

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 386**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07C 49/235 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2008 PCT/US2008/072074**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009 WO09025983**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2008 E 08797091 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2176244**

54 Título: **Método para la preparación de derivados de 5-haloalquilo-4,5-dihidroisoxazol**

30 Prioridad:

17.08.2007 US 965115 P

09.04.2008 US 43459 P

14.07.2008 US 80454 P

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

24.10.2016

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)**

**Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, V
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**ANNIS, GARY, DAVID y
SMITH, BRENTON, TODD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 587 386 T3

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

DESCRIPCIÓN

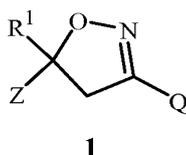
Método para la preparación de derivados de 5-haloalquilo-4,5-dihidroisoxazol

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para la preparación de derivados de 5-haloalquilo-4,5-dihidroisoxazol. La presente invención también se refiere a nuevos enonas útiles como materiales de partida para el método antes descrito.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de Fórmula 1



- 10 donde

R^1 es CHX_2 , CX_3 , CX_2CHX_2 or CX_2CX_3 ;

cada X es independientemente Cl o F;

Z es fenilo opcionalmente sustituido;

Q es Q^a o Q^b ;

- 15 Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 ;

Q^1 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

- 20 Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , haloalqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , haloalquino de C_3-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 ; alquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

- 30 cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 , cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxycarbonilo de C_2-C_7 ;

- 35 cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilocicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

- 40 cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_8 , cicloalquilamino de C_3-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcoxycarbonilo de C_2-C_7 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalcoxycarbonilo de C_2-C_7 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ o $-NO_2$; o Q^2 ;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo de piridinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 ;

- 45 cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 ,

C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcóxicarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;

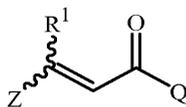
5 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆, haloalquilsulfino de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;

10 cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcóxicarbonilo de C₂-C₇;

cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇;

15 cada R¹¹ es independientemente H; o alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcóxicarbonilo de C₂-C₇, alquilsulfonilo de C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo de C₁-C₆; y cada W es independientemente O o S;

que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2



2

20 en donde R¹, Q y Z son como se definen anteriormente para la Fórmula 1, con hidroxilamina en presencia de una base.

La presente invención también se refiere a nuevos los compuestos de Fórmula 2, útiles como materiales de partida para el método descrito anteriormente.

Descripción detallada de la invención

25 Tal como se usa en el presente documento, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene" o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente sólo a aquellos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o que sean inherentes a dicha composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, salvo que se indique expresamente lo contrario, "o" se refiere a una "o" incluyente y no a una "o" excluyente. Por ejemplo, una

30 condición A o B se satisface por cualquiera de los siguientes: A es verdadero (o presente) y B es falso (o no presente), A es falso (o no presente) y B es verdadero (o presente) y tanto A como B son verdaderas (o presentes).

Asimismo, los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la invención están destinados a ser no restrictivos en relación con el número de casos (es decir, de ocurrencias) del elemento o componente. Por lo tanto "un" o "una" se deben interpretar de modo que incluyan uno o al menos uno, y la forma de

35 la palabra singular del elemento o del componente también incluye el plural a menos que el número implique obviamente que es singular.

Las proporciones se enumeran normalmente en esta memoria como números simples, que se relacionan con el número 1; por ejemplo, una proporción de 4 significa 4: 1. El término "proporción equivalente" se refiere al número de equivalentes de un componente (por ejemplo, de una base) en relación a otro componente añadido a una mezcla

40 de reacción, reconociendo que algunos los compuestos pueden proporcionar dos o más equivalentes por mol.

En la presente descripción y reivindicaciones, el radical "SO₂" significa sulfonilo, "-CN" significa ciano, "-NO₂" significa nitro, y "-OH" significa hidroxilo.

En las enumeraciones anteriores, el término "alquilo", utilizado solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo. "Alqueno" incluye alquenos de cadena lineal o ramificada, tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alqueno" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquino" incluye alquinos de cadena lineal o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquino" también puede incluir restos que comprenden múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadiinilo.

"Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alquilio" incluye restos alquilio ramificados o de cadena lineal tales como metiltilio, etiltilio, y los diferentes isómeros propiltilio, butiltilio, pentiltilio y hexiltilio. "Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})-$ y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfonylo" incluyen CH_3SO_2- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHSO}_2-$, y los diferentes isómeros de butilsulfonylo, pentilsulfonylo y hexilsulfonylo.

"Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilocicloalquilo" se refiere a la sustitución del alquilo en un resto cicloalquilo, e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, *i*-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" se refiere a la sustitución de un resto cicloalquilo alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, y otros restos cicloalquilo unidos a grupos alquilo ramificados o de cadena lineal.

El término "halógeno", solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se usa en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno" dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halógeno" incluyen $\text{F}_3\text{C}-$, ClCH_2- , CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "haloalcoxi" y "haloalquilio" y similares, se definen de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$. Los ejemplos de "haloalquilio" incluyen $\text{CCl}_3\text{S}-$, $\text{CF}_3\text{S}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(=\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(=\text{O})-$. Los ejemplos de "haloalquilsulfonylo" incluyen CF_3SO_2- , CCl_3SO_2- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{SO}_2-$.

"Alquilcarbonilo" indica un resto alquilo ramificados o de cadena lineal unido a un resto $\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ y los diferentes isómeros butoxi, pentoxi-, o hexoxycarbonilo.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el prefijo "C_i-C_j", donde i y j son números del 1 al 7. Por ejemplo, C₁-C₄ alquilsulfonylo designa desde metilsulfonylo hasta butilsulfonylo.

Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica el número de dichos sustituyentes puede exceder de 1, dichos sustituyentes (cuando exceden de 1) se seleccionan independientemente de entre el grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(\text{R}^V)_r$ en U-1 del Anexo 1, en donde v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Como (R^V) son sustituyentes opcionales en los anillos de los Anexos 1 y 2, Q-A y Q-B, respectivamente, cada uno puede sustituir cualquier carbono o nitrógeno miembros del anillo disponibles en los anillos. Cuando se indica que un grupo variable esta opcionalmente unido a una posición, por ejemplo $(\text{R}^V)_r$ en donde v puede ser 0, entonces en la posición puede haber un hidrógeno incluso si no se cita en la definición del grupo variable. Cuando se dice que una o más posiciones en un grupo esta "no sustituidas" o "sustituidas", entonces se unen átomos de hidrógeno para ocupar cualquier valencia libre.

El término "anillo heterocíclico" indica un anillo en donde al menos uno de los átomos que forma el esqueleto del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Normalmente, un anillo heterocíclico no contiene más de 4 nitrógenos, ni más de 2 oxígenos y ni más de 2 azufres. A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. El término "anillo heterocíclico insaturado" se refiere a anillos parcial y totalmente saturados. Cuando un anillo heterocíclico totalmente insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo también se llama un "anillo heteroaromático" o "anillo heterocíclico aromático". A menos que se indique lo contrario, los anillos heterocíclicos pueden estar unidos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por sustitución de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno. Un "anillo heterocíclico" puede contener opcionalmente miembros de anillo seleccionados entre el grupo $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})$ y SO_2 . El término "miembro de anillo" se refiere a cualquier átomo u otro resto (por ejemplo, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})$ o SO_2) que forme la columna vertebral de un anillo.

"Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y que tiene el orbital *p* perpendicular al plano del anillo, y en donde $(4p + 2)\pi$ electrones, donde p es un número entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.

Como es generalmente conocido en la técnica, el nombre químico "piridilo" es sinónimo de "piridinilo".

El término "opcionalmente sustituido" se usa en el presente documento de manera intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido" o con el término "(no) sustituido". A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra. Un grupo opcionalmente sustituido también puede no tener sustituyentes. Por lo tanto la frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" significa que el número de sustituyentes puede variar desde cero hasta el número de posiciones disponibles para la sustitución. Del mismo modo la frase "opcionalmente

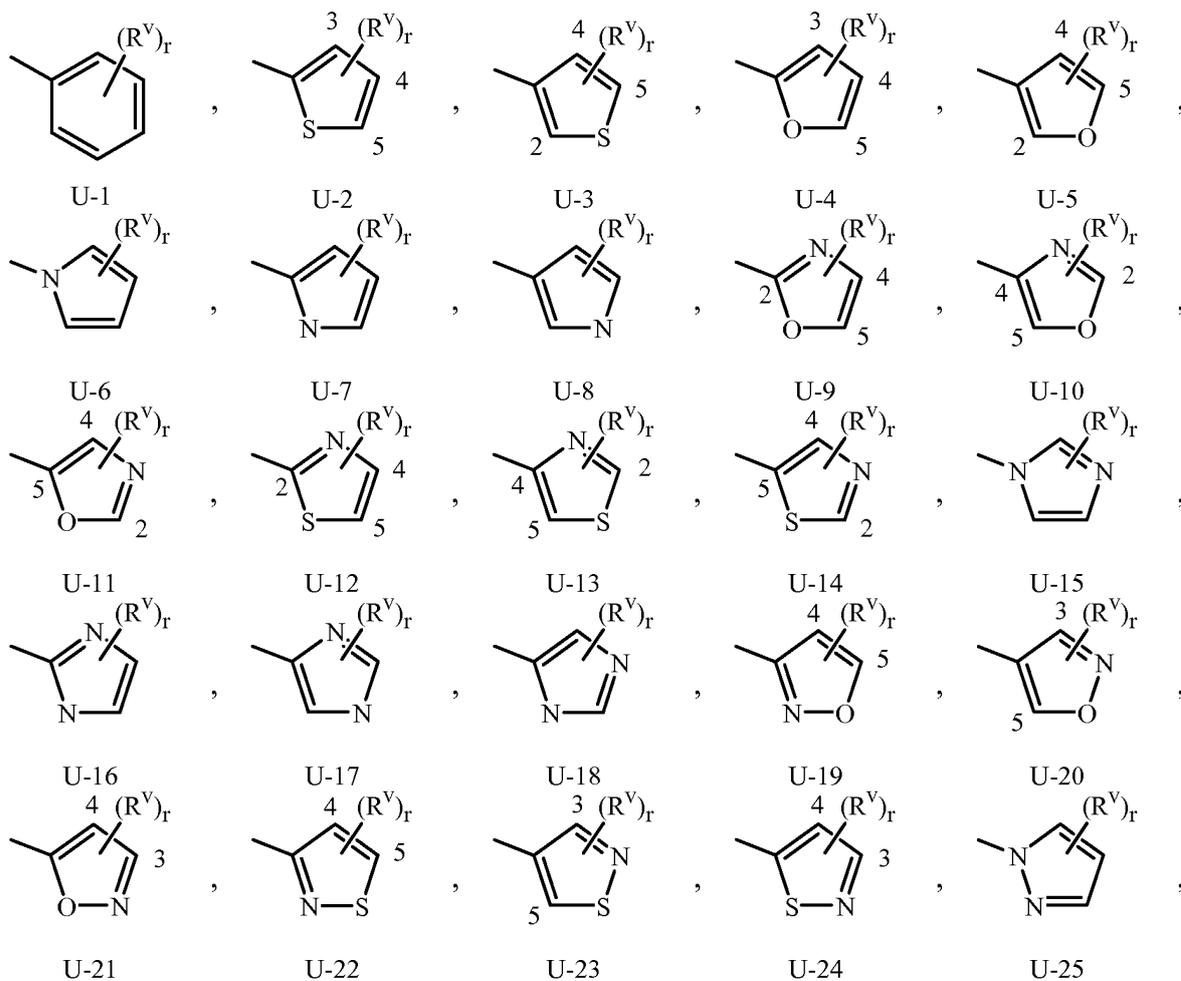
sustituido con 1-5 sustituyentes" significa que el número de sustituyentes puede variar desde cero hasta el número de posición disponibles pero no exceder de 5.

Cada X es independientemente Cl o F. Por lo tanto, por ejemplo, CHX₂ podría ser CHCl₂, CHCF₂ or CHClF.

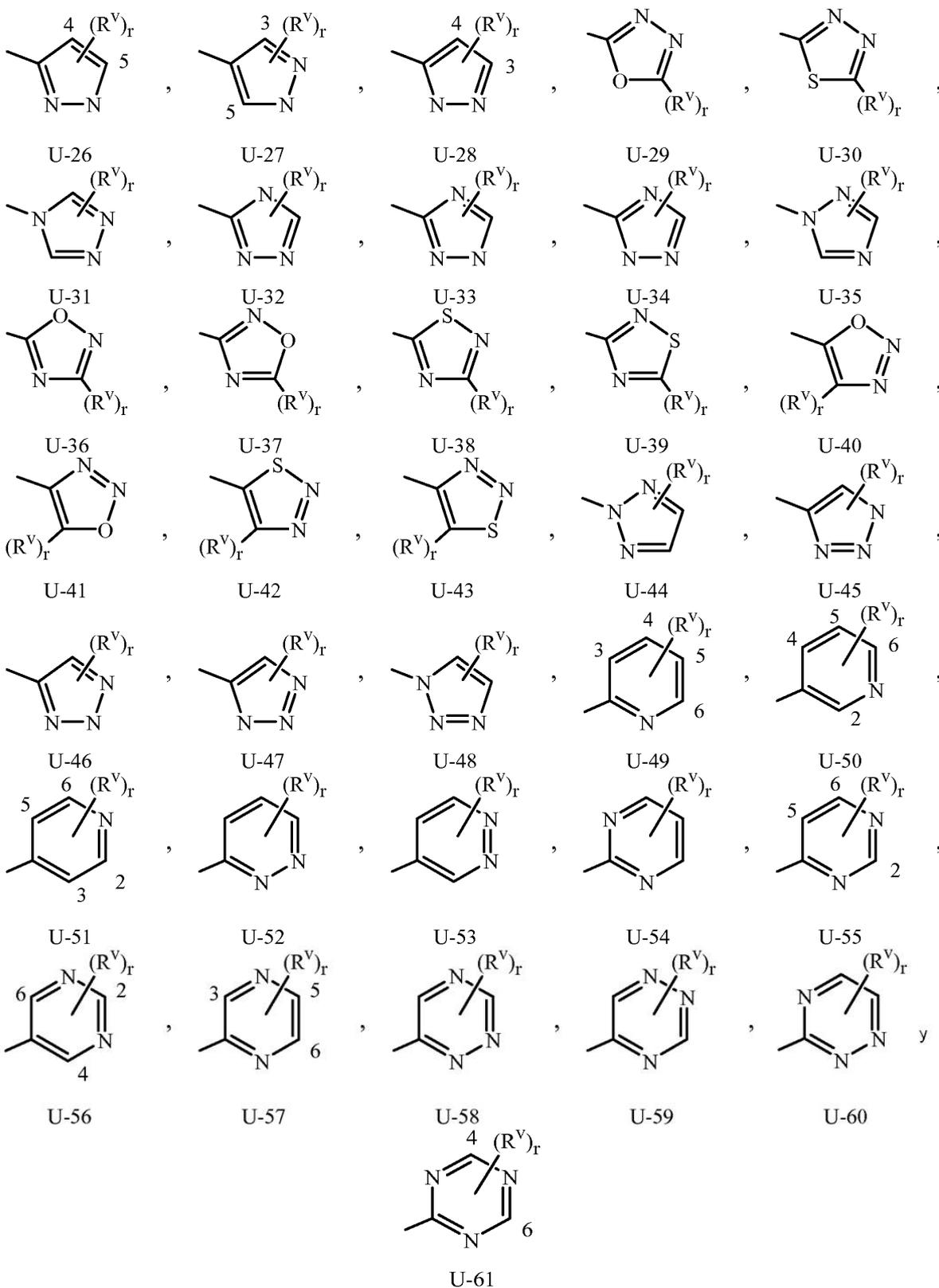
5 Cuando Q¹ o Q² es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar unido al resto de la Fórmula 1 por medio de cualquier átomo de carbono o nitrógeno de anillo disponible, a menos que se describa lo contrario. Como se señaló anteriormente, Q¹ y Q² puede ser (entre otros) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes tal como se define en el Compendio de la Invención. Un ejemplo de fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes es el anillo ilustrado como U-1 en la Anexo 1, en donde R^v son los sustituyentes opcionales como se define en el Compendio de la Invención para Q¹ y Q² y r es un número entero de 0 a 5.

15 Como se señaló anteriormente, Q¹ y Q² pueden ser un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede estar saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes como se han definido en el Compendio de la Invención. Los ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyen los anillos U-2 a U-61 que se ilustran en el Anexo 1, en donde R^v es cualquier sustituyente tal como se define en el Compendio de la Invención para Q¹ y Q² y r es un número entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo U. Como U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 y U-43 tienen una única posición disponible, para estos grupos U r se limita a los números enteros 0 ó 1, y que r sea 0 significa que el grupo U no está sustituido y que hay un hidrógeno en la posición indicada por (R^v)_r.

20 Anexo 1



25



5

10

Obsérvese que cuando Q^1 o Q^2 es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no aromático insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes que se definen en el Compendio de la Invención para Q^1 y Q^2 , uno o dos miembros de anillo de carbono del heterociclo puede ser opcionalmente la forma oxidada de un resto carbonilo.

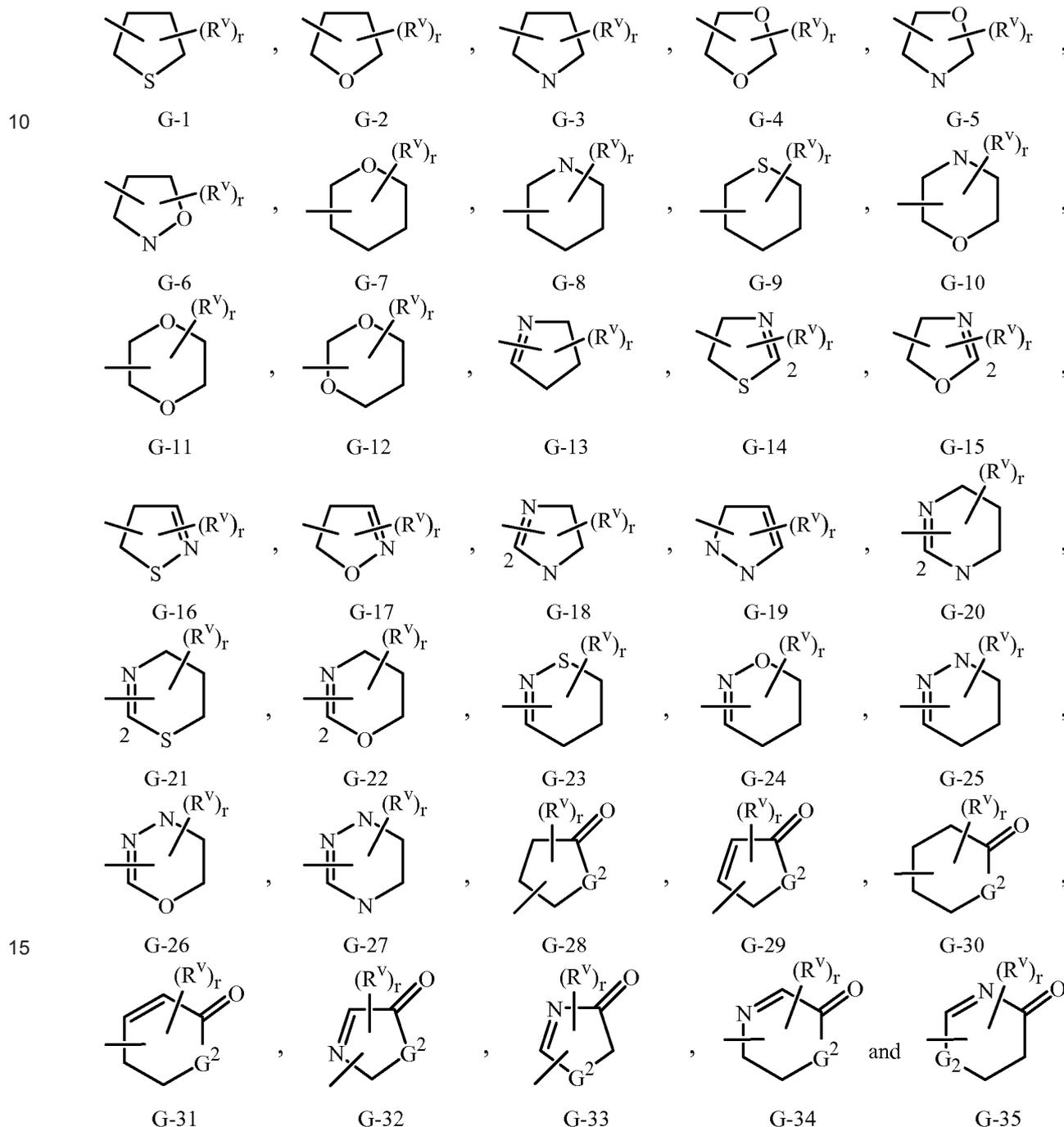
Algunos ejemplos de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no aromático insaturado incluyen los anillos G-1 a G-35, como se ilustra en el Anexo 2. Obsérvese que cuando el punto de unión en el grupo G se ilustra

como flotante, el grupo G puede estar unido al resto de la Fórmula 1 a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo G por sustitución de un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes opcionales que corresponden a R^V pueden estar unidos a cualquier carbono o nitrógeno disponible por sustitución de un átomo de hidrógeno. Para estos anillos G, r es en general un número entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo G.

5

Obsérvese que cuando Q^1 y Q^2 comprenden un anillo seleccionado de G-28 a G-35, G^2 se selecciona entre O, S o N. Observe que cuando G^2 es N, el átomo de nitrógeno puede completar su valencia mediante sustitución bien con H o con los sustituyentes que corresponden a R^V tal y como se define en el Compendio de la Invención para Q^1 y Q^2 .

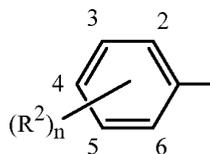
Anexo 2



Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización 1. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 (es decir,



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5); y

- 5 cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_2-C_6 , -CN o -NO₂.

Modo de realización 1A. El método de Realización 1 en donde Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 , estos sustituyentes se unen en las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo de fenilo.

- 10 Modo de realización 1B. El método de Realización 1 o 1A en donde cada R^2 es independientemente F, Cl, Br, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 o fluoroalquiltio C_1-C_6 .

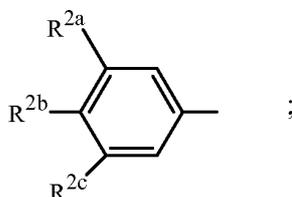
Modo de realización 1C. El método de Realización 1 o 1A en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o -CN.

Modo de realización 1D. El método de Realización 1C en donde cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo C_1-C_6 .

- 15 Modo de realización 1E. El método de Realización 1C en donde cada R^2 es independientemente halógeno o CF₃.

Modo de realización 1F. El método de Realización 1E en donde cada R^2 es independientemente F, Cl o CF₃.

Modo de realización 1G. El método de Realización 1A en donde Z es



R^{2a} es halógeno, haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 ; R^{2b} es H, halógeno o ciano; y R^{2c} es H, halógeno o CF₃.

- 20 Modo de realización 1H. El método de Realización 1G en donde R^{2a} es CF₃ o halógeno; y R^{2c} es H, CF₃ o halógeno.

Modo de realización 1I. El método de Realización 1H en donde R^{2a} es CF₃.

Modo de realización 1J. El método de una cualquiera de las realizaciones 1G a 1I en donde R^{2b} es H.

Modo de realización 1K. El método de una cualquiera de las realizaciones 1G a 1J en donde R^{2c} es CF₃ o halógeno.

Modo de realización 1L. El método de Realización 1K en donde R^{2c} es CF₃, F, Cl o Br.

- 25 Modo de realización 1M. El método de Realización 1L en donde R^{2c} es F, Cl o Br.

Modo de realización 1N. El método de Realización 1L en donde R^{2c} es CF₃, Cl o Br.

Modo de realización 1O. El método de Realización 1N en donde R^{2c} es Cl o Br.

Modo de realización 1P. El método de Realización 1O en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Cl.

Modo de realización 1Q. El método de Realización 1O en donde R^{2b} es H y R^{2c} es Br.

- 30 Modo de realización 2. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base, o el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 1Q, en donde

Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 .

- 35 Modo de realización 2A. El método de Realización 2, en donde Q es Q^a .

Modo de realización 2B. El método de Realización 2, en donde Q es Q^b.

5 Modo de realización 2C. El método de Realización 2 en donde cada R³ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵.

Modo de realización 2D. El método de Realización 2 en donde cada R³ es independientemente halógeno, C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹.

Modo de realización 2E. El método de Realización 2 en donde cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

10 Modo de realización 2F. El método de Realización 2 en donde cada R⁵ es independientemente H; o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R³.

Modo de realización 2G. El método de la Realización 2 en donde cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo C₃-C₉, o -CN; o Q².

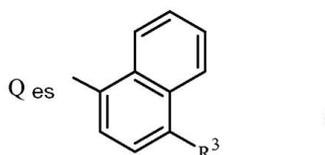
15 Modo de realización 2H. El método de la Realización 2 en donde cada Q² es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógenos.

Modo de realización 2I. El método de la Realización 2 en donde cada Q^a es un fenilo sustituido con un Q¹ en la posición para y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R³ en las otras posiciones en el anillo de fenilo.

20 Modo de realización 2J. El método de la Realización 2I que Q¹ es un anillo de 1-triazolilo o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido.

Modo de realización 2K. El método de la Realización 2J que R³ es Me o -CN en una posición meta del anillo de fenilo.

Modo de realización 2L. El método de la Realización 2B en donde



25 y

R³ es C(O)N(R⁴)R⁵ o C(O)OR⁵.

Modo de realización 2M. El método de la realización 2L en donde

R⁴ es H, alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcoxycarbonilo C₂-C₇.

Modo de realización 2N. El método de la Realización 2M en donde R⁴ es H.

30 Modo de realización 2O. El método de una cualquiera de las Realizaciones 2L a 2N en donde

R³ es C(O)N(R⁴)R⁵ o C(O)OR^{5a};

R⁵ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo C₂-C₇ y halodialquilaminocarbonilo C₃-C₉; y

35 R^{5a} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo alcoxi C₁-C₂ y fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₃.

Modo de realización 2P. El método de una cualquiera de las realizaciones 2L a través de 2O, en donde

R^{5a} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo.

40 Modo de realización 2Q. El método de una cualquiera de las Realizaciones 2L a 2P donde

R³ es C(O)N(R⁴)R⁵.

Modo de realización 2R. El método de una cualquiera de las Realizaciones 2L a 2N en donde

R^3 es $C(O)OR^5$.

Modo de realización 2S. El método de una cualquiera de las Realizaciones 20 a 2P donde

R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

- 5 Modo de realización 3. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base, o el método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 1Q y 2 a 2S, en donde en las Fórmulas 1 y 2 R^1 es CF_3 .

- 10 Modo de realización 4. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde el contacto se produce en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C.

Modo de realización 4A. El método de Realización 4 en donde el rango de temperatura es de aproximadamente 15 a aproximadamente 40°C.

- 15 Modo de realización 5. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde la hidroxilamina se deriva de una sal de hidroxilamina.

Modo de realización 5A. El método de la Realización 5 en donde la sal de hidroxilamina es una sal de hidroxilamina de un ácido mineral.

Modo de realización 5B. El método de la Realización 5A en donde la sal de hidroxilamina es una sal de hidroxilamina de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o una mezcla de los mismos.

- 20 Modo de realización 6. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde la relación molar de hidroxilamina y el compuesto de Fórmula 2 es de al menos aproximadamente 1.

Modo de realización 6A. El método de la Realización 6 en donde la relación molar de hidroxilamina y el compuesto de Fórmula 2 es de al menos aproximadamente 1,2.

- 25 Modo de realización 6B. El método de la Realización 6A en donde la relación molar de hidroxilamina y el compuesto de Fórmula 2 es de al menos aproximadamente 1,5.

- 30 Modo de realización 6C. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde la relación molar de hidroxilamina y el compuesto de Fórmula 2 no es superior de aproximadamente 3.

Modo de realización 7. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde la base comprende uno o más los compuestos seleccionados de bases orgánicas, bases de hidróxido, bases de alcóxido y bases de carbonato.

- 35 Modo de realización 7A. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde la base comprende uno o más los compuestos seleccionados de bases de aminas, bases de hidróxido de metal alcalino, bases de alcóxido de metal alcalino y bases de carbonato de metal alcalino.

- 40 Modo de realización 7AA. El método de la Realización 7 en donde la base comprende un carbonato de metal alcalino.

Modo de realización 7B. El método de la Realización 7AA en donde la base comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio o una mezcla de los mismos.

Modo de realización 7C. El método de la Realización 7B en donde la base comprende carbonato de sodio.

Modo de realización 7D. El método de la Realización 7 en donde la base comprende un hidróxido de metal alcalino.

- 45 Modo de realización 7E. El método de la Realización 7D en donde la base comprende hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una mezcla de los mismos.

Modo de realización 8. El método del Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base, en donde la

base que excede de la cantidad necesaria para neutralizar las sales de hidroxilamina está en una relación equivalente de al menos aproximadamente 1 al compuesto de la Fórmula 2.

Modo de realización 8A. El método de la Realización 8, en donde la relación no es superior a aproximadamente 5.

- 5 Modo de realización 9. El método del Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde el compuesto de Fórmula 2, hidroxilamina y la base se ponen en contacto en presencia de un disolvente adecuado.

Modo de realización 9A. El método de la Realización 9 en donde el disolvente adecuado comprende un disolvente seleccionado de alcoholes, éteres, amidas, nitrilos, hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos (incluyendo mezclas de los mismos).

- 10 Modo de realización 9B. El método de la Realización 9A en donde el disolvente adecuado comprende isopropanol.

Modo de realización 9C. El método de la Realización 9A en donde el disolvente adecuado comprende además agua.

Modo de realización 10. Un compuesto de Fórmula 2 como se describe en el Compendio de la Invención en donde

R^1 es CHX_2 , CX_3 , CX_2CHX_2 o CX_2CX_3 ;

cada X es independientemente Cl o F;

- 15 Z es fenilo opcionalmente sustituido;

Q es Q^a o Q^b ;

Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 ;

- 20 Q^1 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido;

- 25 cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , haloalqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , haloalquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

- 35 cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

- 40 cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_8 , cicloalquilamino de C_3-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ o $-NO_2$; o Q^2 ;

- 45 cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo de piridinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 ;

- 50 cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-CN$ o $-NO_2$;

- 5 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;
- 10 cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcocarbonilo de C₂-C₇;
- 10 cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇;
- 10 cada R¹¹ es independientemente H; o alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcocarbonilo de C₂-C₇, alquilsulfonilo de C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo de C₁-C₆; y
- 15 cada W es independientemente O o S;
- Modo de realización 10A. Un compuesto del modo de realización 10, en donde
- Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R²; y cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN o -NO₂.
- 20 Modo de realización 10B. Un compuesto del modo de realización 10A en donde Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R², dichos sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo de fenilo.
- Modo de realización 10C. Un compuesto del modo de realización 10A o 10B en donde cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ o CN.
- 25 Modo de realización 10D. Un compuesto del modo de realización 10C, en donde cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo de C₁-C₆.
- Modo de realización 10E. Un compuesto del modo de realización 10D en donde cada R² es independientemente halógeno o CF₃.
- 30 Modo de realización 10F. Un compuesto del modo de realización 10E en donde cada R² es independientemente F, Cl o CF₃.
- Modo de realización 11. Un compuesto del modo de realización 10, en donde
- Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R³.
- Modo de realización 11A. Un compuesto del modo de realización 11 en donde Q es Q^a.
- 35 Modo de realización 11B. Un compuesto del modo de realización 11, en donde Q es Q^b.
- Modo de realización 11C. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹; o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵.
- 40 Modo de realización 11D. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada R³ es independientemente halógeno, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹.
- Modo de realización 11E. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada R⁴ es independientemente H o alquilo de C₁-C₆.
- 45 Modo de realización 11F. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶.
- Modo de realización 11G. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alcocarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ o -CN; o Q².
- 50

Modo de realización 11H. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada Q^2 es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógenos.

5 Modo de realización 11I. Un compuesto del modo de realización 11 en donde cada Q^a es un fenilo sustituido con un Q^1 en la posición para y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 en las otras posiciones en el anillo de fenilo.

Modo de realización 11J. Un compuesto del modo de realización 11I en donde Q^1 es un anillo de 1-triazolilo o 1-pirazolilo opcionalmente sustituido.

Modo de realización 11K. Un compuesto del modo de realización 11J en donde R^3 es Me o CN en una posición meta del anillo de fenilo.

10 Modo de realización 12. Un compuesto del modo de realización 10 en donde R^1 es CF_3 .

Modo de realización 13. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 .

15 Modo de realización 13a. El método del modo de realización 13, en donde Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 , dichos sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 (es decir, meta o para) del anillo de fenilo.

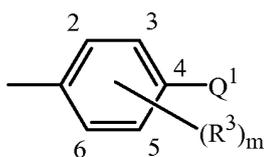
20 Modo de realización 13b. El método del modo de realización 13a en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_6 , -CN o - NO_2 .

Modo de realización 13c. El método de la Realización 13b en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 o -CN.

25 Modo de realización 14. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde R^1 es CF_3 .

Modo de realización 15. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde Q es Q^a .

30 Modo de realización 15a. El método del Modo de realización 15, en donde Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 unido en la posición 4 del anillo fenilo, dicho anillo fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^3 (es decir,



en donde m es 0, 1 o 2).

35 Modo de realización 15b. El método del modo de realización 15a en donde Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , -CN, - $C(=W)N(R^4)R^5$, - $C(=O)OR^5$.

40 Modo de realización 15c. El método del modo de realización 15b en donde Q^1 es un anillo de pirazol o triazol opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN y - $C(=W)N(R^4)R^5$.

Modo de realización 15d. El método del modo de realización 15a en donde cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 o -CN.

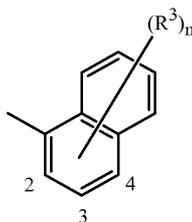
Modo de realización 15e. El método del modo de realización 15d en donde un R^3 es Cl, CH_3 o -CN y está unido en la posición 3 del anillo de fenilo (es decir, adyacente a Q^1).

45 Modo de realización 15f. El método del modo de realización 15b o 15c en donde R^4 es H.

El método del modo de realización 15g. El método del modo de realización 15b o 15c en donde R^5 es H; o alquilo de C_1-C_3 , ciclopropilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno y además opcionalmente sustituido con 1 o 2 CH_3 .

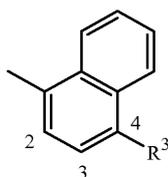
- 5 Modo de realización 16. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde Q es Q^b .

Modo de realización 16a. El método del modo de realización 16, en donde Q^b es 1-naftalenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 (es decir,



- 10 en donde n es 1 o 2).

Modo de realización 16b. El método del modo de realización 16, en donde Q^b es 1-naftalenilo sustituido con un R^3 unido en la posición 4 del anillo de naftaleno (es decir,



).

- 15 Modo de realización 16c. El método del modo de realización 16a o 16b en donde un R^3 es halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$, y dicho R^3 está unido en la posición 4 del anillo de naftaleno.

Modo de realización 16d. El método del modo de realización 16c en donde el R^3 unido en la posición 4 del anillo de naftaleno es $-C(=O)N(R^4)R^5$.

- 20 Modo de realización 16e. El método del modo de realización 16c o 16d en donde cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcóxicarbonilo de C_2-C_7 .

- 25 Modo de realización 16f. El método del modo de realización 16c o 16d en donde cada R^5 es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 y Q^2 .

Modo de realización 16g. El método del modo de realización 16c o 16d en donde cada R^5 es independientemente alquilo de C_1-C_2 sustituido con haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 .

Modo de realización 16h. El método del modo de realización 16f en donde Q^2 es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.

- 30 Modo de realización 16i. El método del modo de realización 16c en donde R^{11} es H, alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcóxicarbonilo de C_2-C_7 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 o haloalquilsulfonilo C_1-C_6 .

Modo de realización 17. Un compuesto de Fórmula 2 como se describe en el Compendio de la Invención en donde R^1 es CHX_2 , CX_3 , CX_2CHX_2 o CX_2CX_3 ;

cada X es independientemente Cl o F;

- 35 Z es fenilo opcionalmente sustituido;

Q es Q^a o Q^b ;

Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 ;

5 Q¹ es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido;

10 cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆; alquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ o -NO₂; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

15 cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

20 cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

25 cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₈, cicloalquilamino de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxycarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo de C₃-C₉, -OH, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;

cada R⁷ es independientemente un anillo fenilo o un anillo de piridinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;

30 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;

35 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;

40 cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;

cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;

45 cada R¹¹ es independientemente H; o alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆; y cada W es independientemente O o S;

Modo de realización 17a. Un compuesto del modo de realización 17 en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R².

50 Modo de realización 17b. Un compuesto de 17a realización en donde Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R², dichos sustituyentes unidos a los 3, 4 ó 5 posiciones (es decir, meta o para) del anillo de fenilo.

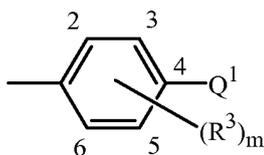
Modo de realización 17c. Un compuesto del modo de realización 17b en donde cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN o -NO₂.

Modo de realización 17d. Un compuesto del modo de realización 17c en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 o $-CN$.

Modo de realización 18. Un compuesto de Fórmula 2 en donde R^1 es CF_3 .

Modo de realización 19. Un compuesto de Fórmula 2 en donde Q es Q^a .

- 5 Modo de realización 19a. Un compuesto del modo de realización 19 en donde Q^a es fenilo sustituido con uno Q^1 unido en la posición 4 del anillo fenilo, dicho anillo fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^3 (es decir,



en donde m es 0, 1 o 2).

- 10 Modo de realización 19b. Un compuesto del modo de realización 19a en donde Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , $-CN$, $-C(=W)N(R^4)R^5$ y $-C(=O)OR^5$.

- 15 Modo de realización 19c. Un compuesto del modo de realización 19b en donde Q^1 es un anillo de pirazol o triazol opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-CN$ y $-C(=W)N(R^4)R^5$.

Modo de realización 19d. Un compuesto del modo de realización 19a en donde cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 o $-CN$.

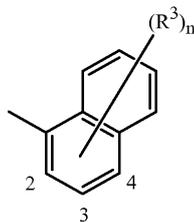
- 20 Modo de realización 19e. Un compuesto del modo de realización 19d en donde uno R^3 es Cl , CH_3 o $-CN$ y está unido en la posición 3 del anillo de fenilo (es decir, adyacente a Q^1).

Modo de realización 19f. Un compuesto del modo de realización 19b o 19c, en donde R^4 es H .

Modo de realización 19g. Un compuesto del modo de realización 19b o 19c, en donde R^5 es H ; o alquilo de C_1-C_3 , ciclopropilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno y además opcionalmente sustituido con 1 o 2 CH_3 .

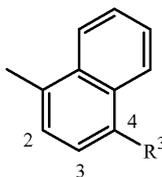
- 25 Modo de realización 20. Un compuesto de Fórmula 2 en donde Q es Q^b .

Modo de realización 20a. Un compuesto del modo de realización 20 en donde Q^b es 1-naftalenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 (es decir,



en donde n es 1 o 2).

- 30 Modo de realización 20b. Un compuesto del modo de realización 20 en donde Q^b es 1-naftalenilo sustituido con un R^3 unido en la posición 4 del anillo de naftaleno (es decir,



).

Modo de realización 20c. Un compuesto del modo de realización 20a o 20b en donde uno R^3 es halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$, y dicho R^3 está unido en la posición 4 del anillo de naftaleno.

5 Modo de realización 20d. Un compuesto del modo de realización 20c en donde el R^3 unido en la posición 4 del anillo de naftaleno es $-C(=O)N(R^4)R^5$.

Modo de realización 20e. Un compuesto del modo de realización 20c o 16d en donde cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7 .

10 Modo de realización 20f. Un compuesto del modo de realización 20c o 20d en donde cada R^5 es independientemente alquilo de C_1-C_6 sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 y Q^2 .

Modo de realización 20g. Un compuesto del modo de realización 20c o 20d en donde cada R^5 es independientemente alquilo de C_1-C_2 sustituido con haloalquilaminocarbonilo C_2-C_7 .

15 Modo de realización 20h. Un compuesto del modo de realización 20f en donde Q^2 es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.

Modo de realización 20i. Un compuesto del modo de realización 20c en donde R^{11} es H, alquenilo de C_1-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_7 , alcoxicarbonilo de C_2-C_7 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 .

20 Los modos de realización de esta invención, incluyendo los modos de realización 1-20i anteriores, así como cualesquiera otras formas de realización descritas en este documento, se pueden combinar de cualquier manera, y las descripciones de las variables en los modos de realización se refieren no sólo a los compuestos de Fórmula 1 y de Fórmula 2 sino también a los compuestos de partida y los compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de Fórmula 1 o Fórmula 2.

Las combinaciones de formas de realización 1-20i se ilustran por:

25 Modo de realización A. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 ;

30 cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_6 , $-CN$ o $-NO_2$; y

Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 .

Modo de realización B. El método de la Realización A en donde Q es Q^a .

Modo de realización C. El método de la Realización A en donde Q es Q^b .

35 Modo de realización D. El método de la Realización B o C en donde en las Fórmulas 1 y 2 R^1 es CF_3 .

Modo de realización E. El método de la Realización D en donde

cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1-C_6 ;

40 cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$ o $-OR^{11}$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-C(=W)N(R^4)R^5$ y $-C(=O)OR^5$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo de C_1-C_6 ;

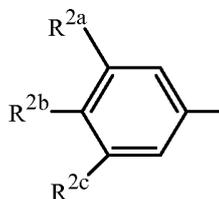
cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

45 cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alcoxicarbonilo de C_2-C_7 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , halodialquilaminocarbonilo C_3-C_9 o $-CN$; o Q^2 ; y

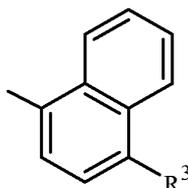
cada Q^2 es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.

Modo de realización E1. El método de la Realización C o D en donde

Z es



; Q es



5

;

R^{2a} es halógeno, haloalquilo de C_1-C_2 o haloalcoxi de C_1-C_2 ;

R^{2b} es H, halógeno o ciano;

R^{2c} es H, halógeno o CF_3 ;

10 R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$ o $C(O)OR^{5a}$;

R^4 es H, alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7 ; y

15 R^5 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 , cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 y halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 ; y

R^{5a} es alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi de C_1-C_2 y fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_1-C_3 .

Modo de realización E2. El método de la realización E1 en donde R^3 es $C(O)N(R^4)R^5$.

20 Modo de realización E3. El método de la realización E1 en donde R^3 es $C(O)OR^{5a}$.

Realización F. Un compuesto de Fórmula 2 en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 ;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_6 , $-CN$ o $-NO_2$; y

25 Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 .

Modo de realización G. Un compuesto del modo de realización F, en donde Q es Q^a .

Modo de realización H. Un compuesto del modo de realización M, en donde Q es Q^b .

Modo de realización I. Un compuesto del modo de realización G o H en donde R^1 es CF_3 .

30 Modo de realización J. Un compuesto del modo de realización I en donde

cada R^2 es independientemente halógeno o haloalquilo de C_1-C_6 ;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$ o $-OR^{11}$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵;

cada R⁴ es independientemente H o alquilo de C₁-C₆;

- 5 cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alcoxicarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₁-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ o -CN; o Q²; y

cada Q² es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.

- 10 Modo de realización K. Un compuesto del modo de realización J en donde

cada R³ es independientemente halógeno, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹.

Modo de realización AA. El método descrito en el Compendio de la Invención para la preparación de un compuesto de Fórmula 1 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2 con hidroxilamina en presencia de una base en donde

- 15 Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R²; y cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, C₁-C₆ alquiltio, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN o -NO₂.

Modo de realización BB. El método de la realización en donde AA

R¹ es CF₃;

- 20 Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R², dicho sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 o 5 (es decir, meta o para) del anillo fenilo; y

cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃ o -CN.

Modo de realización CC. El método de la Realización BB en donde

Q es Q^a.

- 25 Modo de realización DD. El método de la realización CC en donde

Q^a es fenilo sustituido con un Q¹ unido en la posición 4 del anillo fenilo, dicho anillo fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R³;

- 30 Q¹ es un anillo heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵; y

cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆ o -CN.

La realización de EE. El método de la realización DD en donde

Q¹ es un pirazol o anillo de triazol opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN y -C(=W)N(R⁴)R⁵;

- 35 un R³ es Cl, CH₃ o -CN y está unido en la posición 3 del anillo de fenilo adyacente a Q¹;

R⁴ es H; y

R⁵ es H; o alquilo de C₁-C₃, ciclopropilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno y además opcionalmente sustituido con 1 o 2 CH₃.

Modo de realización FF. El método de la Realización BB en donde

- 40 Q es Q^b.

Modo de realización GG. El método de la Realización FF en donde

Q^b es 1-naftalenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R³.

Modo de realización HH. El método de la Realización GG en donde

un R^3 es halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$, y dicho R^3 está unido en la posición 4 del anillo de naftaleno;

cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcoxicarbonilo de C_2-C_7 ;

- 5 R^5 es alquilo de C_1-C_6 sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfinilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 y Q^2 ;

Q^2 es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógenos; y

R^{11} es H, alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcoxicarbonilo de C_2-C_7 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 o haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 .

- 10 Modo de realización II. El método de la Realización HH en donde

Q^b es 1-naftalenilo sustituido con un R^3 unido en la posición 4 del anillo de naftaleno;

R^3 es $-C(=O)N(R^4)R^5$;

R^4 es H; y

R^5 es alquilo de C_1-C_2 sustituido con haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 .

- 15 Modo de realización JJ. Un compuesto de la Fórmula 2 en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 ;

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_1-C_6 , $-CN$ o $-NO_2$; y

R^1 y Q son como se definen en el Compendio de la Invención.

- 20 Modo de realización KK. Un compuesto del modo de realización JJ en donde

R^1 es CF_3 ;

Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 , dichos sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 o 5 (es decir, meta o para) del anillo fenilo; y

cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 o $-CN$.

- 25 Modo de realización LL. Un compuesto del modo de realización KK en donde

Q es Q^a .

Modo de realización MM. Un compuesto del modo de realización LL en donde

Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 unido en la posición 4 del anillo fenilo, dicho anillo fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 ;

- 30 Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , $-CN$, $-C(=W)N(R^4)R^5$ y $-C(=O)OR^5$; y

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 o $-CN$.

Modo de realización NN. Un compuesto del modo de realización MM en donde

- 35 Q^1 es un pirazol o anillo de triazol opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-CN$ y $-C(=W)N(R^4)R^5$;

un R^3 es Cl, CH_3 o $-CN$ y está unido en la posición 3 del anillo de fenilo adyacente a Q^1 ;

R^4 es H; y

- 40 R^5 es H; o alquilo de C_1-C_3 , ciclopropilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno y además opcionalmente sustituido con 1 o 2 CH_3 .

Modo de realización OO. Un compuesto del modo de realización KK en donde

Q es Q^b.

Modo de realización PP. Un compuesto del modo de realización OO en donde

Q^b es 1-naftalenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R³.

Modo de realización QQ. Un compuesto de la realización PP en donde

- 5 un R³ es halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -N (R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ o -NO₂, y dicho R³ está unido en la posición 4 del anillo de naftaleno;

cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcoxicarbonilo de C₂-C₇;

- 10 R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ y Q²

Q² es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógenos; y

R¹ es H, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxicarbonilo de C₂-C₇, alquilsulfinilo de C₁-C₆ o haloalquilsulfinilo de C₁-C₆.

Modo de realización RR. Un compuesto del modo de realización QQ en donde

- 15 Q^b es 1-naftalenilo sustituido con un R³ unido en la posición 4 del anillo de naftaleno;

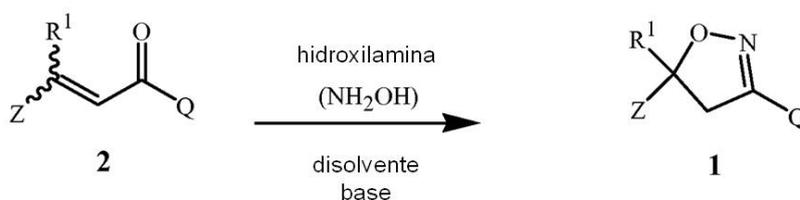
R³ es -C(=O)N(R⁴)R⁵;

R⁴ es H; y

R⁵ es C₁-C₂ sustituido con haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇.

- 20 En los siguientes Esquemas 1-8 las definiciones de R¹, R², R⁴, R⁵, Z, y Q en los compuestos de las Fórmulas 1 a 9 son como se definen anteriormente en el Compendio de la Invención y la descripción de las realizaciones a menos que se indique lo contrario. Las Fórmulas 1a, 1b, 1c y 1d son subconjuntos de la Fórmula 1.

Esquema 1



- 25 Como se muestra en el Esquema 1, de acuerdo con el método de esta invención, un compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con hidroxilamina y una base para formar un compuesto 5-haloalquilo-4,5-dihidroisoxazol de la Fórmula 1.

- La hidroxilamina se puede generar a partir de una sal de ácido mineral, tal como sulfato de hidroxilamina o el cloruro de hidroxilamina mediante tratamiento con una base en un disolvente adecuado, o se puede obtener comercialmente como solución acuosa al 50%. En este método antes del contacto con una enona de la Fórmula 2, la hidroxilamina o una sal de ácido mineral de la misma está normalmente en contacto con una base. Cuando se usa una sal de ácido mineral de hidroxilamina, la base se pone en contacto en una cantidad en exceso de la cantidad necesaria para convertir la sal de ácido mineral de hidroxilamina en hidroxilamina. La base no se consume en la reacción del Esquema 1, y parece actuar como un catalizador para la ciclación deseada. La desprotonación de la hidroxilamina con una base antes del contacto con una enona de la Fórmula 2 es necesaria para obtener buenos rendimientos, ya que en ausencia de la base de la reacción de la hidroxilamina con enonas se pueden obtener productos distintos de los compuestos de la Fórmula 2. Por lo tanto, aunque a menudo se utiliza alrededor de un equivalente molar de la base (además de cualquier base utilizada para convertir una sal de ácido mineral de hidroxilamina en hidroxilamina) en relación con la hidroxilamina, menos de un equivalente molar de la base puede dar excelentes resultados. Se puede utilizar más de un equivalente molar (por ejemplo, hasta aproximadamente 5 equivalentes molares) de la base en relación con la hidroxilamina, siempre que el exceso de base no reaccione con la enona de la Fórmula 2 o con el isoxazol de la Fórmula 1.
- 30
- 35
- 40

Se pueden utilizar un exceso molar de uno a tres equivalentes de hidroxilamina con relación a la enona de la Fórmula 2. Para que la conversión de la enona de la Fórmula 2 en isoxazol de la Fórmula 1 sea rentable completa y rápida, y se realice de una manera adecuada para la producción a gran escala, la cantidad más normalmente adecuada parece que es entre aproximadamente uno y aproximadamente dos equivalentes molares de hidroxilamina de relación con la enona de la Fórmula 2.

Las bases adecuadas pueden incluir, pero no están limitadas a, alcóxidos de metales alcalinos tales como el metóxido de sodio, carbonatos de metales alcalinos tales como el carbonato de sodio o el carbonato de potasio, hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, y bases orgánicas. Las bases orgánicas preferidas son bases de amina que tienen al menos un par de electrones libres disponibles para la protonación tales como piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Se pueden utilizar bases más débiles tales como piridina, pero las bases más fuertes que desprotonan de forma eficiente la hidroxilamina, tales como un alcóxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino, proporcionan normalmente mejores resultados. Dado que el agua es un disolvente especialmente útil para desprotonar hidroxilamina, así como para la formación de hidroxilamina a partir de sus sales, son de particular interés las bases compatibles con el agua. Ejemplos de bases fuertes que son solubles y compatibles con el agua son los hidróxidos de metales alcalinos. Se prefiere el hidróxido de sodio, porque es barato y funciona bien para desprotonar hidroxilamina, formando de ese modo la sal de sodio de hidroxilamina en solución acuosa. Los alcóxidos de metales alcalinos se utilizan con frecuencia en solución en un alcohol inferior, a menudo el alcohol correspondiente al alcóxido.

El método del esquema 1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Para obtener los mejores resultados el disolvente debe ser inerte a la base y a la hidroxilamina, y debe ser capaz de disolver la enona de la Fórmula 2. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen alcoholes, éteres, nitrilos o hidrocarburos aromáticos. Los disolventes miscibles en agua tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano) o nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) funcionan bien con bases de hidróxido de metal alcalino. Los disolventes que son no nucleófilos (por ejemplo, éteres y nitrilos) a menudo proporcionan los mejores resultados. En particular, cuando se utiliza un único disolvente, los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano y acetonitrilo.

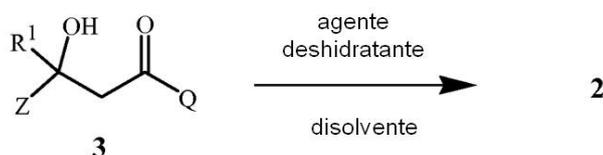
Alternativamente, puede ser más deseable llevar a cabo la reacción utilizando una mezcla de dos disolventes formados por el contacto de una solución de la enona de la Fórmula 2 en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el acetonitrilo con una solución de hidroxilamina y una base tal como el hidróxido de sodio en un segundo disolvente, que actúa como el co-disolvente en la mezcla de disolventes. El agua es particularmente útil como un co-disolvente, porque las sales de ácidos minerales de bases de la hidroxilamina e del hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio son particularmente solubles en agua. La rápida generación de la hidroxilamina a partir de su sal de ácido mineral y la posterior desprotonación de la hidroxilamina facilitado por el agua, y la solubilidad y la estabilidad de las especies desprotonadas en agua son especialmente deseables. En la producción a gran escala, se prefieren soluciones en lugar de suspensiones, porque son más fáciles de manejar y transferir en el equipo del proceso. Cuando el agua es el co-disolvente, el otro disolvente es normalmente un disolvente miscible en agua tal como el tetrahidrofurano o el acetonitrilo.

Otros disolventes hidroxílicos, altamente polares tales como los alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol) también son particularmente útiles como co-disolventes, porque como el agua, disuelven fácilmente las sales de ácidos minerales de hidroxilamina y los hidróxidos de metales alcalinos. Los alcoholes inferiores pueden dar mejores resultados que el agua como co-disolventes, cuando el otro disolvente no es miscible con el agua, por ejemplo, éter metílico de *terc*-butil. Cuando un alcohol inferior se usa como co-disolvente, particularmente con otro disolvente que no es miscible con el agua, la base adicional es a menudo un alcóxido de metal alcalino en lugar de un hidróxido de metal alcalino.

Mientras que la base está presente para desprotonar la hidroxilamina, la hidroxilamina, la base y la enona de la Fórmula 2 se pueden poner en contacto de varias maneras en el método del Esquema 1. Por ejemplo, una mezcla formada a partir de hidroxilamina y la base (normalmente en un disolvente tal como agua) se puede añadir a la enona de la Fórmula 2 (normalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo). Alternativamente, la hidroxilamina y la base se pueden añadir simultáneamente por separado a la enona de la Fórmula 2. En otra realización, la enona de la Fórmula 2 (normalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo) se puede añadir a una mezcla formada a partir de la hidroxilamina y la base (normalmente en un disolvente tal como agua). En estas realizaciones ilustrativas se pueden utilizar otras combinaciones de disolventes; por ejemplo, metanol con éter metílico de *terc*-butilo en lugar de agua con tetrahidrofurano o acetonitrilo.

El método del Esquema 1 puede realizarse a una temperatura de reacción entre aproximadamente 0 y 150°C, o más convenientemente entre 20 y 40°C. El producto del Fórmula 1 se aísla por los métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la extracción y cristalización.

Esquema 2



Los compuestos de Fórmula 2 se pueden preparar por deshidratación de los compuestos de la Fórmula 3 tal como se muestra en el Esquema 2 según el método general de Sosnovskikh et al., J. Org. Chem. URSS / (Eng. Trans.), 1992, 28, 420.

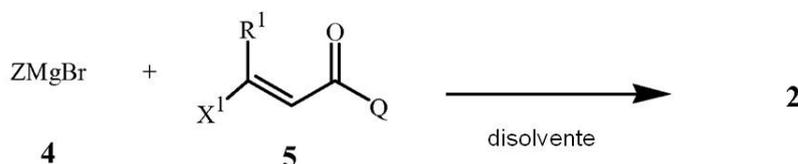
5 En este método un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo se añade en porciones razonables a una mezcla de un compuesto de Fórmula 3 y una base en un disolvente orgánico tal como tolueno para proporcionar un compuesto de Fórmula 2. Se requieren aproximadamente dos equivalentes molares de cloruro de tionilo con respecto al compuesto de Fórmula 3 generalmente para obtener altos niveles de conversión en el compuesto de Fórmula 2.

10 Las bases útiles en el método del Esquema 2 incluyen bases de amina tales como piridina. Normalmente son necesarios aproximadamente tres equivalentes molares de piridina con respecto al compuesto de Fórmula 3 para alcanzar la conversión del compuesto de Fórmula 3 al compuesto de Fórmula 2.

15 El método del esquema 2 se lleva a cabo generalmente usando una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 80°C, más comúnmente en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 65°C. Después la mezcla de reacción se trata con agua para eliminar las sales, el producto se puede aislar por los métodos habituales conocidos por un experto en la técnica, tales como extracción y cristalización.

20 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de Fórmula 2 también se pueden preparar a partir de reacciones de adición-eliminación de reactivos organometálicos tales como reactivos de Grignard de Fórmula 4 con β-enaminas o β-haloenonas de Fórmula 5.

Esquema 3

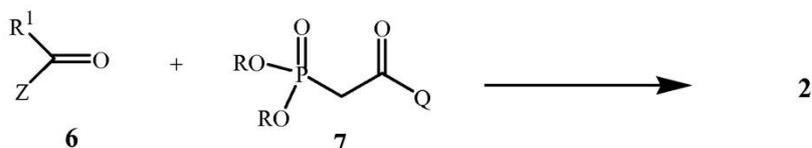


en donde X¹ es una amina secundaria o halógeno

25 La reacción se puede ejecutar en una variedad de disolventes incluyendo tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o cloruro de metileno, y las temperaturas óptimas varían de aproximadamente -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. Los procedimientos generales para adiciones de reactivos de Grignard a enaminas y haloenonas están bien documentados en la literatura química; véase, por ejemplo, Jeong et al., Journal of Fluorine Chemistry 2004, 125, 1629-1638, así como las referencias citadas en ésta. El método del Esquema 3 se ilustra en el Ejemplo de Referencia 1, Etapa B.

30 Alternativamente, como se muestra en el Esquema 4, un compuesto de Fórmula 2 se pueden formar por condensación de una cetona de Fórmula 6 con un compuesto fosfonato de Fórmula 7 de acuerdo con la modificación de Wadsworth-Emmons de la reacción de Wittig.

Esquema 4

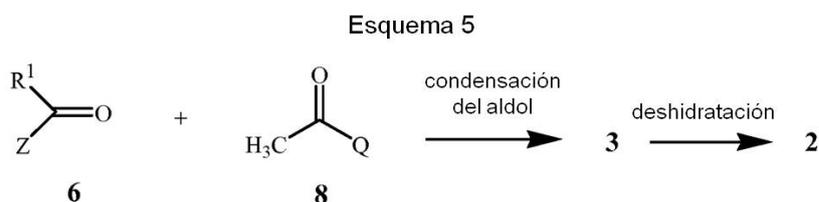


en donde R es, por ejemplo, metilo o etilo

35 En este método, el compuesto de fosfonato de la Fórmula 7 se desprotona con una base tal como piridina, trietilamina, NaH, NaHCO₃ or diisopropilamida de litio (LDA) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o cloruro de metileno para formar un iluro intermedio, y la cetona de la Fórmula 6 se añade para

proporcionar el compuesto de la Fórmula 2. Las temperaturas óptimas oscilan de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente. Las condiciones de reacción generales de la reacción de Wittig están bien documentadas en la literatura química. Por ejemplo, véase Dull et al., J. Org. Chem. 1967, 32, 1622-1623.

- 5 Existe una amplia variedad de métodos para la preparación de los compuestos de β-hidroxicetona de la Fórmula 3. Por ejemplo, las cetonas se pueden combinar bajo condiciones ácidas, o más comúnmente básicas, para proporcionar los compuestos de la Fórmula 3. La condensación aldólica ha sido ampliamente analizada (por ejemplo, Organic Reactions, 1968, 16, 1), y se ha utilizado una amplia variedad de condiciones para conseguir esta transformación. Esta reacción se ilustra en el Esquema 5



- 10 Algunas de las condiciones normalmente empleadas en la condensación aldólica se pueden descartar por la reactividad de los compuestos de la Fórmula 6 (por ejemplo, en donde R¹ es CF₃) y de los compuestos de la Fórmula 3 (por ejemplo, en donde R¹ es CF₃) con nucleófilos. Se puede preparar un compuesto de la Fórmula 3 en donde R¹ es CF₃ por adición de una base no nucleófila tal como el hidruro de litio (Sosnovskikh et al., J. Org. Chem. URSS (Esp. Trans.), 1992, 28, 420), o el carbonato de potasio a una mezcla de una cetona de la Fórmula 6 y una cetona de la Fórmula 8 en un disolvente orgánico no nucleofílico adecuado tal como el tetrahidrofurano, hexanos, tolueno, o acetonitrilo. Por lo general, se utiliza más de un equivalente molar de la base con relación a la cetona de la Fórmula 8.
- 15

Se pueden utilizar alternativamente pequeños cambios en las condiciones de reacción para preparar los compuestos de la Fórmula 2 directamente a partir de los compuestos de Fórmula 6 y los compuestos de Fórmula 8. Por ejemplo se puede utilizar condiciones adecuadas, tales como el tratamiento con una mezcla que comprende carbonato de potasio y acetonitrilo a aproximadamente 82°C, para preparar los compuestos de la Fórmula 2. Los compuestos de la Fórmula 2 se pueden preparar también directamente a partir de los compuestos de la Fórmula 6 y los compuestos de la Fórmula 8 mediante tratamiento con hidróxido de calcio en *NN*-dimetilformamida y *tert*-butil metil éter, y posteriormente calentar la mezcla a reflujo con eliminación azeotrópica de agua. Estas reacciones se realizan normalmente a temperaturas que varían de aproximadamente 25°C hasta el punto de ebullición de disolvente.

20

25

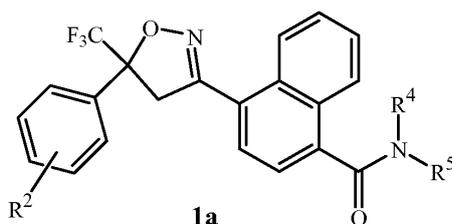
Si la reacción se lleva a cabo usando una base tal como la diisopropilamida de litio o la bis(trimetilsilil)amida de litio, que pueden reaccionar con los compuestos de la Fórmula 6 en donde R¹ es CF₃ (Gosselin et al., Organic Letters 2005, 7, 355), el orden de adición de los componentes de la reacción se vuelve importante. El orden más preferido de adición es la adición dosificada de una cetona de la Fórmula 8 a una base tal como diisopropilamida de litio a aproximadamente -78°C en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El enolato formado puede entonces ponerse en contacto con un compuesto de Fórmula 6 a aproximadamente -78°C para proporcionar el compuesto deseado de Fórmula 3. El producto se puede aislar por métodos bien conocidos para un experto en la técnica, tales como extracción, cristalización, etc.

30

Las cetonas de la Fórmula 6 y de la Fórmula 8 se pueden preparar por numerosos métodos descritos en la literatura general.

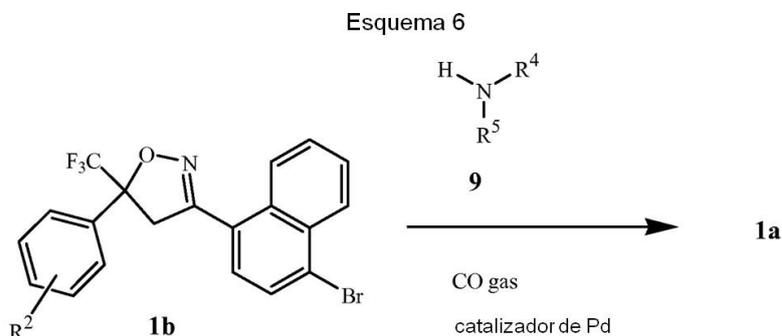
35

En otro aspecto de la presente invención, ciertos los compuestos de la Fórmula 1 (por ejemplo, los compuestos de la Fórmula 1 en donde Q es Q^b y Q^b es 1-naftalenilo sustituido en la posición 4 con -C(=O)OR⁵) preparado por el método del Esquema 1, son útiles para preparar los compuestos de la Fórmula 1a, que son particularmente útiles como insecticidas.



- 40 en donde R², R⁴ y R⁵ son como se definen en el Compendio de la Invención. para la preparación de los compuestos de la Fórmula 1a a partir de los compuestos de la Fórmula 1 son posibles diversas rutas.

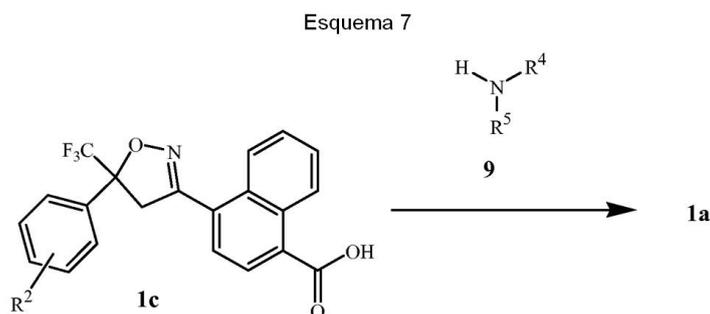
Como se indica en el Esquema 6, uno de estos métodos implica la aminocarbonilación de un compuesto de Fórmula 1b con un compuesto de amina de la Fórmula 9 adecuadamente sustituida en donde R^2 , R^4 y R^5 se definen en el Compendio de la invención.



5 Esta reacción se lleva a cabo normalmente con un bromuro de arilo de Fórmula 1b, en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de CO. El catalizador de paladio utilizado para el presente método comprende normalmente paladio en un estado de oxidación formal de cualquiera de 0 (es decir, Pd (0)) o 2 (es decir, Pd (II)). Una amplia variedad de tales los compuestos y complejos que contienen paladio son útiles como catalizadores para el presente método. Ejemplos de los compuestos y complejos que contienen paladio útiles como catalizadores en el
 10 procedimiento del Esquema 6 incluyen $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (dicloruro de bis (trifenilfosfina) de paladio (II)), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0)) , $\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O})_2$ (acetilacetato de paladio (II)), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris (dibencilidenoacetona) de dipaladio (0)), y [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] de dicloropaladio (II). El método del esquema 6 se lleva a cabo generalmente en fase líquida, y por lo tanto el catalizador de paladio más efectivo es preferiblemente el que tiene una buena solubilidad en fase líquida. Los disolventes útiles incluyen, por ejemplo,
 15 éteres tales como 1,2-dimetoxietano, amidas tales como, *NN*-dimetilacetamida, y los hidrocarburos aromáticos no halogenados, tales como el tolueno.

El método del esquema 6 se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas, que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 150°C. Son de particular interés las temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 110°C, que normalmente proporcionan velocidades de reacción rápidas y rendimientos de los
 20 productos altos. Los métodos y procedimientos generales para aminocarbonilación con un bromuro de arilo y una amina son bien conocidos en la literatura; véase, por ejemplo, H. Horino et al, *Synthesis* 1989, 715.; y J. J. Li, G. W. Gribble, editores, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for Synthetic Chemist*, 2000.

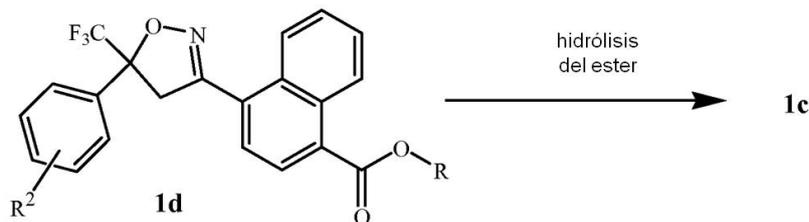
Otro método de preparar los compuestos de la Fórmula 1a se muestra en el Esquema 7. En este método un ácido carboxílico de Fórmula 1c se acopla con un compuesto de amina de la Fórmula 9 sustituida adecuadamente.



25 Esta reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante tal como la dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico o carbonil diimidazol en presencia de una base tal como la trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino) piridina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente aprótico anhidro tal como el diclorometano o el tetrahidrofurano a una temperatura normalmente de 25 y 70°C.

Los compuestos de la Fórmula 1c se pueden preparar por hidrólisis de los ésteres de la Fórmula 1d, en donde R^5 es metilo o etilo, como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



en donde R es metilo o etilo

En el método del Esquema 8, un éster de la Fórmula 1d se convierte en un ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula 1c por procedimientos generales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un éster de metilo o etilo de la Fórmula 1d con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano, seguido de acidificación produce el ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula 1c.

Se sabe que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para preparar los compuestos de la Fórmula 1 pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los productos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de desprotección/protección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores serán evidentes para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed. ; Wiley: New York, 1991). Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo determinado, tal como se representa en cualquier esquema de reacción particular, puede ser necesario realizar etapas sintéticas de rutina adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de la Fórmula 1. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario para llevar a cabo una combinación de las etapas mostradas en los esquemas anteriores en un orden distinto del que implica la secuencia particular que se muestra para preparar los compuestos de la Fórmula 1.

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de la Fórmula 1 y los productos intermedios aquí descritos pueden ser sometidos a diversas reacciones electrófilicas, nucleofílicas, radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción, para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

Sin más elaboración, se considera que un experto en la técnica, usando la descripción precedente puede utilizar la presente invención en toda extensión. Los siguientes ejemplos de síntesis, por lo tanto, se deben interpretar como meramente ilustrativos, y no limitantes de la descripción en modo alguno. Las etapas en los siguientes ejemplos de síntesis ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa pueden no necesariamente haber sido preparado por un proceso de preparación determinado cuyo procedimiento se describa en otros Ejemplos o Etapas. Los porcentajes están en peso excepto para mezclas de disolventes cromatográficos o cuando se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para mezclas de disolventes cromatográficos están en volumen a menos que se indique lo contrario. Los espectros de ^1H NMR se indican en ppm por debajo del tetrametilsilano.; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuarteto, "ABq" significa cuarteto AB, "m" significa multiplete, "dd" es doblete de dobletes, "DT" significa doblete de triplete y "br" significa amplio. El símbolo "~" significa aproximadamente. LCMS se refiere a cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

Ejemplo de síntesis 1

Preparación de 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

Etapas A: Preparación de 4-bromo-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida

Una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (15 g, 69,0 mmol) en cloruro de tionilo (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El cloruro de acilo residual se disolvió en diclorometano (300 ml) y se añadió a una solución agitada de N, hidrocloreto de O-dimetilhidroxilamina (7,2 g, 72,0 mmol) y piridina (16,8 ml, 207,0 mmol) en diclorometano (450 ml) a -20°C . Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche y luego se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio 1 M. La solución acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 50% como eluyente para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo pálido (17,81 g, 69,0 mmol, 100% de rendimiento).

^1H NMR (CDCl_3): 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapas B: Preparación de 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

A una solución agitada de diisopropilamina (11,1 ml, 83,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78°C se le añadió 2,5 M *n*-BuLi en hexanos (33,31 ml, 83,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C , se agitó durante

- 20 minutos, y después se enfrió a -78°C . Se añadió 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropeno (6,78 g, 38,7 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 30 minutos. A continuación, una solución de 4-bromo-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida (es decir, el producto del título de la Etapa A) (5,0 g, 19,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C , que se calentó entonces a 0°C . Se añadió agua (25 ml) a la mezcla, que se agitó después durante 1 hora a 0°C . La mezcla de reacción se extrajo con éter y se concentró a presión reducida, y el residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla de 3-[bis(1-metiletil)amino]-1-(4-bromo-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona y 1-(4-bromo-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-(metoximetilamino)-2-buten-1-ona (relación de 2,5:1 por LCMS) (6,55 g, aprox 92% de rendimiento) como un aceite de color naranja brillante.
- 10 Esta mezcla en bruto (3 g, aprox. 8,5 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió a -78°C , y se añadió bromuro 3,5-diclorofenilmanganesio (0,5 M en tetrahidrofurano) (51 ml, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, y se extrajo con éter dietílico. La solución orgánica se concentró a presión reducida, y el aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 10% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (3,24 g, 87% de rendimiento).

Ejemplo de síntesis 2

Preparación de 1-(4-bromo-1-naftalenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

Etapa A: Preparación de 1-(4-bromo-1-naftalenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-butanona

- 20 Se añadió diisopropilamida de litio (Aldrich Chemical Company, 2 M en tetrahidrofurano/etilbenceno, 4 ml, 7,94 mmol) a tetrahidrofurano (4 ml) a -78°C . Se añadió una solución de 1-etanona (4-bromo-1-naftalenil) (1,8 g, 7,22 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a la mezcla en forma de gotas. Una vez finalizada la adición la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C . Después, se añadió una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro (1,75 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a la mezcla en forma de gotas a una velocidad tal que la temperatura de reacción de la mezcla no exceda de -55°C . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 120 min. La mezcla se vertió entonces en ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (se eluyó con 1: 9 de acetato de etilo/hexanos) y la cristalización en hexanos dio el producto del título como un sólido blanco (1,1 g, 40% de rendimiento) que se disolvía a $74,5-75^{\circ}\text{C}$ (después de la recristalización en hexanos).

IR (Nujol) 3409, 1684, 1569, 1505, 1407, 1343, 1232, 1170, 1141, 1121 cm^{-1} .

- 30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,38-8,30 (m, 2H), 7,90 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,36 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,87 (1/2ABq, $J=17,1$ Hz, 1H), 3,80 (1/2ABq, $J=17,1$ Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-(4-bromo-1-naftalenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

- 35 Se añadió una solución de cloruro de tionilo (0,5 g, 4,46 mmol) en tolueno (2 ml) por goteo al producto de la Etapa A (1,1 g, 2,23 mmol) en tolueno (10 ml) a 65°C . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en ácido clorhídrico 1N (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el producto del título como un aceite (1,0 g, 95% de rendimiento).

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,16-9,13 (m, $\sim 0,23$ H), 8,51-8,45 (m, $\sim 0,77$ H), 8,40-8,39 (d, $\sim 0,23$ H), 8,30-8,26 (m, 0,77 H), 7,91-6,99 (m, 8H).

Ejemplo de síntesis 3

- 40 Preparación de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

Etapa A: Preparación de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-butanona

- 45 Se añadió diisopropilamida de litio (Aldrich Chemical Company, 2 M en tetrahidrofurano/etilbenceno 10,18 ml, 20,36 mmol) a tetrahidrofurano (8 ml) a -78°C . Se añadió una solución de 1-etanona (3-bromo-4-fluorofenil) (4,01 g, 18,47 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) por goteo a la mezcla. Una vez finalizada la adición la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro (4,50 g, 18,52 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) por goteo a la mezcla de modo que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera de -60°C . Una vez se completó la adición la mezcla se agitó a -78°C durante 60 min. La mezcla se dejó calentar a 0°C y después se vertió en ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), y los extractos combinados se secaron y evaporaron. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (se eluyó con 1:4 de acetato de etilo/hexanos) dio el producto del título como un sólido blanco (3,32 g, 39% de rendimiento) que se disolvía a $134-135^{\circ}\text{C}$ (tras la cristalización a partir de acetato de etilo/hexanos).

IR (Nujol) 3466, 1679, 1591, 1571, 1346, 1252, 1236, 1213, 1185, 1159, 1142, 1054, 825, 803 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3), δ 8,16 (dd, $J = 6,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,80 (1/2 ABq, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,65 (1/2 ABq, $J = 17,5$ Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3- (3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona

5 A una solución de cloruro de tionilo (0,618 g, 5,52 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió a una mezcla del producto de la Etapa A (1,2 g, 2,60 mmol) y piridina (0,41 g, 5,18 mmol) en tolueno (15 ml) a 60-65°C. Una vez finalizada la adición, se añadió piridina (0,2 g, 2,53 mmol) gradualmente a la mezcla de reacción. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el producto del título como un aceite (1,12 g, 97% de rendimiento).

10 IR (neto) 1681, 1588, 1561, 1492, 1399, 1282, 1211, 1185, 1139, 1048, 866, 822, 806, 709 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3), δ 8,21-8,18 (m, -0,18H), 8,6-8,3 (m, -0,82H), 7,92-7,88 (m, -0,18H), 7,80-7,76 (m, -0,82H), 7,49-6,81 (m, 5H).

Ejemplo de síntesis 4

Preparación de 3- (4-bromo-1-naftalenil) -5- (3,5-diclorofenil) -4,5-dihidro-5- isoxazol (trifluorometil)

15 A una solución de sulfato de hidroxilamina (0,18 g, 1,10 mmol) en agua (1 ml) se añadió una solución de carbonato de sodio (0,7 g, 6,6 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se añadió a una solución del producto del Ejemplo de Síntesis 2, Etapa B (0,7 g, 1,48 mmol) en isopropanol (11 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se preparó otra parte adicional de la mezcla de sulfato de hidroxilamina (0,18 g, 1,09 mmol), carbonato de sodio (0,7 g, 6,6 mmol), y agua (3 ml) como antes y después se añadió a la mezcla de reacción.

20 Después de agitar durante 24 h la mezcla se vertió en agua (25 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (eluido con hexanos/éter, 9: 1) dio el producto del título como un sólido blanco (0,35 g, 48%) que funde a 131-132°C (tras la recristalización en hexanos).

IR (Nujol) 1591, 1569, 1508, 1426, 1329, 1303, 1280, 1261, 1191, 1170, 1127, 1011, 898, 821, 801 cm^{-1} .

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,92-8,88 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,82 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,57 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,27 (1/2 ABq, $J=17,1$ Hz, 1H), 3,90 (1/2 ABq, $J=18,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de síntesis 5

Preparación de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5- (3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5- isoxazol(trifluorometil)

30 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (50%, 1,36 g, 17,0 mmol) a una solución de sulfato de hidroxilamina (0,70 g, 4,26 mmol) en agua (8 ml). Cuando la mezcla se hubo enfriado a temperatura ambiente se añadió a una solución del producto del ejemplo de síntesis 3, Etapa B (1,8 g, 4,07 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Cuando se completó la adición la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se vertió en agua (150 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. La cristalización en hexanos dio el producto del título como un sólido blanquecino (1,44 g, 77%) que se disuelve a 132 a 132,5°C (tras la recristalización en hexanos).

35

IR (Nujol) 1570, 1500, 1422, 1407, 1341, 1302, 1274, 1179, 1166, 1118, 1012, 913, 862, 822, 801 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,86 (dd, $J=6,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,50 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,19 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,05 (1/2 ABq, $J=17,4$ Hz, 1H), 3,67 (1/2 ABq, $J= 17,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de síntesis 6

40 Preparación de 3-(4-bromo-2-metilfenil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5- isoxazol(trifluorometil)

A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-metilfenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (200 mg, 0,45 mmol) en piridina (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (47 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró, y el aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 20:80 de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo pálido (50 mg, 24% de rendimiento).

45

^1H NMR (CDCl_3): 7,17-7,50 (m, 6H), 4,11 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo de síntesis 7

50 Preparación de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Etapa A: Preparación de cloruro de 4-acetil-1-naftalenocarbonilo

Se añadió cloruro de tionilo (35,00 g, 0,29 mol) a 4-acetil-1-naftalencarboxílico (51,70 g, 0,24 mol) en tolueno (350 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 8,5 h. Después de enfriar a 25°C, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto del título como un sólido de color blanquecino (55,1 g, 98,7% de rendimiento).

5 IR (Nujol) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245, 1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 8,72-8,69 (m, 1H), 8,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 7,82 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-acetil-N- [2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilo)amino] etil]-1-naftalencarboxamida

10 Se añadió una solución de 2-amino-N- (2,2,2-trifluoroetilo) acetamida (21,90 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) por goteo durante 15 min al producto de Síntesis del Ejemplo 7, Etapa a (32,50 g, 0,14 mol) en 1,2-dicloroetano (160 ml) a una temperatura de 25-30°C. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 10 min a 25°C. Posteriormente se añadió trietilamina (14,20 g, 0,14 mol) por goteo en 1,2-dicloroetano (80 ml) durante 44 min a 25°C, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 min a 25°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo caliente (50 ml). La mezcla se enfrió luego a 25°C, y se añadió agua (40 ml) por

15 goteo. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 0°C y se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (100 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío (aproximadamente 16 a 33 kPa a 50°C) para proporcionar el producto del título como un sólido blanquecino (37 g, 75% de rendimiento) que se disuelve a 169-169°C.

IR (Nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1} .

20 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,72 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=6,5, 2$ Hz, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,13 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Etapa C: Preparación de 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamida

25 Una mezcla del producto del Ejemplo de Síntesis 7, Etapa B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (9,00 g, 32,5 mmol), hidróxido de calcio (1,05 g, 14,2 mmol), N, N-dimetilformamida (20 ml) y *tert*-butil metil éter (32 ml) se colocó en un recipiente de reacción equipado con un termómetro. El recipiente de reacción se conecta a una columna Oldershaw de diez placas, la salida de la cual se condensa y alimenta a un decantador inicialmente lleno con metil éter *tert*-butilo. Se mantuvo en el aparato una atmósfera de nitrógeno. La parte superior del decantador se conectó para retornar el condensado a la quinta placa de la columna Oldershaw. Esta disposición garantiza que no se devolviese metil éter *tert*-butilo húmedo (que contiene agua disuelta) desde el

30 decantador al recipiente de reacción. Una válvula de drenaje en el fondo del decantador permitió eliminar del decantador el metil éter *tert*-butilo además del agua. La mezcla de reacción se calentó para destilar el azeótropo de metil éter *tert*-butilo/agua. Como el sifón del decantador contenía una cantidad de metil éter *tert*-butilo suficiente para disolver la totalidad del agua formada por la reacción, el condensado del sifón no se separaba en capas que contienen predominantemente agua y metil éter *tert*-butilo. Debido a que la mezcla de reacción contenía

35 inicialmente principalmente metil éter *tert*-butilo, la mezcla alcanzaba el punto de ebullición a una temperatura que no era mucho mayor que el punto de ebullición del metil éter *tert*-butilo (por ejemplo, aproximadamente 65 a 70°C). La reacción continuó con relativa lentitud a esta temperatura, por lo que el condensado se drenó gradualmente del sifón del decantador para eliminar el metil éter *tert*-butilo. A medida que la concentración del metil éter *tert*-butilo disminuye en la mezcla de reacción, la temperatura de ebullición de la mezcla aumenta. El metil éter *tert*-butilo se

40 eliminó por drenaje del decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó alrededor de 85°C. Para mantener esta temperatura, se añadió la cantidad necesario metil éter *tert*-butilo para compensar la pérdida de disolvente desde el aparato. El tiempo total desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación, sin incluir un periodo de parada durante la noche, fue de aproximadamente 6 h.

45 Para aislar el producto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de metil éter *tert*-butilo (50 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La fase orgánica se separó, y se añadió heptano (60 ml) por goteo. La mezcla se filtró para proporcionar el producto del título como un blanco sólido mezcla de isómeros (14 g, 81% de rendimiento) que se disuelve a 174,5 a 177°C.

IR (Nujol) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1104 cm^{-1}

50 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): (Isómero principal) 8,91 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,73 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,44-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,97-7,61 (m, 7H), 4,06-3,95 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de 4- [5- [3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil] -N [2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamida

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (50%, 3,04 g, 38,0 mmol) por goteo a una solución agitada de sulfato de hidroxilamina (1,48 g, 9,02 mmol) en agua (28 ml) a 25°C. Tras completar la adición se añadió el producto del ejemplo de síntesis 7, la Etapa C (10,00 g, 16,33 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) por goteo durante 40 min. Cuando se completó la adición la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con éter (2x100 ml) y los extractos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se enfrió a 0°C, y se filtró para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (7,84 g, 77% de rendimiento) que se disuelve a 107-108,5°C (después de recristalización a partir de acetonitrilo).

IR (Nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm⁻¹,

¹H NMR (CD₃S (=O) CD₃): 8,98 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,74 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J=9,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J=15,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4H, m).

Ejemplo de síntesis 8

Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

15 Etapa A: Preparación de metil 4-[3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-1-oxo-2-buten-1-il]-1-naftalenocarboxilato

Una mezcla de metil 4-acetil-1-naftalenocarboxilato (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoro (10,43 g, 37,71 mmol), hidróxido de calcio (1,25 g, 16,9 mmol), *N,N*-dimetilformamida (27 ml) y metil éter *tert*-butilo (44 ml) se calentó a reflujo. El azeótropo metil éter *tert*-butilo/agua se eliminó como se describe en el Ejemplo de Síntesis 7, Etapa C. Como el sifón del decantador contenía una cantidad de metil éter *tert*-butilo suficiente para disolver la totalidad del agua formada por la reacción, el condensado del sifón no se separaba en capas que contienen predominantemente agua y metil éter *tert*-butilo. El metil éter *tert*-butilo se eliminó por drenaje del decantador hasta que la temperatura de la mezcla de reacción en ebullición alcanzó alrededor de 85°C. Para mantener esta temperatura, se añadió la cantidad necesario metil éter *tert*-butilo para compensar la pérdida de disolvente desde el aparato. El tiempo total desde el comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la interrupción de la destilación, fue de aproximadamente 4,5 h.

La mezcla se enfrió a 25°C y se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico 0,5 N (100 ml) y de metil éter *tert*-butilo (50 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se evaporó, y el residuo se cristalizó en hexanos (40 ml) para dar el producto del título como un sólido amarillo (13,24 g, 79% de rendimiento) que se disuelve de 90 a 90,5°C (después de recristalización a partir de hexanos).

IR (Nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 8,77-8,73 (m, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,0 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

35 Etapa B: Preparación de metil 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (50%, 2,08 g, 25,5 mmol) por goteo a una solución agitada de sulfato de hidroxilamina (1,07 g, 6,52 mmol) en agua (20 ml) a 25°C. Tras completar la adición se añadió el producto del ejemplo de síntesis 8, Etapa A (5 g, 10,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) por goteo durante 40 min. Una vez que se completó la adición la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. La fase orgánica se separó y se añadió a ácido clorhídrico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en ácido acético (16 ml) y después se calentó a 100°C. Se añadió agua (2 ml) por goteo y la mezcla se enfrió a 50°C. La mezcla se sembró con una pequeña cantidad de metilo preparado anteriormente 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato y después se enfrió a 25°C. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con ácido acético: agua (8 ml:2 ml). El sólido se secó en un horno de vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (3,91 g, 76% de rendimiento) que se diluye de 111,5 a 112 °C (después de recristalización a partir de acetonitrilo).

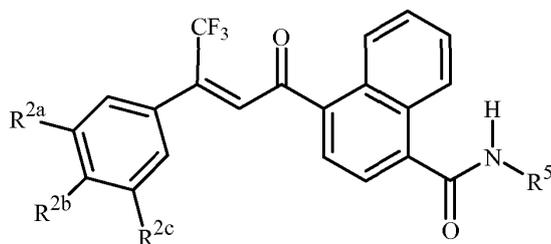
IR (Nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028,771 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃): 8,90-8,87 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,34 (1/2 ABq, J=17,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, J=17,3 Hz, 1H).

Los compuestos siguientes de la Fórmula 2 definidos en las Tablas 1 a 14 se preparan a partir de los compuestos de hidroxil cetona correspondientes de la Fórmula 3 tal como se muestra en el Esquema 2 por los procedimientos descritos en el presente documento con los métodos conocidos en la técnica. Los compuestos indicados en las Tablas 1 a 14 ilustran adicionalmente el método del Esquema 1, ya que cada uno de estos los compuestos

5 identificados específicamente en contacto con hidroxilamina y en presencia de una base se convierte de acuerdo con el método en los compuestos de 4,5-dihidroisoxazol específicos correspondientes de la Fórmula 1. En las Tablas 1-14: Et significa etilo, Me significa metilo, CN significa ciano, Ph significa fenilo, P significa piridinilo y, c-Pr significa ciclopropilo, i-Pr significa isopropilo, t-Bu significa butilo terciario, SMe significa metilto, SO₂ significa sulfonilo y Thz significa tiazol. Las concatenaciones de los grupos se abrevian de manera similar; por ejemplo, "SO₂Me" significa metilsulfonilo.

TABLA 1



R^{2a} es Cl. R^{2b} es H. R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-i-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-i-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-i-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-i-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-c-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CHC(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es Cl, R^{2b} es Cl, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-i-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH

R⁵
 CH₂-c-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)

R^{2a} es Cl, R^{2b} es Cl, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CHSO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es Cl, R^{2b} es F, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃

R^{2a} es Cl, R^{2b} es F, R^{2c} es ClR⁵CH₂-(2-Py)CH₂-(4-Thz)R⁵CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂S(O)EtR⁵CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃R^{2a} es Br, R^{2b} es H, R^{2c} es BrR⁵CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtCH₂C(O)N(H)-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂FCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂FCH₂CF₃CH₂-(2-Py)CH₂-(4-Thz)R⁵CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMeCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂MeCH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(O)EtCH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂S(O)EtR⁵CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NHCH₂CHF₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es HR⁵CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtCH₂C(O)N(H)-*i*-PrR⁵CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃R⁵CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es HR⁵

CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵

CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵

CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es FR⁵

CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵

CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵

CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es ClR⁵

CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH

R⁵

CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me

R⁵

CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es Br

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es CF_3

R^5

CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R^5

CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R^5

CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

 R^{2a} es OCF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R^5

CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl

R^5

CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₂
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt

R^5

CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃

R^{2a} es OCF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl R^5

$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 CH_2CF_3
 $CH_2-(2-Py)$
 $CH_2-(4-Thz)$

 R^5

$CH_2CH_2S(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SEt$
 $CH_2CH_2S(O)Et$
 $CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Et$

 R^5

$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

 R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es F R^5

CH_2CH_3
 CH_2-i-Pr
 CH_2CH_2Cl
 CH_2CH_2OH
 $CH(Me)CH_2OH$
 $CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(Me)_2OH$
 $CH_2CH_2CH_2OH$
 $CH_2C(Me)_2CH_2OH$
 $CH_2CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(O)N(H)Et$
 $CH_2C(O)N(H)-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 CH_2CF_3
 $CH_2-(2-Py)$
 $CH_2-(4-Thz)$

 R^5

CH_2-c-Pr
 CH_2CH_2SMe
 $CH(Me)CH_2SMe$
 $CH_2CH_2CH_2SMe$
 $CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH(Me)CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH(Me)CH_2SO_2Me$
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$

 CH_2CH_2SEt
 $CH_2CH_2S(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SEt$
 $CH_2CH_2S(O)Et$
 $CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Et$

 R^5

$CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2CH_2SO_2(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2C(O)NH(Me)$
 $CH_2C(O)NH(n-Pr)$
 $CH_2C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NMe_2$
 $CH_2C(O)NMe(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(Me)$
 $CH(Me)C(O)NH(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(n-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(i-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

 R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl R^5

CH_2CH_3
 CH_2-i-Pr
 CH_2CH_2Cl
 CH_2CH_2OH
 $CH(Me)CH_2OH$
 $CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(Me)_2OH$
 $CH_2CH_2CH_2OH$
 $CH_2C(Me)_2CH_2OH$

 R^5

CH_2-c-Pr
 CH_2CH_2SMe
 $CH(Me)CH_2SMe$
 $CH_2CH_2CH_2SMe$
 $CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH(Me)CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH(Me)CH_2SO_2Me$

 R^5

$CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2CH_2SO_2(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2C(O)NH(Me)$
 $CH_2C(O)NH(n-Pr)$
 $CH_2C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NMe_2$
 $CH_2C(O)NMe(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(Me)$

R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R^5
 $CH_2CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(O)N(H)Et$
 $CH_2C(O)N(H)-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 CH_2CF_3
 $CH_2-(2-Py)$
 $CH_2-(4-Thz)$

R^5
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$
 CH_2CH_2SEt
 $CH_2CH_2S(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SEt$
 $CH_2CH_2S(O)Et$
 $CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Et$

R^5
 $CH(Me)C(O)NH(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(n-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(i-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

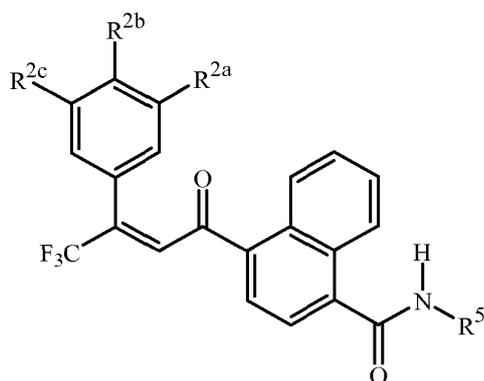
R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Br

R^5
 CH_2CH_3
 CH_2-i-Pr
 CH_2CH_2Cl
 CH_2CH_2OH
 $CH(Me)CH_2OH$
 $CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(Me)_2OH$
 $CH_2CH_2CH_2OH$
 $CH_2C(Me)_2CH_2OH$
 $CH_2CH_2CH(Me)OH$
 $CH_2C(O)N(H)Et$
 $CH_2C(O)N(H)-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2-i-Pr$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 CH_2CF_3
 $CH_2-(2-Py)$
 $CH_2-(4-Thz)$

R^5
 CH_2-c-Pr
 CH_2CH_2SMe
 $CH(Me)CH_2SMe$
 $CH_2CH_2CH_2SMe$
 $CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH(Me)CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Me$
 $CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH(Me)CH_2SO_2Me$
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Me$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$
 CH_2CH_2SEt
 $CH_2CH_2S(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SEt$
 $CH_2CH_2S(O)Et$
 $CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Et$

R^5
 $CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2CH_2SO_2(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
 $CH_2C(O)NH(Me)$
 $CH_2C(O)NH(n-Pr)$
 $CH_2C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NMe_2$
 $CH_2C(O)NMe(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(Me)$
 $CH(Me)C(O)NH(Et)$
 $CH(Me)C(O)NH(n-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(i-Pr)$
 $CH(Me)C(O)NH(s-Bu)$
 $CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABLE 2



R^{2a} es Cl, R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R^5

- CH₂CH₃
- CH₂-*i*-Pr
- CH₂CH₂Cl
- CH₂CH₂OH
- CH(Me)CH₂OH
- CH₂CH(Me)OH
- CH₂C(Me)₂OH
- CH₂CH₂CH₂OH
- CH₂C(Me)₂CH₂OH
- CH₂CH₂CH(Me)OH
- CH₂C(O)N(H)Et
- CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
- CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
- CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
- CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
- CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
- CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
- CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
- CH₂CF₃
- CH₂-(2-Py)
- CH₂-(4-Thz)

R^5

- CH₂-*c*-Pr
- CH₂CH₂SMe
- CH(Me)CH₂SMe
- CH₂CH₂CH₂SMe
- CH₂CH₂S(O)Me
- CH(Me)CH₂S(O)Me
- CH₂CH₂CH₂S(O)Me
- CH₂CH₂SO₂Me
- CH(Me)CH₂SO₂Me
- CH₂CH₂CH₂SO₂Me
- CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
- CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
- CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
- CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
- CH₂CH₂SEt
- CH₂CH₂S(*n*-Pr)
- CH₂CH₂CH₂SEt
- CH₂CH₂S(O)Et
- CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
- CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R^5

- CH₂CH₂SO₂Et
- CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
- CH₂CH₂CH₂SO₂Et
- CH₂C(O)NH(Me)
- CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
- CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
- CH₂C(O)NMe₂
- CH₂C(O)NMe(Et)
- CH(Me)C(O)NH(Me)
- CH(Me)C(O)NH(Et)
- CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
- CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
- CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
- CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
- CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
- CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
- CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
- CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
- CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
- CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
- CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es Cl, R^{2b} es Cl, R^{2c} es Cl

R^5

- CH₂CH₃
- CH₂-*i*-Pr
- CH₂CH₂Cl
- CH₂CH₂OH
- CH(Me)CH₂OH
- CH₂CH(Me)OH

R^5

- CH₂-*c*-Pr
- CH₂CH₂SMe
- CH(Me)CH₂SMe
- CH₂CH₂CH₂SMe
- CH₂CH₂S(O)Me
- CH(Me)CH₂S(O)Me

R^5

- CH₂CH₂SO₂Et
- CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
- CH₂CH₂CH₂SO₂Et
- CH₂C(O)NH(Me)
- CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
- CH₂C(O)NH(*s*-Bu)

R^{2a} es Cl, R^{2b} es Cl, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr-
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es Cl, R^{2b} es F, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es Br, R^{2b} es H, R^{2c} es Br

<u>CH₂CH₃</u>	<u>CH₂-<i>c</i>-Pr</u>	<u>CH₂CH₂SO₂Et</u>
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ SO ₂ (<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH ₂ Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ C(O)NH(Me)
CH(Me)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH(Me)OH	CH(Me)CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH ₂ C(Me) ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NMe ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NMe(Et)
CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CH(Me)CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Me)
CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Et)
CH ₂ C(O)N(H)Et	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>i</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CH(Me)C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S(<i>n</i> -Pr)	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SEt	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH ₂ -(2-Py)	CH ₂ CH ₂ S(O)(<i>n</i> -Pr)	CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ -(4-Thz)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
<u>R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es H</u>		
<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁵</u>
CH ₂ CH ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ SO ₂ (<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH ₂ Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ C(O)NH(Me)
CH(Me)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH(Me)OH	CH(Me)CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH ₂ C(Me) ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NMe ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NMe(Et)
CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CH(Me)CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Me)
CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Et)
CH ₂ C(O)N(H)Et	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>i</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CH(Me)C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S(<i>n</i> -Pr)	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SEt	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CHF ₂

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es HR⁵CH₂CF₃CH₂-(2-Py)CH₂-(4-Thz)R⁵CH₂CH₂S(O)EtCH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂S(O)EtR⁵CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es FR⁵CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtCH₂C(O)N(H)-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂FCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂FCH₂CF₃CH₂-(2-Py)CH₂-(4-Thz)R⁵CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMeCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂MeCH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(O)EtCH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂S(O)EtR⁵CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NHCH₂CHF₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es ClR⁵CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtR⁵CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃R⁵CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es Br

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es CF₃

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)

R^{2a} es CF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es CF₃

R⁵
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R^{2a} es OCF₃, R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R⁵
 CH₂H₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃

R^{2a} es OCF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl R^5 CH₂-(4-Thz) R^5 CH₂CH₂CH₂S(O)Et R^5 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃ R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es F R^5 CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtCH₂C(O)N(H)-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂ClCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂FCH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂FCH₂CF₃CH₂-(2-Py)CH₂-(4-Thz) R^5 CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMeCH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂MeCH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SEtCH₂CH₂S(O)EtCH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂S(O)Et R^5 CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NHCH₂CHFCH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃ R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl R^5 CH₂CH₃CH₂-*i*-PrCH₂CH₂ClCH₂CH₂OHCH(Me)CH₂OHCH₂CH(Me)OHCH₂C(Me)₂OHCH₂CH₂CH₂OHCH₂C(Me)₂CH₂OHCH₂CH₂CH(Me)OHCH₂C(O)N(H)EtCH₂C(O)N(H)-*i*-PrCH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr R^5 CH₂-*c*-PrCH₂CH₂SMeCH(Me)CH₂SMeCH₂CH₂CH₂SMeCH₂CH₂S(O)MeCH(Me)CH₂S(O)MeCH₂CH₂CH₂S(O)MeCH₂CH₂SO₂MeCH(Me)CH₂SO₂MeCH₂CH₂CH₂SO₂MeCH₂C(O)N(H)CH₂CF₃CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe R^5 CH₂CH₂SO₂EtCH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)CH₂CH₂CH₂SO₂EtCH₂C(O)NH(Me)CH₂C(O)NH(*n*-Pr)CH₂C(O)NH(*s*-Bu)CH₂C(O)NMe₂CH₂C(O)NMe(Et)

CH(Me)C(O)NH(Me)

CH(Me)C(O)NH(Et)

CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)

R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Cl

R^5
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R^5
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R^5
 CH₂C(O)NHCH₂CHF
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

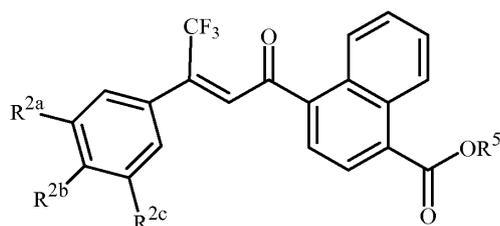
R^{2a} es OCH_2CF_3 , R^{2b} es H, R^{2c} es Br

R^5
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R^5
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R^5
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

TABLA 3



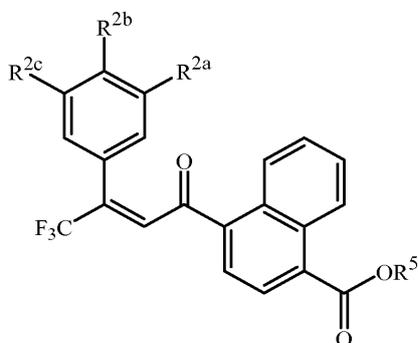
R^{2a} R^{2b} R^{2c} R^5 | R^{2a} R^{2b} R^{2c} R^5

ES 2 587 386 T3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr				

TABLA 4



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃

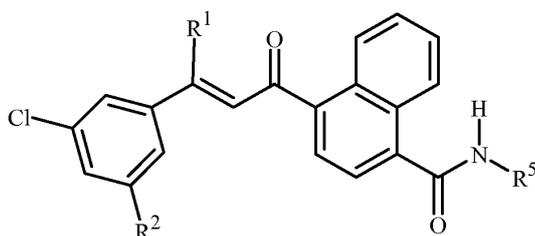
ES 2 587 386 T3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr

ES 2 587 386 T3

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R⁵</u>
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu
OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃
OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph
OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr				

TABLA 5

R¹ es CF₂Cl, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CF₂CF₂H, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)

R¹ es CF₂CF₂H, R² es Cl

CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵

CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵

CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CCl₂F, R² es Cl

R⁵

CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵

CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵

CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CF₂CF₃, R² es Cl

R⁵

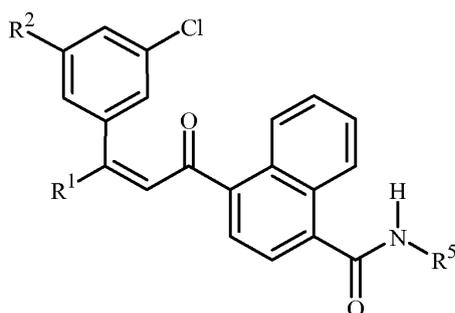
R⁵

R⁵

R^1 es CF_2CF_3 , R^2 es Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-c-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-i-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n-Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n-Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s-Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n-Pr)$
$CH_2C(O)N(H)-i-Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i-Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2-i-Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s-Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2-i-Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n-Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH_2-(2-Py)$	$CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2-(4-Thz)$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABLA 6



R^1 es CF_2Cl , R^2 es Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-c-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-i-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n-Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n-Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s-Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$

R¹ es CF₂Cl, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CF₂CF₂H, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CCl₂, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

R¹ es CF₂CF₃, R² es Cl

R⁵
 CH₂CH₃
 CH₂-*i*-Pr
 CH₂CH₂Cl
 CH₂CH₂OH
 CH(Me)CH₂OH
 CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(Me)₂OH
 CH₂CH₂CH₂OH
 CH₂C(Me)₂CH₂OH
 CH₂CH₂CH(Me)OH
 CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-*i*-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl

R⁵
 CH₂-*c*-Pr
 CH₂CH₂SMe
 CH(Me)CH₂SMe
 CH₂CH₂CH₂SMe
 CH₂CH₂S(O)Me
 CH(Me)CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂CH₂S(O)Me
 CH₂CH₂SO₂Me
 CH(Me)CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me

 CH₂CH₂SEt

R⁵
 CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂CH₂SO₂(*n*-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SO₂Et
 CH₂C(O)NH(Me)
 CH₂C(O)NH(*n*-Pr)
 CH₂C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NMe₂
 CH₂C(O)NMe(Et)
 CH(Me)C(O)NH(Me)
 CH(Me)C(O)NH(Et)
 CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃

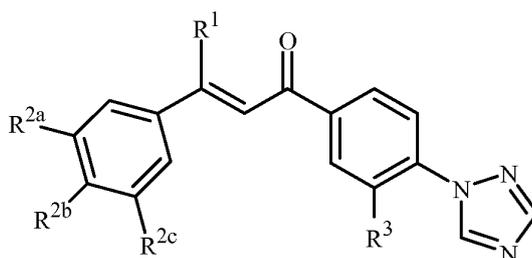
R^1 es CF_2CF_3 , R^2 es Cl

R^5
 $CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 $CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$
 CH_2CF_3
 $CH_2-(2-Py)$
 $CH_2-(4-Thz)$

R^5
 $CH_2CH_2S(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2SEt$
 $CH_2CH_2S(O)Et$
 $CH_2CH_2S(O)(n-Pr)$
 $CH_2CH_2CH_2S(O)Et$

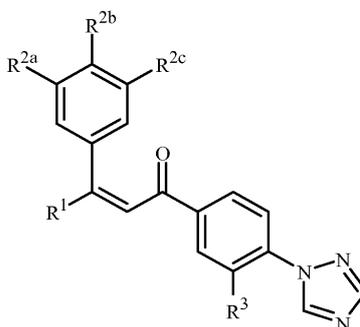
R^5
 $CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
 $CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABLA 7



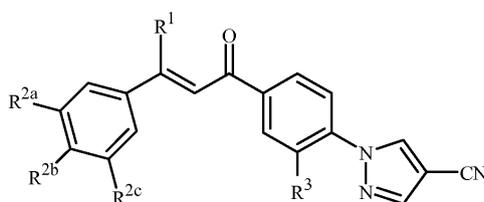
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Cl	Cl	Cl	CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_3	CN	Cl	Cl	Cl	CF_3	CN
Cl	F	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H
Cl	F	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	F	Cl	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	H	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	Br	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	Br	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	H	Cl	H	Cl	CCl_2F	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
CF_3	H	CF_3	CF_3	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CF_2Cl	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	Me
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	Me					

TABLE 8



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₃	CN	Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN
Cl	F	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	F	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	F	Cl	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	H	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	Br	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	Br	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	Me					

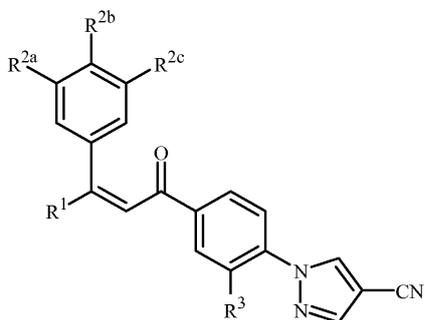
TABLE 9



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₃	CN	Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN
Cl	F	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	F	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	F	Cl	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	H	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	Br	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	Br	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	Me					

TABLA 10

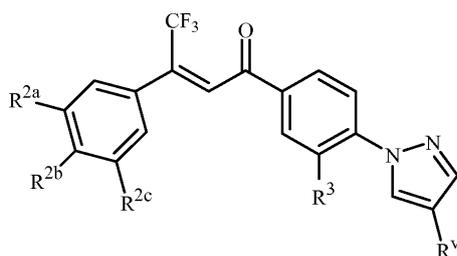


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₃	CN	Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN
Cl	F	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	F	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	F	Cl	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	H	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	Br	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	Br	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H	Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H

ES 2 587 386 T3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	Me	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	Me					

TABLA 11

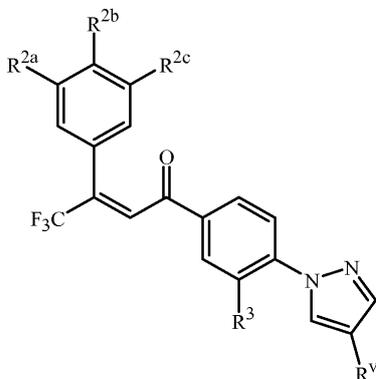


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3
Cl	H	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	H	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	H	Br	H	CF ₃	H	F	Br	H
CF ₃	H	H	Br	Me	CF ₃	H	F	Br	Me
CF ₃	H	H	Br	CN	CF ₃	H	F	Br	CN
CF ₃	H	Cl	Br	H	CF ₃	H	Br	Br	H
CF ₃	H	Cl	Br	Me	CF ₃	H	Br	Br	Me
CF ₃	H	Cl	Br	CN	CF ₃	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	CF ₃	Br	H	Cl	H	Cl	CN	H
CF ₃	H	CF ₃	Br	Me	Cl	H	Cl	CN	Me
CF ₃	H	CF ₃	Br	CN	Cl	H	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	H	Cl	F	Cl	CN	H
Cl	Cl	Cl	CN	CN	Cl	F	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	Me	Cl	F	Cl	CN	Me
CF ₃	H	H	CN	H	Br	H	Br	CN	H
CF ₃	H	H	CN	Me	Br	H	Br	CN	Me
CF ₃	H	H	CN	CN	Br	H	Br	CN	CN
CF ₃	H	Cl	CN	H	CF ₃	H	F	CN	H
CF ₃	H	Cl	CN	Me	CF ₃	H	F	CN	Me
CF ₃	H	Cl	CN	CN	CF ₃	H	F	CN	CN
CF ₃	H	CF ₃	CN	H	CF ₃	H	Br	CN	H
CF ₃	H	CF ₃	CN	Me	CF ₃	H	Br	CN	Me

ES 2 587 386 T3

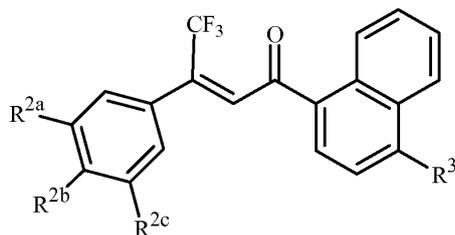
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3
CF ₃	H	CF ₃	CN	CN	CF ₃	H	Br	CN	CN

TABLA 12



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3
Cl	H	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	H	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	H	Br	H	CF ₃	H	F	Br	H
CF ₃	H	H	Br	Me	CF ₃	H	F	Br	Me
CF ₃	H	H	Br	CN	CF ₃	H	F	Br	CN
CF ₃	H	Cl	Br	H	CF ₃	H	Br	Br	H
CF ₃	H	Cl	Br	Me	CF ₃	H	Br	Br	Me
CF ₃	H	Cl	Br	CN	CF ₃	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	CF ₃	Br	H	Cl	H	Cl	CN	H
CF ₃	H	CF ₃	Br	Me	Cl	H	Cl	CN	Me
CF ₃	H	CF ₃	Br	CN	Cl	H	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	H	Cl	F	Cl	CN	H
Cl	Cl	Cl	CN	CN	Cl	F	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	Me	Cl	F	Cl	CN	Me
CF ₃	H	H	CN	H	Br	H	Br	CN	H
CF ₃	H	H	CN	Me	Br	H	Br	CN	Me
CF ₃	H	H	CN	CN	Br	H	Br	CN	CN
CF ₃	H	Cl	CN	H	CF ₃	H	F	CN	H
CF ₃	H	Cl	CN	Me	CF ₃	H	F	CN	Me
CF ₃	H	Cl	CN	CN	CF ₃	H	F	CN	CN
CF ₃	H	CF ₃	CN	H	CF ₃	H	Br	CN	H
CF ₃	H	CF ₃	CN	Me	CF ₃	H	Br	CN	Me
CF ₃	H	CF ₃	CN	CN	CF ₃	H	Br	CN	CN

TABLA 13



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	ciano	CF ₃	H	Cl	ciano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	nitro	CF ₃	H	CF ₃	nitro
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	ciano	CF ₃	H	CF ₃	ciano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl

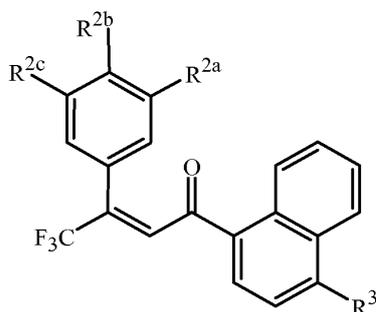
ES 2 587 386 T3

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	ciano	Cl	Cl	Cl	ciano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	ciano	Cl	F	Cl	ciano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	nitro	OCF ₃	H	Cl	nitro
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	ciano	OCF ₃	H	Cl	ciano

ES 2 587 386 T3

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Cl
OCH ₂ CF ₃	H	F	Br	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Br
OCH ₂ CF ₃	H	F	I	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	I
OCH ₂ CF ₃	H	F	OH	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OH
OCH ₂ CF ₃	H	F	OMe	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OMe
OCH ₂ CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	nitro	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	nitro
OCH ₂ CF ₃	H	F	NH ₂	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	NH ₂
OCH ₂ CF ₃	H	F	ciano	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	ciano
OCH ₂ CF ₃	H	F	Me	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Me
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Br	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ OH	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
OCH ₂ CF ₃	H	F	CO ₂ H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Br	ciano
OCH ₂ CF ₃	H	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	H	Br	Me
OCH ₂ CF ₃	H	Br	I	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OH	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Br
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OMe	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ OH
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me
OCH ₂ CF ₃	H	Br	nitro	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CO ₂ H
OCH ₂ CF ₃	H	Br	NH ₂	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr

TABLA 14



<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	nitro	CF ₃	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	ciano	CF ₃	H	Cl	ciano
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	nitro	CF ₃	H	CF ₃	nitro
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	ciano	CF ₃	H	CF ₃	ciano
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH

ES 2 587 386 T3

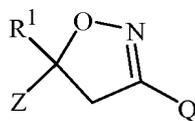
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	ciano	Cl	Cl	Cl	ciano
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	ciano	Cl	F	Cl	ciano
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	nitro	OCF ₃	H	Cl	nitro
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	ciano	OCF ₃	H	Cl	ciano
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	F	Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Cl
OCH ₂ CF ₃	H	F	Br	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Br

ES 2 587 386 T3

<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>	<u>R^{2a}</u>	<u>R^{2b}</u>	<u>R^{2c}</u>	<u>R³</u>
OCH ₂ CF ₃	H	F	I	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	I
OCH ₂ CF ₃	H	F	OH	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OH
OCH ₂ CF ₃	H	F	OMe	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OMe
OCH ₂ CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
OCH ₂ CF ₃	H	F	nitro	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	nitro
OCH ₂ CF ₃	H	F	NH ₂	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	NH ₂
OCH ₂ CF ₃	H	F	ciano	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	ciano
OCH ₂ CF ₃	H	F	Me	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	Me
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ Br	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ OH	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
OCH ₂ CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
OCH ₂ CF ₃	H	F	CO ₂ H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
OCH ₂ CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
OCH ₂ CF ₃	H	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	H	Br	ciano
OCH ₂ CF ₃	H	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	H	Br	Me
OCH ₂ CF ₃	H	Br	I	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OH	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ Br
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OMe	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ OH
OCH ₂ CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me
OCH ₂ CF ₃	H	Br	nitro	OCH ₂ CF ₃	H	Br	CO ₂ H
OCH ₂ CF ₃	H	Br	NH ₂	OCH ₂ CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de Fórmula 1



1

donde

5 R¹ es CHX₂, CX₃, CX₂CHX₂ or CX₂CX₃;

cada X es independientemente Cl o F;

Z es fenilo opcionalmente sustituido;

Q es Q^a o Q^b;

10 Q^a es fenilo sustituido con un Q¹ y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R³;

Q¹ es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

15 Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido;

20 cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquinilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆; alquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ o -NO₂; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ y R⁷;

25 cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcoxycarbonilo de C₂-C₇;

30 cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

35 cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₈, cicloalquilamino de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxycarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilcarbonilo de C₂-C₇, haloalcoxycarbonilo de C₂-C₇, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, -OH, -NH₂, -CN o -NO₂; o Q²;

cada R⁷ es independientemente un anillo fenilo o un anillo de piridinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;

40 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₈, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxycarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;

45 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de

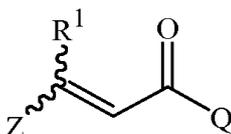
C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;

5 cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcocarbonilo de C₂-C₇;

cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇;

10 cada R¹¹ es independientemente H; o alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcocarbonilo de C₂-C₇, alquilsulfonilo de C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo de C₁-C₆; y cada W es independientemente O o S;

que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 2



2

en donde R¹, Q y Z son como se definen anteriormente para la Fórmula 1, con hidroxilamina en presencia de una base.

15 2. El método de la reivindicación 1, en donde

Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de R²;

cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN o -NO₂;

Q es Q^b; y

20 Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R³.

3. El método de la reivindicación 2, en donde

R¹ es CF₃.

4. El método de la reivindicación 1, en donde

25 Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R², dichos sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo de fenilo; y

cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, o -CN.

5. El método de la reivindicación 3, en donde

cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo de C₁-C₆;

30 cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹; o un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵;

cada R⁴ es independientemente H o alquilo de C₁-C₆;

35 cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alcocarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ o -CN; o Q²; y

40 cada Q² es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.

6. El método de la reivindicación 5, en donde

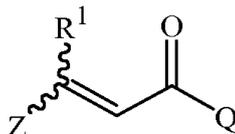
en donde cada R^2 es independientemente F, Cl o CF_3 ; y

cada R^3 es independientemente halógeno, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$ o $-OR^{11}$.

7. El método de la reivindicación 1 en donde la hidroxilamina deriva de una sal de hidroxilamina.

5 8. El método de la reivindicación 1 en donde la base comprende uno o más compuestos seleccionados de bases orgánicas, bases de hidróxidos, bases de alcóxidos y bases de carbonatos.

9. Un compuesto seleccionado de la Fórmula 2, *N*-óxidos y sus sales,



2

donde

10 R^1 es CHX_2 , CX_3 , CX_2CHX_2 o CX_2CX_3 ;

cada X es independientemente Cl o F;

Z es fenilo opcionalmente sustituido;

Q es Q^a o Q^b ;

15 Q^a es fenilo sustituido con un Q^1 y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 ;

20 Q^1 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , haloalqueno de C_2-C_6 , alquino de C_3-C_6 , haloalquino de C_3-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$, $-OR^{11}$ o $-NO_2$; o un anillo fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , halocicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , haloalquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , haloalquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ y R^7 ;

30 cada R^4 es independientemente H, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilcicloalquilo de C_4-C_7 , cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 o alcóxicarbonilo de C_2-C_7 ;

35 cada R^5 es independientemente H; o alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilcicloalquilo de C_4-C_7 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

40 cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquiltio de C_1-C_6 , alquilsulfino de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , alquilamino de C_1-C_6 , dialquilamino de C_2-C_8 , cicloalquilamino de C_3-C_6 , alquilcarbonilo de C_2-C_7 , alcóxicarbonilo de C_2-C_7 , alquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , dialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , haloalquilcarbonilo de C_2-C_7 , haloalcoxycarbonilo de C_2-C_7 , haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_7 , halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_9 , $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ o $-NO_2$; o Q^2 ;

cada R^7 es independientemente un anillo fenilo o un anillo de piridinilo, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 ;

- 5 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, alquilcarbonilo de C₂-C₄, alcoxicarbonilo de C₂-C₄, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₇, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN o -NO₂;
- 10 cada Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, halocicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, haloalquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)OR¹⁰;
- 15 cada R⁹ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇ o alcoxicarbonilo de C₂-C₇;
- 15 cada R¹⁰ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇ o cicloalquilalquilo de C₄-C₇;
- 20 cada R¹¹ es independientemente H; o alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilocicloalquilo de C₄-C₇, cicloalquilalquilo de C₄-C₇, alquilcarbonilo de C₂-C₇, alcoxicarbonilo de C₂-C₇, alquilsulfinilo de C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo de C₁-C₆; y cada W es independientemente O o S;
- 20 10. Un compuesto de la reivindicación 9 en donde
- Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de R²;
- cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, haloalquiltio de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₂-C₆, -CN o -NO₂;
- Q es Q^b; y
- 25 Q^b es 1-naftalenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R³.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde
- R¹ es CF₃.
12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde
- 30 Z es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R², dichos sustituyentes unidos a las posiciones 3, 4 ó 5 del anillo de fenilo; y
- cada R² es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, o -CN.
13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde
- cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo de C₁-C₆;
- 35 cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN o -OR¹¹; o un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -CN, -C(=W)N(R⁴)R⁵ y -C(=O)OR⁵;
- cada R⁴ es independientemente H o alquilo de C₁-C₆;
- 40 cada R⁵ es independientemente H; o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;
- cada R⁶ es independientemente halógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alcoxicarbonilo de C₂-C₇, alquilaminocarbonilo de C₂-C₇, dialquilaminocarbonilo de C₃-C₉, haloalquilaminocarbonilo de C₂-C₇, halodialquilaminocarbonilo de C₃-C₉ o -CN; o Q²; y
- 45 cada Q² es un anillo de piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de halógeno.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde
- cada R² es independientemente F, Cl o CF₃; y

cada R^3 es independientemente halógeno, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, $-CN$ o $-OR^{11}$.

15. Un compuesto: cloruro de 4-acetil-1-naftalenocarbonilo.