclopropil-2-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é F e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é F e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl	H	Br	Cl
Me	Br	Cl	Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl	<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl
H	Br	Br	H	Br	Br
Me	Br	Br	Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil- 2-il	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	F
Me	Cl	F	Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl	Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é F e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é F e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
H	Cl	Br	H	Cl	Br
Me	Cl	Br	Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Br	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Br
H	CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	F	1,1'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br	Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	Br	1,1'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-bicyclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-1-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

 R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-1-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

 R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é Cl e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	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-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl

 R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é Cl e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	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-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl

R² é Me, Y é Br, R¹⁶ é Cl e Z é N			R² é Cl, Y é Br, R¹⁶ é Cl e Z é N		
R³	R¹⁴	R¹⁵	R³	R¹⁴	R¹⁵
H	Br	Br	H	Br	Br
Me	Br	Br	Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Br
H	Cl	F	H	Cl	F
Me	Cl	F	Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl	Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl
H	Cl	Br	H	Cl	Br
Me	Cl	Br	Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br

R² é Me, Y é Br, R¹⁶ é Cl e Z é N			R² é Cl, Y é Br, R¹⁶ é Cl e Z é N		
R³	R¹⁴	R¹⁵	R³	R¹⁴	R¹⁵
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br
H	CF ₃	F	H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F
1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl	Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br	Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br	Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl	1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F	Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F	Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl	<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl

R^2 é Me, Y é Br, R^{16} é Cl e Z é N			R^2 é Cl, Y é Br, R^{16} é Cl e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl	c-PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	F	1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br	Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br	Et	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F	H	Br	Cl
Me	Br	F	Me	Br	Cl
Et	Br	F	Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	F	<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	F	<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	F	<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	F	<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	F	<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	F	<i>t</i> -Bu	Br	Cl
c-Pr	Br	F	c-Pr	Br	Cl
c-PrCH ₂	Br	F	c-PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	Br	F	1-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	Br	F	2-CH ₃ -c-Pr	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Br	F	1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F	1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	F	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	Cl
H	Br	Br	H	Cl	F
Me	Br	Br	Me	Cl	F

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{16}
Et	Br	Br	Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Br	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Br	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Br	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Br	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Br	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Br	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Br	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Br	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	F
1,1'-bicyclopropil-1-il	Br	Br	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Br	Br	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Cl	H	Cl	Br
Me	Cl	Cl	Me	Cl	Br
Et	Cl	Cl	Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N			R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	1-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Cl	2-CH ₃ -c-Pr	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Cl	1,1'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Cl	1,1'-bicyclopropil-1-il	Cl	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Cl	Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	Cl	Br
H	CF ₃	F	H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	F	Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	F	2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	CF ₃	F	1,1'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'- bicyclopropil-2-il	CF ₃	F	1,1'-bicyclopropil-1-il	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br	H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	CF ₃	Br	Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br	1-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	F
2-CH ₃ -c-Pr	CF ₃	Br	1,1'-bicyclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-bicyclopropil-1-il	CF ₃	Br	H	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCF ₂ H	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCF ₂ H	F	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F	2-CH ₃ -c-Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	OCF ₂ H	F	1,1'-bicyclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCF ₂ H	Cl	H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	Cl	Me	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
<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-il	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	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-il	Br	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	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-il	Cl	F
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	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-il	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-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
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

 R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é H e Z é CH

R^3	R^{14}	R^{15}
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	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-il	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-1-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

 R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	F
Me	Br	F

 R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl

R² é Me, Y é Cl, R¹⁶ é F e Z é N

<u>R³</u>	<u>R¹⁴</u>	<u>R¹⁵</u>
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	F
1,1'-bicyclopropil-1-il	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'-bicyclopropil-2-il	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	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'-bicyclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	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'-bicyclopropil-2-il	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl

R² é Me, Y é Cl, R¹⁶ é F e Z é N

<u>R³</u>	<u>R¹⁴</u>	<u>R¹⁵</u>
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-bicyclopropil-2-il	Br	Cl
1,1'-bicyclopropil-1-il	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'-bicyclopropil-2-il	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-bicyclopropil-2-il	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'-bicyclopropil-2-il	Cl	Br
1,1'-bicyclopropil-1-il	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'-bicyclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	CF ₃	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é F e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é Cl e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	F
1,1'-biciclopropil-1-il	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-il	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'- biciclopropil-2-il	Br	Br

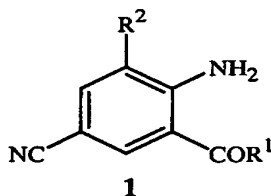
R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é Cl e Z é N

R^3	R^{14}	R^{15}
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-il	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	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-il	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	F

R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é Cl e Z é N			R^2 é Me, Y é Cl, R^{16} é Cl e Z é N		
R^3	R^{14}	R^{15}	R^3	R^{14}	R^{15}
H	Cl	Br	H	Cl	Cl
Me	Cl	Br	Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Br	<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	Cl	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Br	1,1'-biciclopropil-1-il	Cl	Cl
H	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	F
Me	CF ₃	F	Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F	<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F	<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-2-il	CF ₃	F	1,1'-biciclopropil-1-il	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	F	Me	OCH ₂ CF ₃	Br
H	CF ₃	Cl	Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	CF ₃	Cl	Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl	Et	OCF ₂ H	F
Me	CF ₃	Br	<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
Et	CF ₃	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br	1,1'-biciclopropil-2-il	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br
1,1'-biciclopropil-1-il	CF ₃	Br	Et	OCF ₂ H	Br

REIVINDICAÇÕES

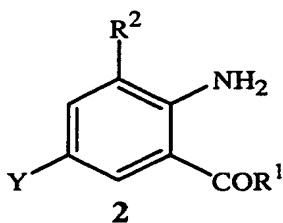
1. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO,
de Fórmula 1



em que:

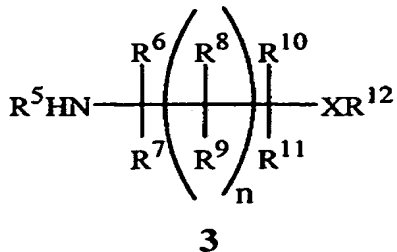
- 5 - R¹ é NHR³ ou OR⁴;
 - R² é CH₃ ou Cl;
 - R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; e
 - R⁴ é H ou alquila C₁-C₄,

10 caracterizado pelo fato de que compreende (1) o contato de um composto de Fórmula 2



em que Y é Br ou Cl;

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



em que:

- X é NR¹³ ou O;

- R⁵, R⁷, R⁸, R⁹; R¹¹ e R¹² são independentemente H ou alquila C₁-C₄;

- R⁶ e R¹⁰ são independentemente H, alquila C₁-C₄ ou fenila;

5 - R¹³ é H ou metila; e

- n é 0 ou 1,

desde que:

(i) quando n for 0, X for NR¹³, e R⁵, R¹² e R¹³ forem H, então, pelo menos dois dentre R⁶, R⁷, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H;

10 (ii) quando n for 1, X for NR¹³, e R⁵, R¹² e R¹³ forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H;

(iii) quando n for 0, X for O, e R⁵ e R¹² forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H,

15 (iv) quando n for 1, X for O, e R⁵ e R¹² forem H, então, pelo menos, dois dentre R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são diferentes de H, e

(v) quando R² for Cl, então Y é Br.

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 o iodeto de cobre (I).

20 3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 3 compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina e 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina.

25 4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 3 compreende a N,N'-dimetiletilenodiamina.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 2 está em contato com um solvente

apropriado para formar uma mistura e, então, o reagente de cianeto metálico, o reagente de sal de cobre (I), o reagente de sal de iodeto e o composto de Fórmula 3 são sequencialmente adicionados à mistura.

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

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que Y é Br e o solvente orgânico apropriado compreende xilenos.

10 8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que Y é Cl e o solvente orgânico apropriado compreende o 1-metilnaftaleno.

15 9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o reagente de cianeto metálico compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em cianetos de metal alcalino e hexacianoferratos de metal alcalino (II).

20 10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o reagente de cianeto metálico compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em cianeto de sódio, cianeto de potássio, hexacianoferrato de sódio (II) e hexacianoferrato de potássio (II).

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o reagente de cianeto metálico compreende o cianeto de sódio ou o hexacianoferrato de potássio (II).

25 12. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o cianeto metálico compreende o cianeto de sódio.

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

pelo fato de que Y é Br e o composto de Fórmula 1 é preparado como um sólido, compreendendo: colocar em contato um composto de Fórmula 2 com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura e, então, adicionar sequencialmente o reagente de cianeto metálico, o reagente de sal de cobre (I), o reagente de sal de iodeto e o(s) composto(s) de Fórmula 3, mantendo a temperatura da mistura entre 120 e 160°C por cerca de 2 a cerca de 24 horas, resfriando a mistura entre 0 e 50°C, adicionando água à mistura, opcionalmente agitando por cerca de 15 a cerca de 30 minutos e, então, recuperando um composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

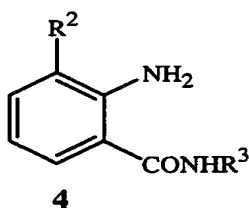
10 14. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é Cl e o composto de Fórmula 1 é preparado como um sólido, compreendendo: colocar em contato um composto de Fórmula 2 com um solvente orgânico adequado para formar uma mistura e, então, adicionar sequencialmente o reagente de cianeto metálico, o reagente de sal de cobre (I), o reagente de sal de iodeto e o(s) composto(s) de Fórmula 3, mantendo a temperatura da mistura entre 160 e 200°C por cerca de 2 a cerca de 24 horas, resfriando a mistura entre 0 e 50°C, adicionando água à mistura, opcionalmente agitando por cerca de 15 para cerca de 30 minutos e, então, recuperando um composto de Fórmula 1 como um sólido a partir da mistura.

20 15. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 1 é o 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

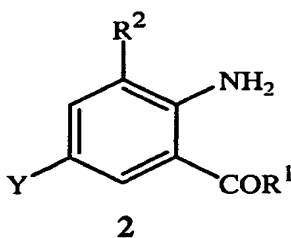
 16. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula 1 é o 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida.

25 17. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é NHR³ e Y é Br, que compreende ainda a preparação do composto de Fórmula 2 pela introdução (a) de um gás que contém bromo em

(b) um líquido que contém um composto de Fórmula 4



18. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de Fórmula 2



em que:

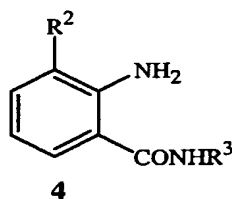
- Y é Br;

- R¹ é NHR³;

- R² é CH₃ ou Cl; e

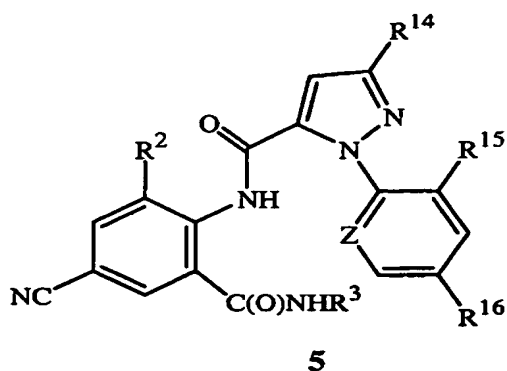
- R³ é H, alquila C₁-C₄, ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila;

10 caracterizado pelo fato de que compreende a introdução (a) de um gás que contém bromo em (b) um líquido que contém um composto de Fórmula 4



19. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R³ é CH₃.

15 20. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de Fórmula 5



em que:

- R² é CH₃ ou Cl;

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

5 - Z é CR¹⁷ ou N;

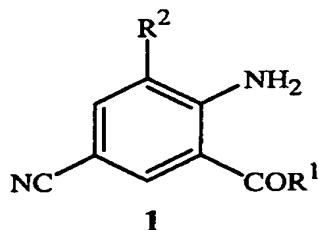
- R¹⁴ é Cl, Br, CF₃, OCF₂H ou OCH₂CF₃;

- R¹⁵ é F, Cl ou Br;

- R¹⁶ é H, F ou Cl; e

- R¹⁷ é H, F, Cl ou Br,

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



em que:

- R¹ é NHR³ ou OR⁴; e

- R⁴ é H ou alquila C₁-C₄,

15 em que a preparação de dito composto de Fórmula 1 é pelo método, conforme descrito na reivindicação 1.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R² é CH₃, R³ é CH₃, R¹⁴ é Br, R¹⁵ é Cl, R¹⁶ é H e Z é N.

RESUMO**“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS”**

A presente invenção se refere a um método para a preparação de um composto de Fórmula (1) que compreende o contato de um composto de Fórmula (2) com um reagente de cianeto metálico, um reagente de sal de cobre (I), um reagente de sal de iodeto e pelo menos um composto de Fórmula (3): em que R_1 é NHR_3 ou OR_4 ; R_2 é CH_3 ou Cl ; R_3 é H, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, ciclopropilciclopropila, ciclopropilmetila ou metilciclopropila; R_4 é H ou alquila C_1-C_4 ; Y é Br ou Cl; X é NR_{13} ou O; n é 0 ou 1; e $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ e R_{13} são conforme definidos na descrição. Também está descrito um método para a preparação de um composto de Fórmula (2), em que Y é Br e R_1 é NHR_3 que compreende introduzir um gás contendo bromo em um líquido contendo um composto de Fórmula (4) e ainda está descrito um método para a preparação de um composto de Fórmula (5), em que R_{14}, R_{15} e Z são conforme definidos na descrição utilizando um composto de Fórmula (1) caracterizado pela preparação do composto de Fórmula (1) pelo método descrito acima.