



No. 11-161433- 00000-0000

Fecha: 2011-11-24 15:38:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO ESPIRO-EPÓXIDOS COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 309/32

71. SOLICITANTE Syngenta Limited

DOMICILIO Guildford, Surrey, Reino Unido de la Gran Bretaña

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-161433- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 15:38:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **Syngenta Limited**
Dirección: European Regional Centre, Priestley
Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey
GU2 7YH, Reino Unido de la Gran Bretaña.
Nacionalidad o Domicilio: Guildford, Surrey,
Reino Unido de la Gran Bretaña
Lugar de Constitución : Reino Unido de la
Gran Bretaña.
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882 T.P. 20824
CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **SCUTT, James, Nicholas**
Dirección: Syngenta Limited, Jealotts Hill, International Research Center,
Bracknell Berkshire RG42 6EY, Reino Unido de la Gran Bretaña.
Nacionalidad o domicilio: Ingles

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/057121 Fecha 25 de mayo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/136431 A9 Fecha 02 de diciembre de 2010

6

TÍTULO (54) ESPIRO-EPÓXIDOS COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 309/32

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Gran Bretaña

Gran Bretaña

(32) Fecha

29 de mayo de 2009

04 de diciembre de 2009

(31) Número de Solicitud

0909303.0

0921345.5

9 Comprobante de pago No. 11-109629 // 11-102425

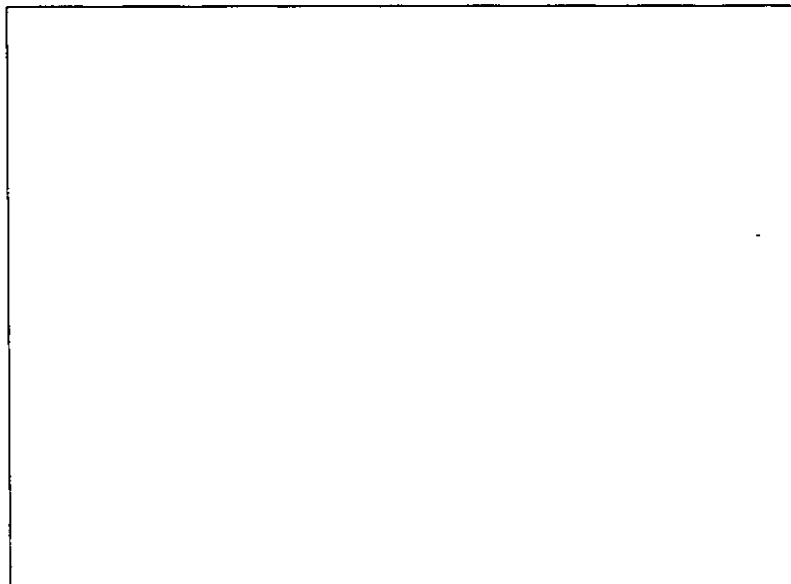
Fecha 09 de noviembre de 2011 // 19 de octubre de 2011

10

ANEXOS

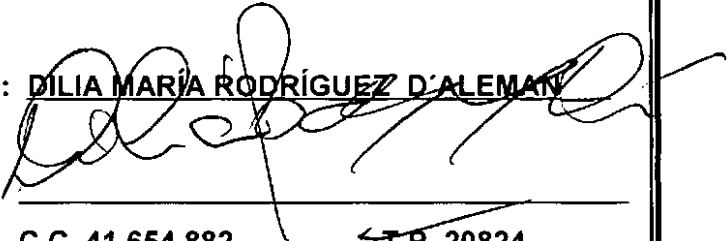
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones Regla 4.17
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

← T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109629

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161433- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 15:38:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

000002

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

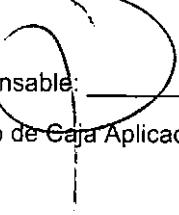
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 102425
		Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00
=====			

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-161433- -00000-0000
Fecha: 2011-11-24 15:38:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

000003

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Clare Dowling

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Syngenta Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Inglaterra y Gales

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en *Bracknell, Berkshire, Reino Unido.*

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned:- Clare DOWLING

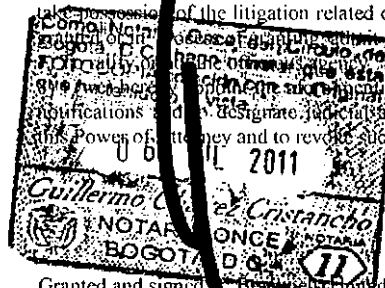
legal representative(s) of:- SYNGENTA Limited

an organization existing under the laws of:- England & Wales

and in present execution of its business activity, domiciled at:- Bracknell, Berkshire, United Kingdom

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
 - 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
 - 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
 - 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
 - 5) To register domain names before the competent entity.
 - 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights of the grantor or against him, in the facts of the case.
- As a result of this Power of Attorney, the above-named attorneys with powers to receive notifications and designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute the Power of Attorney and to revoke such substitutions.



Granted and signed in Bracknell, United Kingdom

on this 27th day of July 2009

Clare Dowling
Firma / signature

Clare DOWLING, Authorised Signatory, Syngenta Limited

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 28th day of July 2009,
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. CLARE DOWLING
(name of the person who signs the power of attorney)

of _____ legal age and _____
in ENGLAND set her hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Authorized representative
of the juridical person Synyx Inc Limited.

4. The mentioned juridical person with place of business in ENGLAND

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

RICHARD GARETH GRIFFITHS
Solicitor & Notary Public
1 Friar St, Reading
ENGLAND

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and _____
document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Richard Gareth Griffiths
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres /Attesté 06 August 2009

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

9. Stamp:
timbre:



J Hibbert



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. I238315 de 6 de agosto de 2009 expedida en Reino Unido de Gran Bretaña, el cual corresponde a un documento de poder otorgado por la sociedad SYNGENTA LIMITED, organizada y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra y Gales, domiciliada en Bracknell, Berkshire, Gran Bretaña y certificación notarial, ambos en inglés con idéntico texto en español, razón por la cual no se hace su traducción.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Documento de poder firmado el 27 de julio de 2009 por Clare Dowling, firmante autorizada de Syngenta Limited. Sello

Certificado notarial expedido el 28 de julio de 2009 y legalizado por sello notarial y firma.

Sello: Richard Gareth Griffiths, abogado y notario público, 1 Friar St., Reading, Inglaterra.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

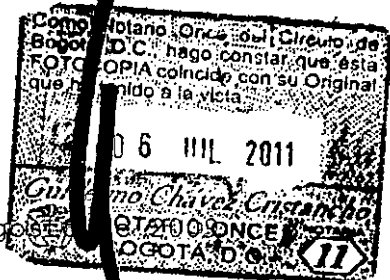
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. Ha sido firmado por **Richard Gareth Griffiths**
3. Actuando en su calidad de **Notario Público**
4. Lleva el sello/estampilla de **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. En Londres

6. El 6 de agosto



000006

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

8. NO. **1238315**

9. Sello/Estampilla: Oficina Extranjera y del Commonwealth, Londres

10. Firma R. Bawden

Por el secretario de Estado

Si este documento va a ser usado en un país que no sea parte de la Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina Extranjera y del Commonwealth apruebe su contenido.

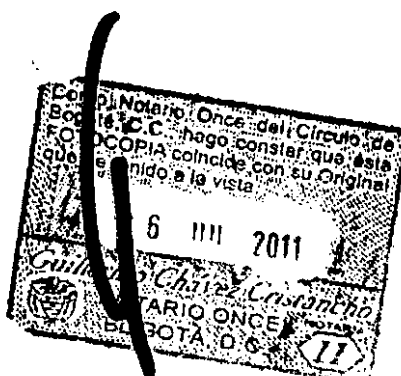
Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

JIMENA ESCOBAR

022119

2009026 A 956

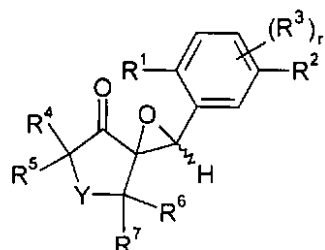
JA



000007

Resumen

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



(I).

en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1. Los compuestos son productos intermedios apropiados para la preparación de 4-fenil-3,5-pirandiones, 4-fenil-3,5-tiopirandiones y 6-fenilciclohexano-1,3,5-triones activos como herbicidas.

000000

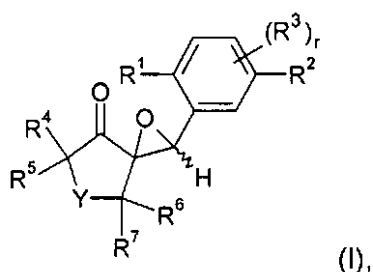
ESPIRO-EPÓXIDOS COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, su preparación y su uso como productos intermedios para la preparación de 4-fenil-3,5-pirandiones, 4-fenil-3,5-tiopirandiones y 6-fenilciclohexano-1,3,5-triones activos como herbicidas sustituidos.

En la publicación WO 08/071405, por ejemplo, se describen los 4-fenil-3,5-pirandiones, 4-fenil-3,5-tiopirandiones y 6-fenilciclohexano-1,3,5-triones que presentan acción herbicida y un proceso para la preparación de estos compuestos.

Ahora se ha descubierto que ciertas epoxicetonas sustituidas se pueden usar como productos intermedios clave en el proceso de preparación de tales dionas y trionas activas como herbicidas. Hoy se pueden obtener con un alto rendimiento y considerables ventajas mediante los procesos conocidos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en donde

R¹ es halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo o C₁-C₄alquilsulfonilo;

R² es hidrógeno, halógeno, metilsulfonyloxi, C₁-C₄haloalquilsulfonyloxi, p-tolilsulfonyloxi, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

r es 0, 1, 2 ó 3;

R³, si r es 1, es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, ciano o nitro; o los sustituyentes R³, si r es 2 ó 3, independientemente el uno del otro, son C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, ciano o nitro;

Y es O, S, SO, SO₂ o CO;

000009

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquiltioC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfinilC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfonilC₁-C₄alquilo; ciclopropilo o ciclopropilo sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂haloalquilo o halógeno; ciclobutilo o ciclobutilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; oxetanilo u oxetanilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; C₅-C₇cicloalquilo o C₅-C₇cicloalquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo; C₄-C₇cicloalquenilo o C₄-C₇cicloalquenilo sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquenilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo sulfinilo o sulfonilo; ciclopropilC₁-C₅alquilo o ciclopropilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂haloalquilo o halógeno; ciclobutilC₁-C₅alquilo o ciclobutilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; oxetanilC₁-C₅alquilo u oxetanilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; C₅-C₇cicloalquilC₁-C₅alquilo o C₅-C₇cicloalquilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁-o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo; C₄-C₇cicloalquenilC₁-C₅ alquilo o C₄-C₇cicloalquenilC₁-C₅alquilo que es sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquenilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un sulfinilo o grupo sulfonilo; fenilo o fenilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; bencilo o bencilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o heteroarilo o heteroarilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o R⁴ y R⁵, o R⁶ y R⁷, se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en donde el grupo metileno está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre, o un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros sustituido por C₁- o C₂alquilo, en donde un grupo metileno del anillo está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre; o

R⁴ y R⁷ se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, sustituido o no sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂alcoxi, C₁-o C₂alcoxiC₁- o C₂alquilo, hidroxil, halógeno; fenilo o fenilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o

000010

heteroarilo o heteroarilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo;

La presente invención también se refiere a un nuevo proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Asimismo, la invención se refiere a un proceso para la preparación de 4-fenil-3,5-pirandiones, 4-fenil-3,5-tiopirandiones y 6-fenilciclohexano-1,3,5-triones de fórmula (A) que se muestra a continuación, usando los compuestos de la fórmula I como productos intermedios.

En las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula I, los sustituyentes alquilo y los restos (halo)alquilo de alcoxi, alquiltio, etc. que tienen de 1 a 6 átomos de carbono son, preferentemente, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, en la forma de isómeros ramificados y lineales. Los grupos cicloalquilo apropiados contienen de 3 a 7 átomos de carbono y son, por ejemplo, los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalqueno apropiados contienen de 4 a 7 átomos de carbono y pueden **contener hasta 3 enlaces dobles**. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Los ejemplos preferidos de arilos son fenilo y naftilo. Los ejemplos preferidos de heteroarilos son tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxetanilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o piridazinilo y, cuando corresponda, N-óxidos o sus sales. Estos arilos y heteroarilos pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes, siendo los sustituyentes de preferencia los siguientes: halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I, R¹ es halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo o C₁-C₄haloalcoxi.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I, R² es alógeno, arilo o heteroarilo; o arilo, heteroarilo o ambos sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

000011

C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, fenoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquiltioC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfinilC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfonilC₁-C₄alquilo, nitro, ciano, tiocianato, hidroxilo, amino, C₁-C₆alquilamino, C₁-C₆dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino, morfolino, tiomorfolino, C₁-C₆alquilcarbonilamino, C₁-C₆alcoxycarbonilamino, C₃-C₆alqueniloxycarbonilamino, C₃-C₆alquiniloxycarbonilamino, C₁-C₆alquilaminocarbonilamino, di(C₁-C₆alquil)aminocarbonilamino, formilo, C₁-C₆alquilcarbonilo, C₂-C₆alquenilcarbonilo, C₂-C₆alquinilcarbonilo, carboxi, C₁-C₆alcoxycarbonilo, C₃-C₆alqueniloxycarbonilo, C₃-C₆alquiniloxycarbonilo, carboxamido, C₁-C₆alquilaminocarbonilo, di(C₁-C₆alquil)aminocarbonilo, C₁-C₆alquilcarbonilo, C₁-C₆alquilaminocarbonilo, di(C₁-C₆alquil)aminocarbonilo o C₁-C₆alquiltiocarbonilamino.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula I, R² es halógeno, arilo o heteroarilo; o arilo o heteroarilo ambos sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, fenoxi, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

Más preferentemente, R² es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, piridazinilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y N-óxidos o sus sales, en donde estos anillos son sustituidos o no sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

En compuestos incluso más preferidos de la fórmula I, R² es fenilo o piridilo, o fenilo o piridilo ambos sustituidos por halógeno, nitro, ciano, C₁-C₂alquilo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alcoxi o C₁-C₂haloalcoxi.

En un grupo de compuestos especialmente preferido, R² es fenilo sustituido en la posición "para" por halógeno (en particular, cloro) y opcionalmente sustituido nuevamente por halógeno, nitro, C₁-C₂alquilo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alcoxi o C₁-C₂haloalcoxi.

Preferentemente, R^3 es hidrógeno (r es 0) o C_1 - C_6 alquilo, especialmente hidrógeno.

Preferentemente, si r es 1, R^3 es C_1 - C_3 alquilo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquiltio C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquilsulfinil C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquilsulfonyl C_1 - C_4 alquilo; C_5 - C_7 cicloalquilo o C_5 - C_7 cicloalquilo sustituido por C_1 - o C_2 alquilo o C_1 - o C_2 haloalquilo y en donde un grupo metileno es opcionalmente sustituido por un átomo oxígeno o de azufre o por un sulfinilo o un grupo sulfonilo; C_5 - C_7 cicloalquil C_1 - C_5 alquilo o C_5 - C_7 cicloalquil C_1 - C_5 alquilo sustituido por C_1 - C_2 alquilo o C_1 - o C_2 haloalquilo y en donde un grupo metileno es opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo.

Más preferentemente, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C_1 - C_2 alquilo, C_1 - C_2 haloalquilo o C_1 - C_2 alcoxi C_1 - C_2 alquilo.

En un grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I), R^1 es etilo, metilo o ciclopropilo, R^2 es fenilo o fenilo sustituido por halógeno o C_1 - C_2 alquilo, R^3 es hidrógeno, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son C_1 - C_2 alquilo.

En otro grupo de compuestos preferido de la fórmula (I), R_1 es metilo, etilo, ciclopropilo, n-propilo, halógeno, trifluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometilo, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, metilo y etilo, R_2 es halógeno, fenilo sustituido por halógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 haloalcoxi o C_1 - C_4 alcoxi, R_3 es hidrógeno e Y es oxígeno, en donde

más preferentemente, R_1 es etilo o ciclopropilo, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son metilo, R_2 es fenilo sustituido una o dos veces por flúor, cloro, metoxi o metilo, R_3 es hidrógeno e Y es oxígeno, en donde

más preferentemente, R_1 es etilo, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son metilo, R_2 es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo y 2-fluoro-4-clorofenilo, R_3 es hidrógeno e Y es oxígeno.

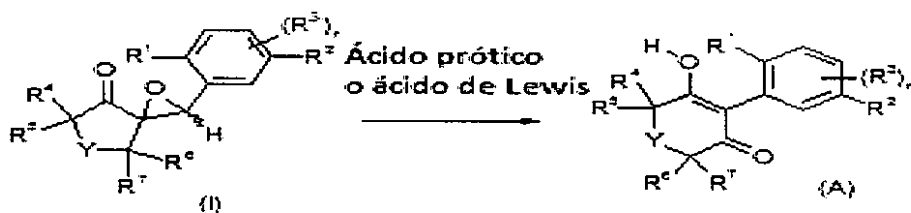
En otro grupo de compuestos preferido de la fórmula (I), R_1 es etilo, trifluorometilo,

000013

ciclopropilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, flúor, bromo o iodo, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno o metilo, R_2 es bromo, 4-clorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2,4-di-clorofenilo, R_3 es hidrógeno e Y es O, donde más preferentemente, R_1 es etilo, ciclopropilo, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son metilo, R_2 es bromo, 4-clorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo o 2,4-di-clorofenilo, R_3 es H e Y es O.

En otro aspecto de la invención, ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos de fórmula I se pueden convertir fácilmente en 4-fenil-3,5-pirandiones, 4-fenil-3,5-tiopirandiones y 6-fenilciclohexano-1,3,5-triones de fórmula (A) a continuación en presencia de un ácido.

Esquema de la reacción 1



en donde Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se corresponden con las definiciones precedentes.

Entre los ácidos apropiados se incluyen ácidos de Brönsted, tales como ácidos minerales y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético y ácido fórmico, y los ácidos de Lewis, tales como hálidos de metal, por ejemplo, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de estaño (IV), cloruro de zinc, cloruro de bromo, perclorato de litio, como así también el triflato metálico, tales como triflato de escandio y triflato de iterbio. También se puede usar una combinación de dichos ácidos. La conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (A) se puede considerar un buen ejemplo de un reordenamiento semi-Pinacol (véase, por ejemplo, M. Paulson, M. Daliya and C. Asokan, *Synth. Commun.* (2007), 37(5), 661-665; S. Sankararaman y J. Nesakumar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1999), (21), 3173-3175; K. Rehse y R. Bienfait, *Archiv der Pharmazie*, (1984), 317(5), 385-

000014

93; H. Kamath, A. Sahasrabudhe, B. Bapat y S. Kulkarni, Indian J. Chem., Parte B: (1981), 20B(12), 1094-6; G. Buchanan y D. Jhaveri, J. Org. Chem. (1961), 26 4295-9; y H. House, Richard L. Wasson, J. Am. Chem. Soc., (1956), 78, 4394-400), pero no se conoce dicha transformación para los compuestos de tipo (I). Las condiciones de las reacciones que son útiles en el proceso de la presente invención son similares a las descritas en las obras mencionadas anteriormente o pueden ser derivadas por especialistas en la técnica. Los solventes apropiados son aquellos considerados compatibles con el ácido usado, entre lo que se incluyen hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres, ácidos orgánicos y aromáticos, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, ácido acético, ácido fórmico, tolueno, benceno, metanol, etanol, isopropanol y tetrahidrofurano. También se pueden usar combinaciones de solventes. Preferentemente, la reacción se logra usando un ácido sulfúrico concentrado en dicloroetano. La temperatura de reacción preferida se encuentra en el intervalo entre -50° C y 83° C, y más convenientemente aún, entre -50° C y 40° C. El uso de una solución de perclorato de litio en éter junto con 0,1-100 mol% de triflato de iterbio como ácido, a una temperatura entre 0° C y 60°C es otra condición de reacción preferida.

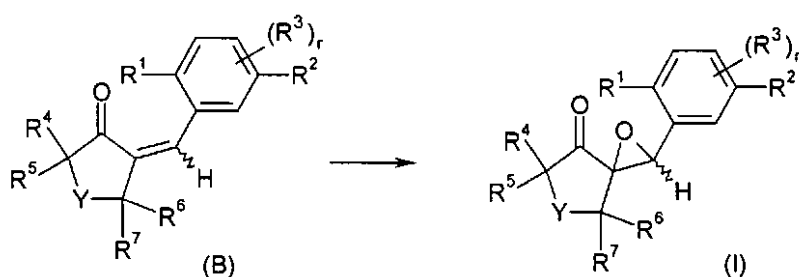
El presente proceso se distingue de la técnica mencionada anteriormente por lo siguiente:

- (a) fácil acceso a los materiales de partida,
- (b) secuencia de reacción corta,
- (c) evita el uso de reactivos altamente tóxicos,
- (d) concentración alta de los reactivos (comprobada en más del 20%, por ejemplo, paso 4 P1),
- (e) derivados de fenilo ampliamente sustituidos (especialmente en las posiciones 2 y 5) como compuestos de partida,
- (f) generalmente presenta altos rendimientos del producto, y
- (g) ventajas económicas y ecológicas derivadas del hecho de que el proceso se puede usar como paso parcial en un procedimiento de reacción continua para la preparación de 4-fenil-3,5-pirandionas, 4-fenil-3,5-tiopirandionas y 6-fenilciclohexano-1,3,5-trionas de fórmula (A), que, según se ha demostrado, cuentan con propiedades herbicidas.

Por tanto, este proceso de preparación es apto especialmente para una preparación económica a gran escala de los dionas y trionas de fórmula (A).

000015

Los compuestos de fórmula (I), y este es otro aspecto de la presente invención, se pueden obtener mediante la epoxidación de los compuestos de fórmula (B), tal como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



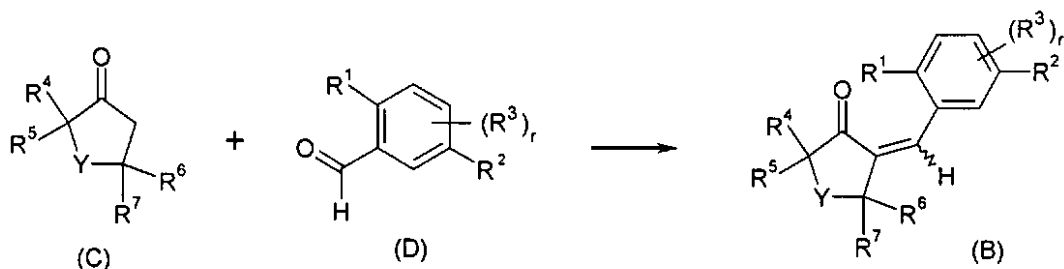
en donde Y, R¹, R², R³, r, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se corresponden con las definiciones precedentes. Los compuestos de la fórmula (B) son nuevos y han sido especialmente diseñados como productos intermedios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y conforman otro aspecto de la invención.

La epoxidación puede ser realizada mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (B) con un agente oxidante apropiado, tal como peróxido orgánico o hipoclorito de metal, por ejemplo, dimetildioxirano, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de *tert*-butilo o ácido trifluoroperacético, opcionalmente en combinación con una base apropiada (tal como un hidróxido de metal alcalino o carbonato o hidróxido de metal alcalino térreo, o una base de amina como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno), opcionalmente en un solvente apropiado (tal como un alcohol, hidrocarburo halogenado o un compuesto aromático, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o tolueno) y a una temperatura apropiada. La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones bifásicas, en las cuales se suele usar un reactivo de transferencia de fase en 0,001-50 mol%. Como reactivo de transferencia de fase se prefiere una sal de amonio cuaternario, un éter corona, un polietilenglicol o una sal de fosfonio, a una temperatura adecuada. En diferentes obras bibliográficas se mencionan reacciones similares (véase, por ejemplo, I. K. Korobitsyna, O. P. Studzinskii, *The Russian Journal of Organic Chemistry* (1969), 5(8), 1493-5; A. Halasz, Z. Jambor, A. Levai, C. Nemes, T. Patonay y G. Toth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1996), (4), 395-400; N. Yousif, F. Gad, A. Fahmy, M. Amine y H. Sayed, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* (1996), 117, 11-19; T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura y K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004), 126(22), 6844-6845; A. Amr, H. Hayam y M. Abdulla, *Archiv der Pharmazie*, (2005), 338(9), 433-440; K. Drauz, S. M. Roberts, T. Geller y A.

000016

Dhanda, US6538105 B1; y L. S. Chagonda y B. A. Marples, J. Chem. Soc. Perkin 1, 1988, 875-879). También se pueden usar mezclas de solventes, bases y agentes oxidantes. Preferentemente, la epoxidación se realiza usando peróxido de hidrógeno e hidróxido metálico (especialmente hidróxido de litio o hidróxido de sodio) en metanol a una temperatura entre -10°C y 60°C .

Un compuesto de fórmula (B) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (C) mediante la condensación con un benzaldehído de fórmula (D), en presencia de una base apropiada y, opcionalmente, en presencia de un solvente apropiado (véase, por ejemplo, A. Lagrange, S. Forestier, G. Lang y B. Luppi, EP368717 A1; D. C. Rowlands, US2776239; y E. Tamate, *Journal of the Chemical Society of Japan*, (1957), 78, 1293-7).



Preferentemente, la base es un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o un alcóxido metálico, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio. Preferentemente, el solvente es dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico o un alcohol alquilo, tal como metanol, etanol o isopropanol. También se pueden usar mezclas de bases y, en particular, solventes.

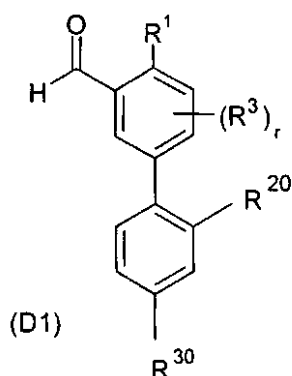
Los compuestos de fórmula (C), en donde Y es O, son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, M. Newman y W. Reichle, *Org. Synth. Coll. Vol. V.*, (1973), 1024; Y. Zal'kind, E. Venus-Danilova y V. Ryabtseva, *Russian Journal of General Chemistry*, (1950), 20, 2222-9; M. Bertrand, J. Dulcere, G. Gil, J. Grimaldi y P. Sylvestre-Panhet, *Tetrahedron Letters* (1976), (18), 1507-8), o bien se pueden preparar a partir de compuestos conocidos mediante métodos reconocidos. Los compuestos de fórmula (C), en donde Y es C=O, son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, N. J. Turro, D. R. Morton, E. Hedaya, M. E. Kent, P. D'Angelo, P. Schissel, *Tetrahedron Letters* (1971), (27), 2535-8; P. A. Krapcho, D. R. Rao, M. P. Silvon, B. Abegaz, *Journal of Organic Chemistry* (1971), 36(25), 3885-90; S. N. Crane, T. J. Jenkins, D. J. Burnell, *Journal of Organic Chemistry* (1997), 62(25), 8722-8729; S. N.

Crane, D. J. Burnell, *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63(4), 1352-1355; S. N. Crane, D. J. Burnell, *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63(16), 5708-5710; C. E. Elliott, D. O. Miller, D. J. Burnell, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (2002), (2), 217-226), o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos mediante métodos reconocidos. Los compuestos de fórmula (C), en donde Y es S, SO o SO₂ son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, E. R. Buchman, H. Cohen, *Journal of the American Chemical Society* (1944), 66, 847-8; A. W. D. Avison, F. Bergel, J. W. Haworth, US2408519; K. G. Mason, M. A. Smith, E. S. Stern, E. J. A. Elvidge, *Journal of the Chemical Society* [Parte] C: Organic (1967), (21), 2171-6; T. A. Magee, Thomas A. DE 2033454; I. Tabushi, Y. Tamaru, Z. Yoshida, T. Sugimoto, *Journal of the American Chemical Society* (1975), 97(10), 2886-91; P. E. Aldrich, G. H. Berezin, B. I. Dittmar, I. Bruce, DE 2516554; I. Tabushi, Y. Tamaru, Z. Yoshida, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1978), 51(4), 1178-82; D. N. Reinhoudt, J. Geevers, W. P. Trompenaars, S. Harkema, G. J. Van Hummel, *Journal of Organic Chemistry* (1981), 46(2), 424-34; F. Duus, *Synthesis* (1985), (6-7), 672-4; J. Schatz, *Science of Synthesis* (2002), 9, 287-422), o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos mediante métodos reconocidos.

Los compuestos de fórmula (D) son compuestos conocidos, o bien pueden ser preparados mediante la formulación de un compuesto de fórmula (E), en donde Hal es cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo o yodo).



en donde R¹, R², R³ y r, y Hal es halógeno, según se define anteriormente. Los compuestos preferidos de la fórmula (D) son los compuestos de la fórmula (D1)

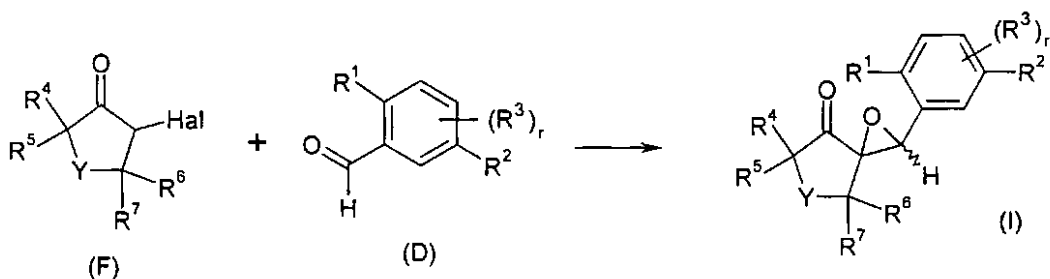


en donde R^1 , R^3 y r , tal como se definen anteriormente, y R^{20} y R^{30} , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o bromo. Los compuestos de la fórmula (D), siempre que sean nuevos, y los compuestos nuevos de la fórmula (D1) han sido especialmente diseñados como productos intermedios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y conforman otro aspecto de la invención.

Se conocen las condiciones apropiadas para realizar la formulación de haluros de arilo, estas incluyen, por ejemplo, el tratamiento de un haluro de arilo con un reactivo organometálico apropiado (tal como cloruro de isopropilmagnesio, *n*-butillitio, *sec*-butillitio o *tert*-butillitio), o mediante un tratamiento con un metal alcalino o metal alcalino térreo apropiados (como, por ejemplo, litio o magnesio) en un solvente apropiado (tal como éter dietílico, dimetoxietano o tetrahidrofurano). Luego se hace reaccionar al reactivo arilometálico resultante con un agente de formulación apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N*-formilmorfolina. Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (D) a partir de un compuesto de fórmula (E) (en donde Hal también puede ser un pseudohaluro, tal como triflato) mediante un tratamiento con un agente de carbonilación (tal como monóxido de carbono) en presencia de un catalizador, una base y un agente reductor apropiados (véase, por ejemplo, L. Ashfield y C. Barnard, *Org. Process Res. Dev.*, 11 (1), 39-43, 2007). Los compuestos de fórmula (E) son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, el documento WO 2008/071405), o pueden ser sintetizados a partir de productos intermedios conocidos usando transformaciones químicas estándar.

Opcionalmente, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (F) (en donde el halógeno es cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro o bromo) con un compuesto de fórmula (D), tal como se ilustra en el siguiente esquema de reacción.

. 000019



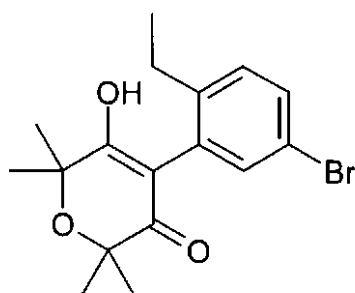
La reacción de (F) y (D) se puede realizar con una base apropiada, o bien en un solvente apropiado, a una temperatura apropiada. Preferentemente, la base es un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino térreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio), un alcóxido de metal alcalino o metal alcalino térreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio), un carbonato de metal alcalino o metal alcalino térreo (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de sodio, o bien bicarbonato de sodio), una amida metálica (como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio), un compuesto organometálico (por ejemplo, butillitio o bromuro de etilmagnesio) o un metal híbrido (como hidruro de sodio o hidruro de potasio). Entre los solventes apropiados se incluyen hidrocarburos clorados, éteres, alcoholes, solventes aromáticos y varios solventes polares apróticos, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter dibutílico, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, benceno, tolueno, metanol, etanol, isopropanol o *tert*-butanol, y se prefiere que sean compatibles con la base en las condiciones de reacción. La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones bifásicas, en las cuales se suele usar un reactivo de transferencia de fase en 0,001-50 mol%. Como reactivo de transferencia de fase se prefiere una sal de amonio cuaternario, un éter corona, un polietilenglicol o una sal de fosfonio. Más preferentemente, la reacción se realiza usando diisopropilamida de litio en tetrahydrofurano a una temperatura dentro del intervalo de -100° C y 60° C. La conversión de un compuesto de fórmula (F) en un compuesto de fórmula (I) se puede considerar como ejemplo de condensación de Darzens (véase, por ejemplo, W. N. Wassef, M. M. El-Barky, *Journal of Chemical Research*, Sinopsis (1990), (12), 402-3; J. Li, X. Liu, X. Li, *Youji Huaxue* (2007), 27(11), 1428-1431; Y. Tong, Y. Cheng, X. Guo, S. Wu, *Hecheng Huaxue* (2007), 15(1), 102-104; C. Parmenon, J. Guillard, D. Caignard, N. Hennuyer, B. Staels, V. Audinot-Bouchez, J. Boutin, C. Dacquet, A. Ktorza, M. Viaud-Massuard, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2008), 18(5), 1617-1622; H. Xiao, X. Han, J. Xiong, *Faming Zhuanli*

000020

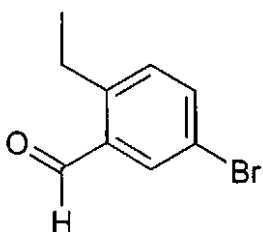
Shenqing Gongkai Shuomingshu (2007), p11; J. M. Concellon, E. Bardales, R. Llavana, *Journal of Organic Chemistry* (2003), 68(4), 1585-1588), pero todavía no se conoce dicha transformación para los compuestos de tipo (F).

Los compuestos de fórmula (F), en donde Y es O, son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, H. Richet, R. Dulou, R., G. Dupont, *Bulletin de la Societe Chimique de France* (1947), 693-9; H. Richet, *Ann. Chim. [12]* (1948), 3 317-54; I. K. Korobitsyna, Yu. K. Yur'ev, Yu. A. Cheburkov, E. M. Lukina, *Russian Journal of General Chemistry* (1955), 25, 734-8; I. K. Korobitsyna, Yu. K. Yur'ev, Yu. A. Cheburkov, E. M. Lukina, *Russian Journal of General Chemistry* (1955), 25, 690-702; F. Leonard, A. Wajngurt, H. Horn, *Journal of Organic Chemistry* (1956), 21, 1400-4; I. K. Korobitsyna, I. G. Zhukova, V. A. Kuvshinova, N. N. Gaidamovich, Yu. K. Yur'ev, *Doklady Akademii Nauk SSSR* (1957), 114, 327-30; I. K. Korobitsyna, I. G. Zhukova, I. G. Yu. K. Yur'ev, *Russian Journal of General Chemistry* (1959), 29, 2190-6; I. K. Korobitsyna, L. L. Rodina, L. M. Stashkova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (1966), (6), 843-7; G. Hoehne, F. Marschner, K. Praefcke, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* (1975), 108(2), 673-82; H. Saimoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1983), 56(10), 3078-87; A. M. Zvonok, N. M. Kuz'menok, I. G. Tishchenko, L. S. Stanishevskii, *Russian Journal of General Chemistry* (1985), 21(6), 1330-4) o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (C) en condiciones conocidas. Los compuestos de fórmula (F), en donde Y es S, SO y SO₂, son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, M. Polievka, L. Uhlar, V. Patek, *Petrochemia* (1973), 13(5-6), 156-60; N. N. Novitskaya, B. V. Flekhter, G. M. Prokhorov, A. S. Lukmanova, G. A. Tolstikov, G. V. Leplyanin, S. A. Lange, M. V. Strashnov, SU 468920 A1; P. H. McCabe, W. Routledge, *Tetrahedron Letters* (1976), (1), 85-6; T. S. Chou, C. Y. Tsai, *Tetrahedron Letters* (1992), 33(29), 4201-4), o pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (C) en condiciones conocidas. Los compuestos de fórmula (F), en donde Y es C=O, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (C) en condiciones de halogenación similares. Los ejemplos que se muestran a continuación ilustran la invención sin limitarla de modo alguno.

000021

Ejemplos de preparación:Ejemplo P1: Preparación de 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

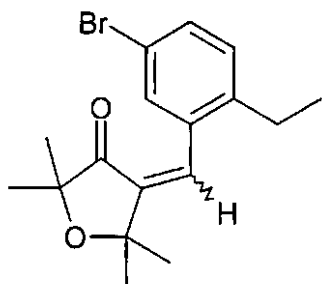
Paso 1: Preparación de 5-Bromo-2-etilbenzaldehído



A una solución de 4-bromo-1-etil-2-yodobenceno (31,8 g, 103 mmol) (descrita en el documento WO 2008/071405) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) a -20° C se agrega, gota a gota durante 10 minutos, cloruro de isopropilmagnesio (solución en tetrahidrofurano de 55 ml, 110 mmol, 2 M). Una vez finalizada esta incorporación, se agita la mezcla de la reacción a -20° C durante 3 horas, y luego se agrega gota a gota *N,N*-dimetilformamida anhidro (16,0 ml; 200 mmol). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 2,5 h, y luego se la deja reposar durante la noche. Se agrega ácido clorhídrico 2 M (90 ml) y el producto crudo se extrae en diclorometano. Los productos orgánicos se combinan, se secan en sulfato de magnesio y luego se los filtra. El producto filtrado se evapora bajo presión reducida hasta obtener 5-bromo-2-etilbenzaldehído (21,20 g) como un líquido anaranjado.

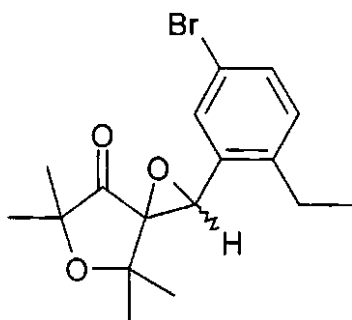
Paso 2: Preparación de 4-(5-Bromo-2-etilbenciliden)-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

000022



A una solución helada de dihidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furanona (13,4 g, 94,34 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (32 ml) se agrega metóxido de sodio de una vez (5,6 g, 103,8 mmol), y la mezcla de la reacción se agita a esta temperatura durante 5 minutos. Posteriormente, a la suspensión resultante se le agrega una solución de 5-bromo-2-etilbenzaldehído (20 g, 94,34 mmol) en 1,2-dimetoxietano (32 ml) gota a gota durante 10 minutos. Luego, se agita la solución a 0° C durante 1 hora, a continuación se la diluye con éter dietílico y se la lava dos veces con ácido clorhídrico 2 M. Las fracciones orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio, se filtran y el producto filtrado se evapora al vacío para obtener 4-(5-bromo-2-etilbenciliden)-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (30,2 g) como un líquido amarillo.

Paso 3: Preparación de 2-(5-Bromo-2-etilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



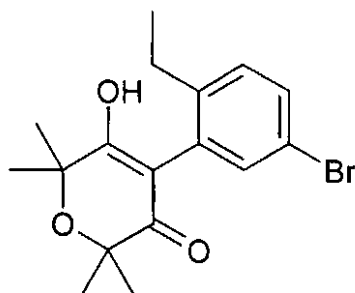
A una solución de 4-(5-bromo-2-etilbenciliden)-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (32,07 g, 95,15 mmol) en metanol (1570 ml) a 35° C se agrega 50% de peróxido de hidrógeno acuoso (8,10 ml; 142,73 mmol), seguido inmediatamente de una solución de hidróxido de litio acuoso 2 M (9,51 ml; 19,03 mmol). Esta mezcla de reacción se agita a 35° C durante exactamente 1 hora, luego se la detiene con metabisulfito sódico saturado (340 ml) y agua

000023

destilada (340 ml). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 15 minutos, los solventes se concentran al vacío (hasta 500 ml aproximadamente) y en dicho período el producto precipita como un sólido amarillo. A esta suspensión se incorpora agua destilada (500 ml), y se aísla el producto mediante filtración. Después de un lavado adicional con agua destilada, el sólido se seca al vacío durante la noche para obtener 2-(5-bromo-2-etilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (29,30 g) como un sólido amarillo, el cual se usa sin purificar en el paso siguiente.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,47-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,62-2,60 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

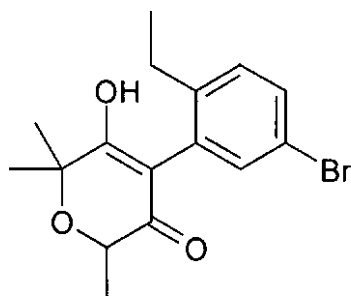


A una solución helada de ácido sulfúrico concentrado (2 ml) se agrega una segunda solución de 2-(5-bromo-2-etilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (0,995 g, 2,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) gota a gota durante 5 minutos. Esta mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 1 hora a 0° C, y luego se la vierte en agua helada (15 ml). Esta mezcla acuosa se concentra posteriormente al vacío a fin de eliminar los productos orgánicos volátiles y se genera de este modo un producto sólido suelto, no aglomerado. El sólido se filtra, se seca al vacío y luego se lava con hexanos para obtener 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (0,81 g) como un sólido color crema.

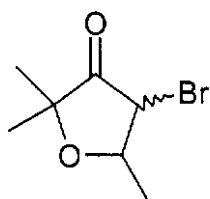
¹H RMN (CDCl₃): δ 7,48 (1H, dd), 7,23-7,21 (2H, m), 5,60 (1H, s), 2,45-2,33 (2H, m), 1,60 (6H, d), 1,48 (6H, d), 1,10 (3H, t).

Ejemplo P2: Preparación de 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6-trimetilpiran-3,5-diona

000024



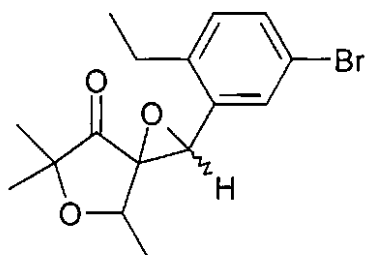
Paso 1: Preparación de 4-Bromo-2,2,5-trimetildihidrofuran-3-ona



A una solución del éster 4-bromo-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrofuran-3-ilo del ácido acético (19,14 g, 0,11 mol) (descrita en T.Hiyama *et al.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 56, 3078-3087 (1983)) en cloroformo anhidro (75 ml) a -20°C se agrega una solución de bromo (18,00 g; 0,11 mol) en cloroformo anhidro (200 ml) gota a gota durante 45 minutos. Después de agitarla a esta temperatura durante 30 minutos, se dejó que la mezcla de la reacción alcanzara temperatura ambiente y luego se la agitó nuevamente por 1 hora. Después de diluirla con cloroformo (250 ml), la fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso diluido y luego con salmuera; a continuación se separan las fases. Se retiran los solventes orgánicos a presión reducida hasta obtener 4-bromo-2,2,5-trimetildihidrofuran-3-ona (23,50 g) como un aceite de color naranja oscuro. El material se usa sin purificación en el siguiente paso.

Paso 2: Preparación de 2-(5-Bromo-2-etilfenil)-4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

000025

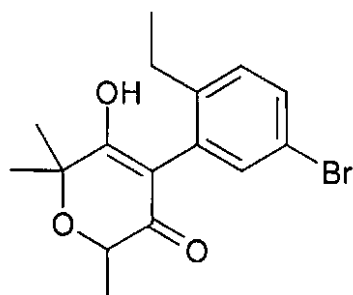


A una solución de diisopropilamida de litio (0,12 mol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a -70°C se agrega una segunda solución de 4-bromo-2,2,5-trimetil-4,5-dihidro-3(2H)-furanona (23,5 g; 0,11 mol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), a la velocidad necesaria para mantener la temperatura interna por debajo de los -65°C . Una vez finalizada la incorporación, se agita la mezcla de la reacción a -70°C durante otros 20 minutos y luego se agrega 2-etil-5-bromobenzaldehído (23,9 g; 0,11 mol) como una solución en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de agitar la solución una vez más a -70°C durante 20 minutos, se deja que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y se la agita nuevamente durante 30 minutos más. Posteriormente, se detiene la reacción vertiendo la mezcla en hielo/agua (acidificado a un pH 3 con ácido clorhídrico 2 M) (500 ml) y se la extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con agua y salmuera, y luego se secan en sulfato de magnesio. La suspensión se filtra, y el producto filtrado se concentra al vacío hasta obtener una mezcla de 2-(5-bromo-2-etilfenil)-4,6,6-trimetil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona y 2-etil-5-bromobenzaldehído (40,50 g) en una proporción aproximada de 3:1. El material se usa sin purificación en el siguiente paso.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,47 (q, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,60 (q, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (t, 3H), 0,70 (d, 3H).

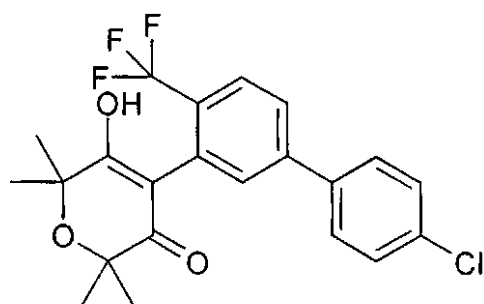
Paso 3: Preparación de 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6-trimetilpiran-3,5-diona

000026

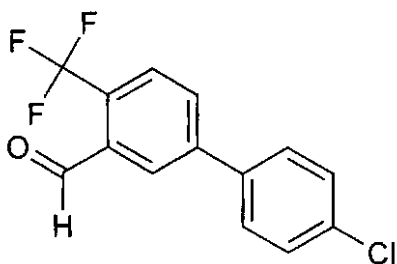


A una solución helada de ácido sulfúrico concentrado (50 ml) se agrega una solución de 2-(5-bromo-2-etilfenil)-4,6,6-trimetil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona crudo (40 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml) durante 20 minutos. Después de agitarla nuevamente a 0° C durante 1 hora, se vierte cuidadosamente la mezcla de la reacción en hielo (500 g) y se separan las dos fases. La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (2 x 100 ml), luego se combinan todas las fracciones orgánicas, se las lava con agua y se las concentra a presión reducida. El producto crudo se vuelve a disolver en acetato de etilo (500 ml), se lo extrae en carbonato de potasio acuoso 0,5 M y se lo lava dos veces con acetato de etilo adicional. A continuación, se acidifica cuidadosamente la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado, y se extrae el producto con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se lavan en sulfato de magnesio y se filtran; finalmente el producto filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se vuelve a purificar mediante cromatografía en columna flash para obtener 4-(5-bromo-2-etilfenil)-2,2,6-trimetilpiran-3,5-diona (14,10 g) como espuma blanca.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,08 (m, 3H), 1,38-1,62 (m, 9H), 2,25 (m, 2H), 4,38 y 4,71 (m, 1H), 5,72 y 5,83 (2 x br. s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 1H).

Ejemplo P3: 4-(4'-Cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

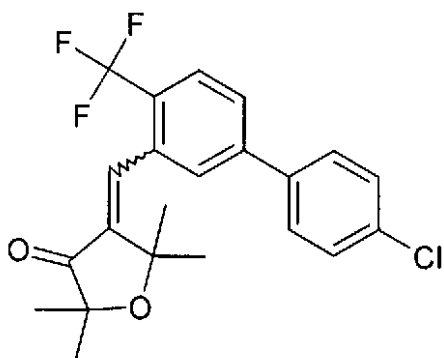
Paso 1: Preparación de 4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-carbaldehído



A una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilbenzaldehído (1,0 g; 4,79 mmol), ácido borónico 4-clorofenil (1,12 g; 7,19 mmol), fosfato de potasio (2,03 g, 9,59 mmol), dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-fosfano (0,079 g; 0,19 mmol) y acetato de paladio (0,022 g, 0,096 mmol) se agrega tolueno desgasificado (9 ml) y luego la mezcla se vuelve a purgar con nitrógeno. A continuación, se sella la suspensión y se la agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se la calienta a 160° C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Después de enfriarse, se fracciona la mezcla de la reacción entre ácido clorhídrico 2 M y diclorometano, y después se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinan y luego se evaporan a presión reducida para alcanzar un producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna flash (hexano al 100% a acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente) para obtener 4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-carbaldehído (1,78 g) en forma de goma anaranjada. Este material se usa directamente en el siguiente paso.

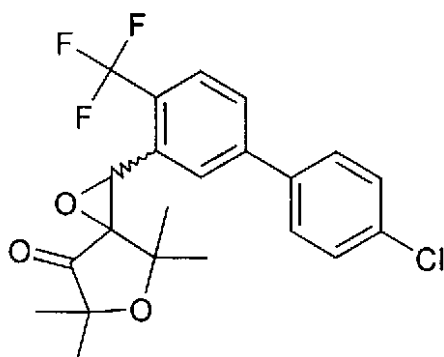
Paso 2: Preparación de 4-[1-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

000028



A una solución helada de 2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (0,887 g, 6,25 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se agrega metóxido de sodio de una vez (0,405 g; 7,50 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 0° C durante 30 minutos, y luego se prosigue a la incorporación, gota a gota, de 4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-carbaldehído (1,779 g; 6,25 mmol) como una solución en 1,2-dimetoxietano (10 ml). La mezcla de la reacción se agita a 0° C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora más, después de lo cual se la fracciona entre ácido clorhídrico 1 M y diclorometano. La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano; luego se combinan todos los productos orgánicos y se evaporan hasta obtener 4-[1-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (2,50 g) como una goma amarilla. Este material se usa directamente en el siguiente paso.

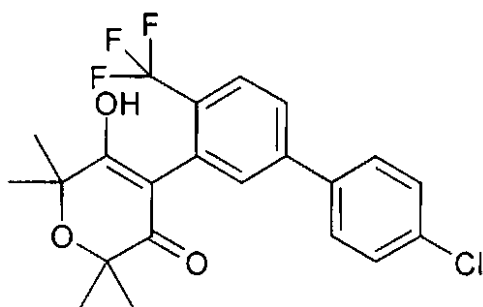
Paso 3: Preparación de 2-(4'-Cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



. 000029

A una solución de 4-[1-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)metiden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (2,50 g, 6,12 mmol) en metanol (75 ml) a 35° C se agrega una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (0,70 ml; 12,2 mmol), seguida inmediatamente por una solución de hidróxido de litio acuoso 2 M (0,76 ml; 1,52 mmol). La mezcla se agita a 35° C durante 45 minutos y luego se la deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, finalmente se la detiene con una solución saturada de metabisulfato de sodio. Se extrae el producto crudo dos veces con éter dietílico y, a continuación, se combinan los productos orgánicos y se los seca en sulfato de magnesio. Después de la filtración, el producto filtrado se concentra al vacío hasta obtener 2-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (2,59 g) como una goma amarilla. Este material se usa directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Preparación de 4-(4'-Cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



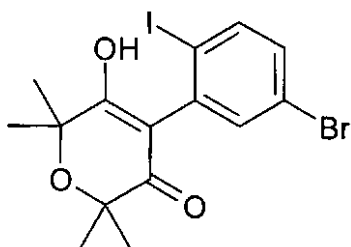
A una solución helada de 2-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona cruda (2,59 g; 6,12 mmol) en dicloroetano (25 ml) se agrega ácido sulfúrico concentrado (5 ml), seguido de agitación a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vierte en hielo, se la extrae dos veces con diclorometano y luego los productos orgánicos combinados se evaporan a presión reducida hasta obtener una goma amarronada. Sigue la purificación mediante cromatografía en columna flash (isohexano a acetato de etilo al 30% en isohexano como eluyente) y luego la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa y se obtiene 4-(4'-cloro-4-trifluorometilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (0,370 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃): δ7,85 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,39 (s, 1H); 1,60

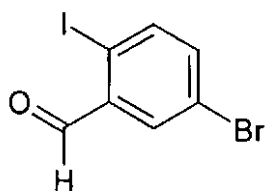
000030

(app. d, 6H); 1,48 (s, 6H)

Ejemplo P4: Preparación de 4-(5-Bromo-2-yodofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



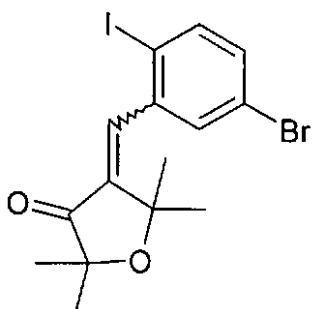
Paso 1: Preparación de 5-Bromo-2-yodobenzaldehído



A una solución de 5-bromo-2-yodobenzonitrilo (5,00 g; 16,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) a -80°C se agrega hidruro de diisobutilaluminio (solución en tolueno 16,0 ml; 16,0 mmol; 1 M) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se agita a -80°C durante 1 hora y luego se la mezcla hasta que alcanza la temperatura ambiente; finalmente se la agita durante la noche. A continuación se agrega, gota a gota, más hidruro de diisobutilaluminio (solución en tolueno 16,0 ml; 16,0 mmol; solución 1 M) a temperatura ambiente, y se vuelve a agitar la mezcla de la reacción durante una hora. Después de detener cuidadosamente la reacción con ácido clorhídrico 2 M (enfriado en cubeta con hielo), el producto crudo se extrae dos veces con acetato de etilo; luego todos los productos orgánicos se combinan y se secan en sulfato de magnesio y finalmente se los filtra. El producto filtrado se evapora a presión reducida. Luego se lo purifica mediante cromatografía en columna flash (isohexano a acetato de etilo al 10% en isohexano como eluyente) hasta obtener 5-bromo-2-yodobenzaldehído (0,85 g).

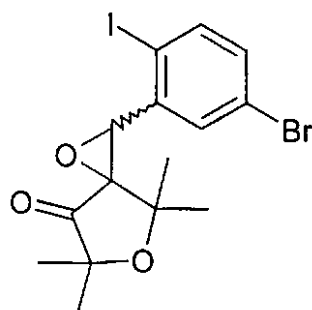
000031

Paso 2: Preparación de 4-[1-(5-Bromo-2-yodofenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona



A una solución helada de 2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (0,388 g; 2,73 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5 ml) se agrega metóxido de sodio (0,177 g; 3,27 mmol) de una vez. La mezcla de la reacción se agita a esta temperatura durante 5, seguido de la incorporación, gota a gota, de 5-bromo-2-yodobenzaldehído (0,850 g; 2,73 mmol) como una solución en 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla de la reacción se vuelve a agitar a 0° C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente por 1 hora. Después del fraccionamiento entre ácido clorhídrico 1 M y diclorometano, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con más diclorometano. Todos los productos orgánicos se combinan y luego se concentran al vacío para obtener 4-[1-(5-bromo-2-yodofenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (1,18 g) como una goma amarilla.

Paso 3: Preparación de 2-(5-Bromo-2-yodofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

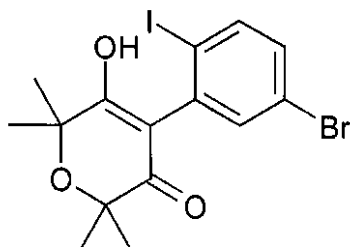


A una solución de 4-(5-bromo-2-yodofenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

000032

(1,18 g; 2,73 mmol) en metanol (50 ml) a 35° C se agrega una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (0,31 ml; 5,46 mmol), seguido inmediatamente de hidróxido de litio acuoso 2 M (0,34 ml; 0,68 mmol). Esta mezcla se agita a 35 °C durante 3 horas, luego se detiene la reacción con metabisulfito de sodio acuoso saturado y se la extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa nuevamente con diclorometano. Todos los productos orgánicos se combinan y luego se evaporan a presión reducida para obtener 2-(5-bromo-2-yodofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona en forma de un aceite que se usa directamente en el paso siguiente.

Paso 4: Preparación de 4-(5-Bromo-2-yodofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

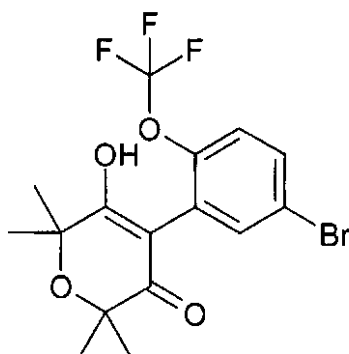


Al 2-(5-bromo-2-yodofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona crudo (del paso 3) se agrega ácido sulfúrico concentrado helado, y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la dilución con agua destilada, se extrae el producto dos veces con diclorometano, y luego los productos orgánicos combinados se evaporan a presión reducida. Mediante la purificación de cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 20% en isohexano a acetato de etilo como eluyente) se obtiene 4-(5-bromo-2-yodofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (0,225 g) como un sólido de color beige.

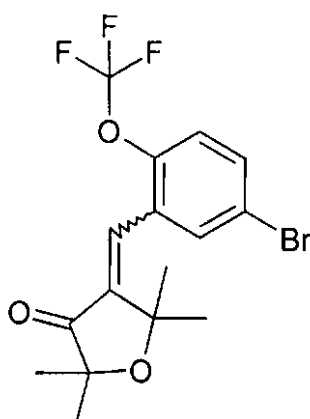
¹H RMN (CDCl₃): δ7,80 (d, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 1,66 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 1,48 (s, 3H).

Ejemplo P5: Preparación de 4-(5-Bromo-2-trifluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

000033

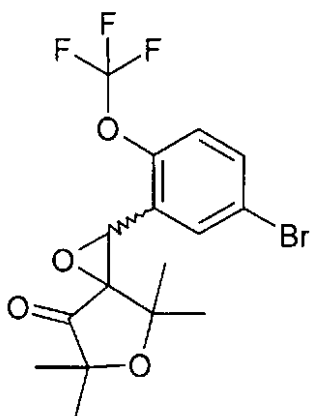


Paso 1: Preparación de 4-[1-(5-Bromo-2-trifluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona



A una solución helada de 2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (2,84 g; 20,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (6 ml) se agrega metóxido de sodio (1,19 g; 22,04 mmol) de una vez. Después de agitar a esta temperatura durante 5 minutos, se agrega una solución de 5-bromo-2-trifluorometoxibenzaldehído (4,84 g; 18,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) gota a gota durante 10 minutos y luego se agita a 0° C durante 1 hora más. Después de dejar que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente, se la diluye con éter y luego se la lava dos veces con ácido clorhídrico 2 M. Las fracciones orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio, se filtran, y el producto filtrado se evapora al vacío para obtener 4-[1-(5-bromo-2-trifluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (7,06 g) en forma de un líquido anaranjado.

Paso 2: Preparación de 2-(5-Bromo-2-trifluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

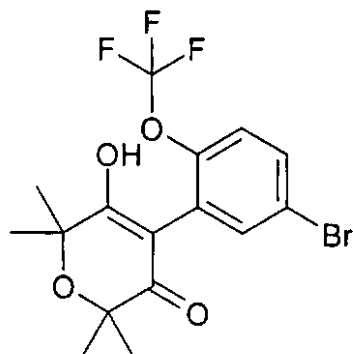


A una solución de 4-[1-(5-bromo-2-trifluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (7,06 g; 18,00 mmol) en metanol (300 ml) a 35° C se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (1,80 ml; 27,00 mmol), seguido inmediatamente de hidróxido de litio acuoso 2 M (1,80 ml; 3,60 mmol). Después de agitar la mezcla de la reacción a esta temperatura durante 1 hora, se la deja enfriar, y luego se detiene la reacción con una solución de metabisulfito de sodio al 10% (prueba negativa de indicador de almidón KI). Se extrae la mezcla de la reacción tres veces con éter dietílico, luego la fase orgánica se lava nuevamente dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y posteriormente con salmuera. Todos los productos orgánicos se combinan, se secan en sulfato de magnesio y se filtran, y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 2-(5-bromo-2-trifluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (6,34 g; 86%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,84 (s, 0,4H, isómero A); 7,56 (s, 0,6H, isómero B); 7,52 (d, 0,6H, isómero B); 7,48 (d, 0,4H, isómero A); 7,15 (d, 0,6H, isómero B); 7,07 (d, 0,4H, isómero A); 4,46 (m, 1H, isómeros A y B); 1,47 (s, 1,2H, isómero A); 1,39-1,28 (m, 7,8H, isómeros A y B); 1,12 (s, 1,2H, isómero A); 0,83 (s, 1,8H, isómero B)

Paso 3: Preparación de 4-(5-Bromo-2-trifluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

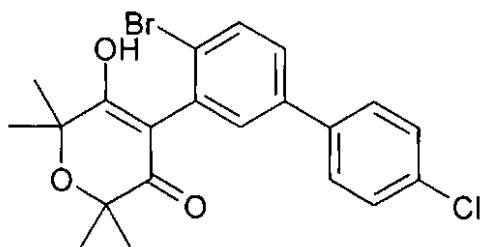
000035



A una solución helada de ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se agrega una segunda solución de 2-(5-bromo-2-trifluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (6,34 g; 15,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla bifásica se agita fuertemente durante 2 horas a 0° C, luego se la vierte en agua helada, y se la lava con una pequeña cantidad de 1,2-dicloroetano/agua adicional. Esta mezcla se concentra posteriormente al vacío a fin de eliminar los solventes orgánicos, hasta obtener un producto sólido suelto, no aglomerado. El producto sólido se filtra, se lo lava con agua y luego isohexano, y a continuación se lo seca al vacío durante la noche. A continuación, el producto sólido se vuelve a disolver en acetato de etilo, se lo seca en sulfato de magnesio, se lo filtra y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 4-(5-bromo-2-trifluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (4,17 g; 68%).

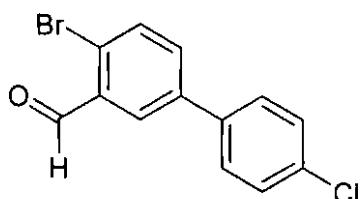
^1H RMN (CDCl_3): δ 7,57 (dd, 1H); 7,24 (d, 2H); 1,52 (br.s, 12H).

Ejemplo P6: Preparación de 4-(4-Bromo-4'-clorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



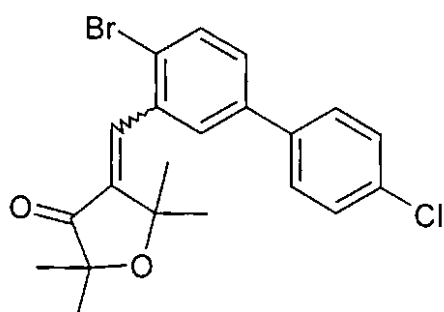
Paso 1: Preparación de 4-Bromo-4'-cloro-bifenil-3-carbaldehído

000036



A una solución de 4-bromo-4'-cloro-3-yodobifenil (4,80 g; 0,012 mol) (descrita en el documento WO 2008/071405) en tetrahidrofurano/éter dietílico anhidro (120 ml; proporción 1:1) a -75°C se agrega bromuro de magnesio isopropílico (18,96 ml; solución al 15% en tetrahidrofurano) gota a gota, a fin de mantener una temperatura interna inferior a -70°C . Una vez finalizada la incorporación, se agita la mezcla de la reacción a -75°C durante 2 horas y luego se deja que la mezcla alcance los -45°C . A continuación se agrega *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,71 g; 0,0184 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de los -40°C , y posteriormente se la deja aclimatar hasta que alcance la temperatura ambiente. Se detiene la reacción con ácido clorhídrico 2 M (60 ml). Luego, se diluye la mezcla de la reacción con éter dietílico, se separan las dos fases y la fase acuosa se extrae con éter dietílico adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, y luego se secan en sulfato de magnesio, se filtran, y el producto filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 2% en hexano como eluyente) para obtener 4-bromo-4'-cloro-bifenil-3-carbaldehído (2,7 g; 75%) como un sólido blanco.

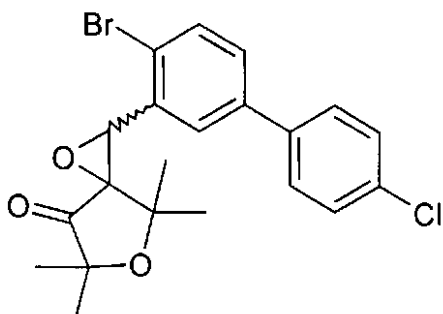
Paso 2: Preparación de 4-[1-(4-Bromo-4'-clorobifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona



000037

A una solución helada de dihidro-2,2,5,5-tetrametilfuran-3-ona (1,37 g; 9,68 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (10 ml) se agrega metóxido de sodio (0,575 g; 10,60 mmol) de una vez, y la mezcla de la reacción se agita a esta temperatura durante 10 minutos. A esta suspensión se agrega una segunda solución de 4-bromo-4'-cloro-bifenil-3-carbaldehído (2,60 g; 8,80 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) gota a gota. Una vez finalizada la incorporación, se agita la mezcla de la reacción a 0° C durante 1 hora más, y luego se detiene la reacción con ácido clorhídrico 2 M (50 ml). Después de agitar durante 1 hora más, se diluye la solución con éter dietílico, se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico. Los productos orgánicos combinados se vuelven a lavar con salmuera, luego se secan en sulfato de magnesio, se filtran, y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 4-[1-(4-bromo-4'-clorobifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (3,40 g; 92%) como una goma amarilla.

Paso 3: Preparación de 2-(4-Bromo-4'-clorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

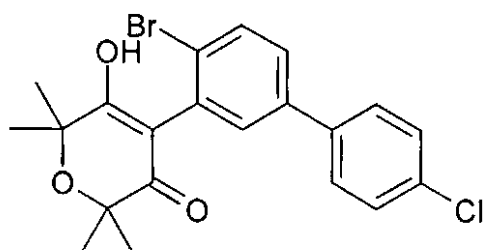


A una solución de 4-[1-(4-bromo-4-clorobifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (3,40 g; 9,03 mmol) en metanol (140 ml) a 35° C se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (1,04 ml; 15,60 mmol), seguido inmediatamente de hidróxido de litio acuoso 2 M (1,15 ml; 2,30 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante otros 45 minutos a 35° C, luego se la deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se detiene la reacción con metabisulfito de sodio saturado. Después de extraer el producto tres veces con en éter dietílico, se separa la fase orgánica, se lava con más agua y se la seca en sulfato de magnesio. Después de la filtración, el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 2-(4-bromo-4'-clorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (3,0g) como un sólido amarillo. Este material tuvo la pureza suficiente como para ser usado directamente

. 000038

en el próximo paso.

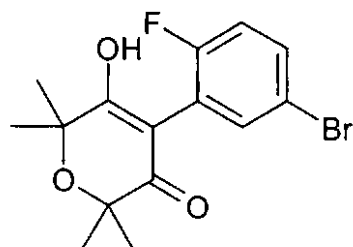
Paso 4: Preparación de 4-(4-Bromo-4'-clorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



A una solución helada de 2-(4-bromo-4'-clorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (3,00 g; 6,90 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se agrega ácido sulfúrico concentrado (6,5 ml) a la velocidad necesaria para mantener la temperatura interna por debajo de los 5° C. Después de finalizada la incorporación, se agita la mezcla de la reacción durante otros 20 minutos, después de lo cual se agrega agua destilada (25 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla de la reacción se mantiene a 5-10° C durante 5 minutos y luego se la concentra al vacío para eliminar los solventes orgánicos. Se filtra la fase acuosa y el producto sólido resultante se tritura con hexano para obtener 4-(4-bromo-4'-clorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (2,56 g; 85%).

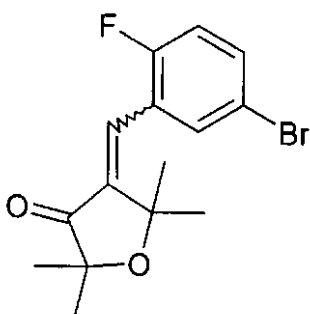
RMN (CDCl₃): δ7,75 (d, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,40 (s, 2H); 7,36 (s, 1H); 5,56 (br.s, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,47 (s, 3H).

Ejemplo P7: Preparación de 4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



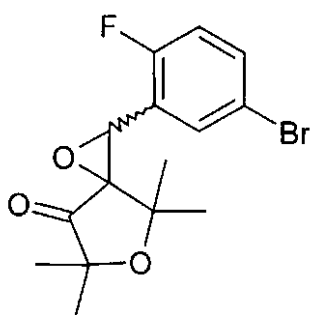
Paso 1: Preparación de 4-[1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

. 000039



A una solución helada de dihidro-2,2,5,5-tetrametilfuran-3-ona (4,56 g; 32,10 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (25 ml) se agrega metóxido de sodio (1,91 g; 35,10 mmol) de una vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agrega una segunda solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (5,93 g; 29,10 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (45 ml) gota a gota durante 10 minutos y luego se agita a 0° C durante otros 45 minutos. Se detiene la reacción de la mezcla con ácido clorhídrico 2 M (50 ml), luego se la diluye con éter dietílico y se separan las dos fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico y, a continuación, se combinan los productos orgánicos, se los lava con salmuera y se los seca en sulfato de magnesio. Después de la filtración, el producto filtrado se concentra al vacío hasta obtener 4-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (9,30 g; 96%) como una goma amarilla.

Paso 2: Preparación de 2-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

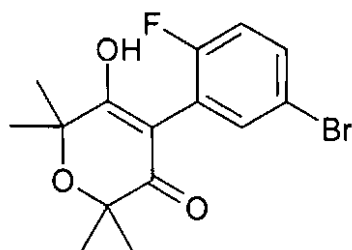


A una solución de 4-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (9,30 g; 29,00 mmol) en metanol (280 ml) a 35 °C se agrega una solución de peróxido de

. 000040

hidrógeno acuoso al 50% (3,36 ml; 50,40 mmol), seguido inmediatamente de una solución de hidróxido de litio acuoso 2 M (3,68 ml; 7,36 mmol). Continúa el proceso de agitación a esta temperatura durante 1 hora; luego se deja que la mezcla de la reacción se enfríe hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se detiene la reacción con metabisulfito de sodio saturado (100 ml) y se la extrae tres veces con éter. Los productos orgánicos se combinan, se secan en sulfato de magnesio, posteriormente se filtran, y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (6,60g; 68%) como una goma amarilla.

Paso 3: Preparación de 4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

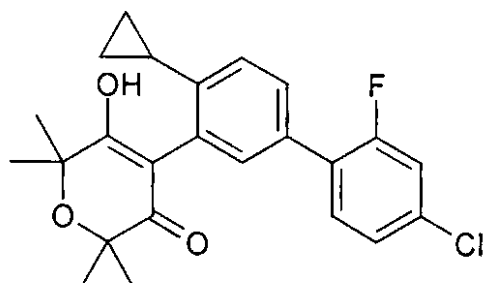


A una solución de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (6,60 g; 19,30 mmol) en diclorometano (8 ml) se agrega una segunda solución helada de ácido sulfúrico concentrado (13,8 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de los 5 °C. Luego se agita la mezcla de la reacción durante unos 30 minutos adicionales y se detiene la reacción con agua destilada (50 ml). Después de agitarla durante otros 10 minutos, se retiran los productos orgánicos al vacío y el precipitado resultante se filtra, y luego se tritura con agua. Después del lavado con hexanos, el producto sólido se seca para obtener 4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (4,30 g; 65%).

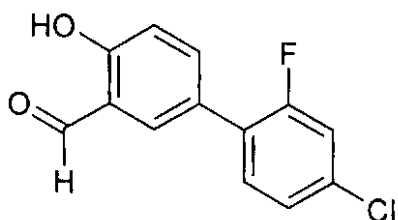
¹H RMN (CDCl₃): δ7,5 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 5,69 (br. s, 1H); 1,56 (d, 6H); 1,52 (d, 6H).

Ejemplo P8: Preparación de 4-(4'-Cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

000041



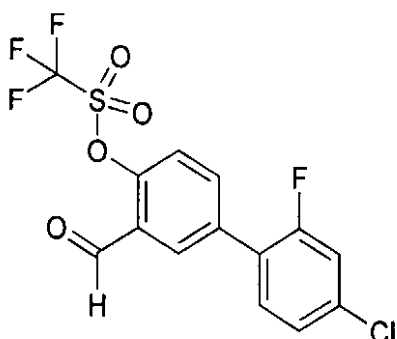
Paso 1: Preparación de 4'-cloro-2'-fluoro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído



A una mezcla de 5-bromosalicinaldehído (30,0 g; 0,15 mol), ácido 2-fluoro-4-clorofenilborónico (30,0 g; 0,17 mol) y carbonato de sodio (24,0 g; 0,23 mol) se agrega 1,2-dimetoxietano (225 ml) y agua destilada (75 ml), y se agita la suspensión en una atmósfera de nitrógeno. Luego, a esta mezcla se agrega [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)cloruro (4,5 g; 7,5 mmol), seguido de un calentamiento a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente y de realizar la dilución con agua destilada (500 ml) y diclorometano (500 ml), se separan las dos fases y se vuelve a extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (800 ml), y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto filtrado se concentra al vacío. Posteriormente, se purifica el material crudo mediante purificación en columna flash (acetato de etilo al 5-10% en isohexano como eluyente) para obtener 4'-cloro-2'-fluoro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído (33,61 g; 89%) como un sólido amarillo pálido.

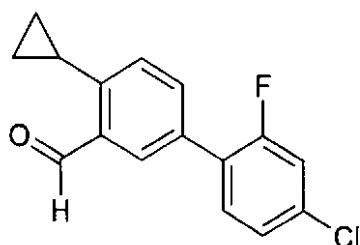
Paso 2: Preparación de éster 4'-cloro-2'-fluoro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanesulfónico

000042



A una mezcla helada de 4'-cloro-2'-fluoro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído (33,60 g; 0,13 mol) y piridina (31,0 ml; 0,36 mol) en diclorometano anhidro (700 ml) se agrega anhídrido triflico (27,0 ml; 0,16 mmol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. Luego se deja que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y posteriormente se agita durante la noche. Después de realizar la dilución con agua destilada (500 ml) y diclorometano (500 ml), se separan las dos capas y se vuelve a extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (800 ml), y luego se secan en sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) hasta obtener un éster 4'-cloro-2'-fluoro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanosulfónico como un aceite amarillo.

Paso 3: Preparación de 4'-Cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-carbaldehído

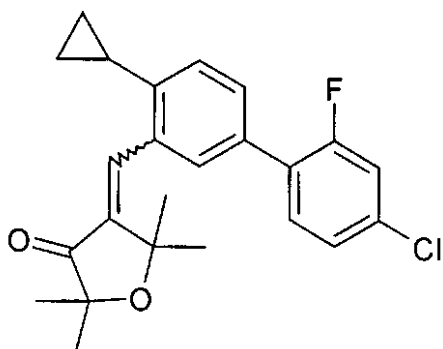


A una mezcla de éster 4'-cloro-2'-fluoro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanosulfónico (30,0 g; 0,078 mol), ácido borónico ciclopropilo (8,80 g; 0,10 mol), fosfato de potasio (58,40 g; 0,28 mol) y bromuro de sodio (8,0 g; 0,078 mol) se agrega tolueno (300 ml) y luego agua destilada (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Luego, a esta mezcla se agrega tetraquis(trifenilfosfina) paladio (9,60 g; 8,40 mmol) de una vez, y luego se calienta la mezcla a 100 °C durante la noche. Una vez que alcanza la temperatura ambiente la mezcla se

000043

diluye con agua destilada (500 ml) y acetato de etilo (500 ml), se separan las dos fases y se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con agua destilada (1L) y salmuera (1 L), y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice, luego otra vez mediante cromatografía en columna flash en alúmina básica (acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para obtener 4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-carbaldehído (7,6 g; 36%).

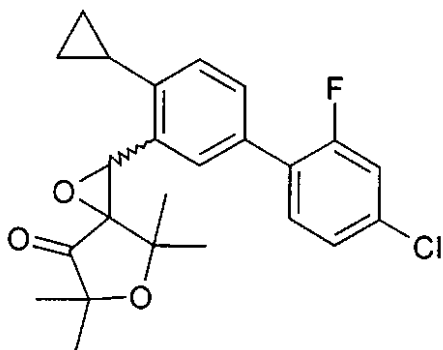
Paso 4: 4-[1-(4'-Cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona



A una solución helada de dihidro-2,2,5,5-tetrametilfuran-3-ona (8,40 g; 0,059 mol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (75 ml) se agrega metóxido de sodio (3,60 g; 0,066 mol) de una vez, y la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Luego una solución de 4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-carbaldehído (14,80 g; 0,054 mmol) se agrega gota a gota durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. A continuación se agita la mezcla de la reacción a esta temperatura durante 1 hora y se la deja que alcance la temperatura ambiente antes de diluirla con éter dietílico y agua destilada. Se separan las dos fases y la fase acuosa se extrae nuevamente dos veces con éter dietílico. Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión y el producto filtrado se concentra al vacío hasta obtener 4-[1-(4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (19,80 g) de pureza suficiente como para usar directamente en el paso siguiente.

000044

Paso 5: 2-(4'-Cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



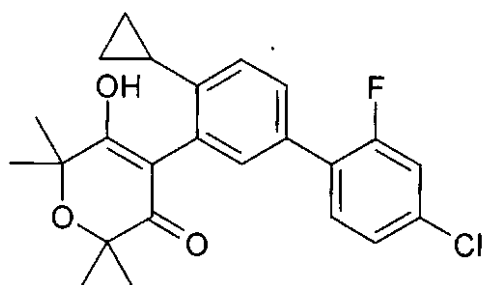
A una solución de 4-[1-(4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (19,80 g; 0,050 mol) en metanol (830 ml) a 35 se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (5,00 ml; 0,075 mmol), seguido inmediatamente por una solución de hidróxido de litio 2 M (5,00 ml; 0,01 mol). La mezcla se agita a esta temperatura por otras 2 horas y luego se la deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. A continuación se detiene la reacción de la mezcla con metabisulfito de sodio al 10% (prueba negativa de indicador de almidón KI) y luego se la diluye con éter dietílico. Se elimina la mayor parte del metanol al vacío y la mezcla cruda se fracciona entre agua destilada y éter dietílico. Se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico y, a continuación, se combinan los productos orgánicos, se los lava dos veces con bicarbonato de sodio saturado y luego con salmuera. Después de la anhidridación en sulfato de magnesio, se filtra la suspensión y se concentra el producto filtrado al vacío para obtener 2-(4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (18,2 g) como una espuma anaranjada. Este material tiene la pureza suficiente como para ser usado directamente en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,48 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,24-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,76 (s, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,42-1,26 (m, 9H); 1,11-0,96 (m, 2H); 0,88-0,79 (m, 4H); 0,78-0,71(m, 1H).

Paso 6: Preparación de 4-(4'-Cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-

.. 000045

3,5-diona

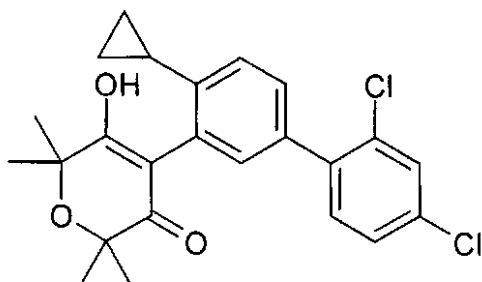


A una mezcla de 2-(4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (18,20 g; 0,044 mol) y triflato de iterbio (2,40 g; 4,40 mmol) se agrega una solución de perclorato de litio 5 M (preparado a partir de 46 ml de éter dietílico y 24,40 g de perclorato de litio). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días, luego se la diluye con éter dietílico (85 ml) y se agrega más triflato de iterbio (7,80 g; 0,014 mol). Después del proceso de agitación a temperatura ambiente durante 3 días se agrega más triflato de iterbio (13,63 g; 0,025 mol) y se agita la mezcla de la reacción durante 11 días. Finalmente, se agrega perclorato de litio adicional (24,40 g; 0,23 mol) de una vez y se calienta la mezcla a 27° C (temperatura interna) durante 1 día. Se fracciona la mezcla de la reacción entre éter dietílico y agua destilada, las dos fases se separan y luego se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico. Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto filtrado se concentra al vacío. Se purifica el material crudo mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente) hasta obtener un aceite que se tritura en hexanos para obtener 4-(4'-cloro-4-ciclopropil-2'-fluorobifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (4,78 g) como un sólido blanco.

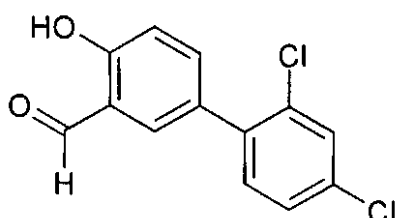
¹H RMN (CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,21-7,12 (m, 3H); 5,68 (s, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,62 (s, 6H); 1,49 (s, 6H); 0,92-0,82 (m, 2H); 0,81-0,75 (m, 1H); 0,61-0,53 (m, 1H)

Ejemplo P9: Preparación de 4-(2',4'-Dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

000046



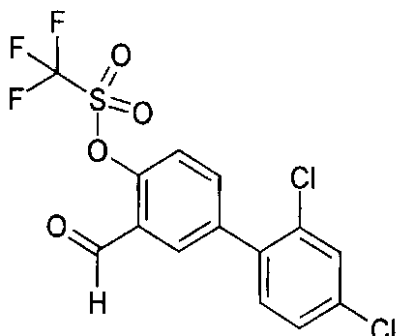
Paso 1: Preparación de 2',4'-Dicloro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído



A una mezcla de 5-bromosalicinaldehído (30,0 g; 0,15 mol), ácido 2,4-diclorofenilborónico (32,0g; 0,17 mol) y carbonato de sodio (24,0 g; 0,23 mol) se agrega 1,2-dimetoxietano (225 ml) y agua destilada (75 ml), y se agita la suspensión en una atmósfera de nitrógeno. Luego, a esta mezcla se agrega [1,1'-bi(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)cloruro (4,5 g; 7,5 mmol), seguido de un calentado bajo reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente y de realizar la dilución con agua destilada (500 ml) y diclorometano (500 ml), se separan las dos fases y se vuelve a extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (800 ml), y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto filtrado se concentra al vacío. Finalmente, se purifica el material crudo mediante purificación en columna flash (acetato de etilo al 10% en isohexano como eluyente) para obtener 2',4'-dicloro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído (32,73 g; 82%) como un sólido amarillo pálido.

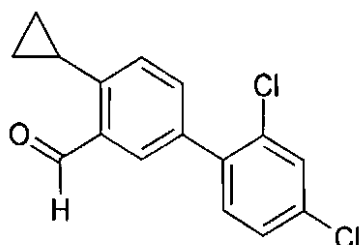
Paso 2: Preparación de éster 2',4'-dicloro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanosulfónico

000047



A una mezcla helada de 2',4'-dicloro-4-hidroxibifenil-3-carbaldehído (31,70 g; 0,12 mol) y piridina (25,0 ml; 0,29 mol) en diclorometano anhidro (650 ml) se agrega anhídrido triflico (22,0 ml; 0,13 mmol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 0 y 10° C. Luego se deja que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y a continuación se la agita durante la noche. Después de la dilución con agua destilada (500 ml) y diclorometano (300 ml), las dos capas se separan y la fase orgánica se vuelve a lavar con una solución saturada de sulfato de cobre acuosa (3 x 500 ml), agua (500 ml) y luego con salmuera (500 ml). Después del proceso de anhidridación con sulfato de magnesio, se extrae el solvente al vacío y se purifica el producto crudo mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para obtener éster 2',4'-dicloro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanosulfónico como un aceite anaranjado.

Paso 3: Preparación de 2',4'-Dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-carbaldehído

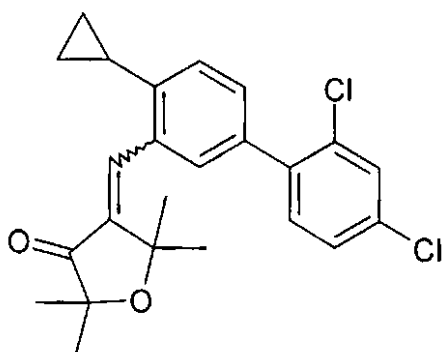


A una mezcla de éster 2',4'-dicloro-3-formilbifenil-4-il del ácido trifluorometanosulfónico (30,0 g; 0,075 mol), ácido ciclopropilborónico (8,50 g; 0,097 mol), fosfato de potasio (56,30 g; 0,27 mol) y bromuro de sodio (7,7 g; 0,075 mol) se agrega tolueno (300 ml) y luego agua destilada (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Luego, a esta mezcla se agrega tetraquis(trifenilfosfina) paladio (9,30 g; 0,0081 mol) de una vez, y luego se calienta la mezcla a 100 °C durante la noche. Después de dejarla enfriar hasta alcanzar la temperatura

. 000048

ambiente, se diluye la mezcla con agua destilada (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) y se separan las dos capas. Se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 500 ml), luego se combinan todas las fracciones orgánicas, y se las lava primero con agua destilada (1 L) y después con salmuera (1 L). Después del secado en sulfato de magnesio, la suspensión se filtra, y el producto filtrado se concentra al vacío. Se purifica el producto crudo mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo al 2-10% en hexanos como eluyente), luego nuevamente mediante cromatografía en columna flash en alúmina básica (acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente) para obtener 2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-carbaldehído (11,7 g; 54%).

Paso 4: 4-[1-(2',4'-Dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

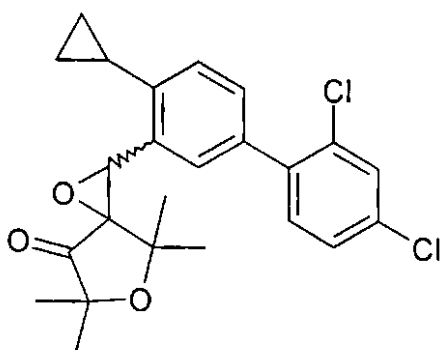


A una solución helada de dihidro-2,2,5,5-tetrametilfuran-3-ona (15,70 g; 0,11 mol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (285 ml) se agrega metóxido de sodio (6,50 g; 0,12 mol) de una vez, y la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se agrega una solución de 2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-carbaldehído (13,70 g; 0,047 mmol) gota a gota durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. A continuación se agita la mezcla de la reacción a esta temperatura durante 2 horas y se la deja alcanzar la temperatura ambiente antes de diluirla con éter dietílico y agua destilada. Se separan las dos fases y la fase acuosa se extrae nuevamente dos veces con éter dietílico. Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y luego se secan en sulfato de magnesio. La suspensión se filtra y, el producto filtrado se concentra al vacío. La fase acuosa se vuelve a acidificar con ácido clorhídrico 2 M y luego se extrae nuevamente dos veces con éter dietílico, se la seca en sulfato de magnesio y se la concentra al vacío. Se

000049

combinan todos los productos orgánicos, luego se los diluye con tolueno y se realiza la mezcla azeotrópica cuatro veces para obtener 4-[1-(2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (20,0 g) que sea de una pureza suficiente para usar directamente en el próximo paso.

Paso 5: 2-(2',4'-Dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



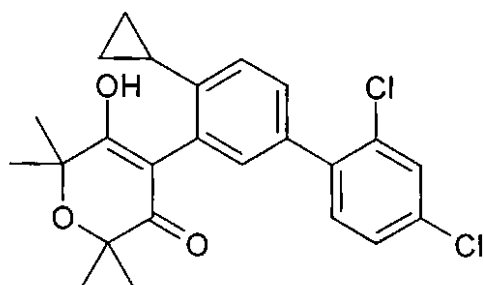
A una solución de 4-[1-(2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (20,0 g; 0,048 mol) en metanol (800 ml) a 35°C se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (4,80 ml; 0,072 mmol), seguido inmediatamente por una solución de hidróxido de litio 2 M (4,80 ml; 9,60 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura por otras 2 horas y luego se la deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación se detiene la reacción de la mezcla con metabisulfito de sodio al 10% (prueba negativa de indicador de almidón KI) y luego se la diluye con éter dietílico. Se elimina la mayor parte del metanol al vacío y la mezcla cruda se fracciona entre agua destilada y éter dietílico. Se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico y, a continuación, se combinan los productos orgánicos, se los lava dos veces con bicarbonato de sodio saturado y luego con salmuera. Después de secarla en sulfato de magnesio, se filtra la suspensión y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 2-(2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (17,80 g) como una espuma anaranjada. Este material tiene la pureza suficiente como para ser usado directamente en el próximo paso sin purificación adicional.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,49 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,37-7,25 (m, 2H); 7,20 (d, 1H); 6,99 (d, 1H);

000050

4,75 (s, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,40-1,28 (m, 9H); 1,10-0,98 (m, 2H); 0,90-0,80 (m, 4H); 0,75-0,80 (m, 1H).

Paso 6: Preparación de 4-(2',4'-Dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

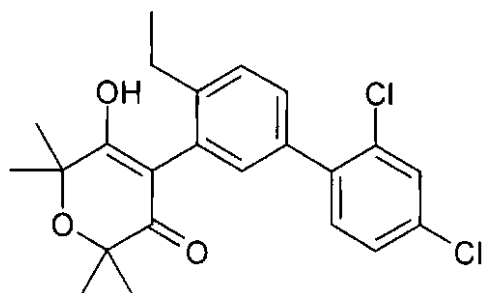


A una mezcla de 2-(2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (17,80 g; 0,041 mol) y triflato de iterbio (2,20 g; 4,41 mmol) se agrega una solución de perclorato de litio 5 M (preparado a partir de 42 ml de éter dietílico y 22,30 g de perclorato de litio). La suspensión resultante se agitan a temperatura ambiente durante 17 días, etapa en la cual se agrega éter dietílico (42 ml), perclorato de litio (22,3 g; 0,21 mol) y triflato de iterbio (19,8 g; 0,035 mol). Luego, la mezcla de la reacción se calienta a 27° C (temperatura interna) durante 1 día, y sigue el fraccionamiento entre éter dietílico y agua destilada. Se separan las dos fases, se extrae la fase acuosa dos veces con éter dietílico y todas las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto filtrado se concentra al vacío. Se purifica el material crudo mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo/eluyente hexano) hasta obtener un aceite que se tritura con hexanos para obtener 4-(2',4'-dicloro-4-ciclopropilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (2,80 g) como un sólido blanco.

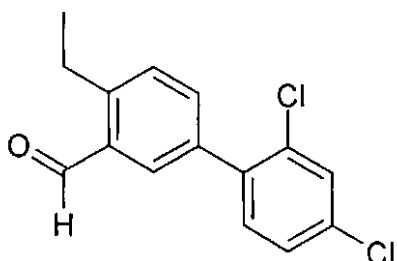
¹H RMN (CDCl₃): δ 7,48 (s, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,29 (s, 2H); 7,16-7,11 (m, 2H); 5,69 (s, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,61 (d, 6H); 1,49 (d, 6H); 0,92-0,86 (m, 2H); 0,82-0,76 (m, 1H); 0,62-0,54 (m, 1H).

Ejemplo P10: Preparación de 4-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-

000051

diona

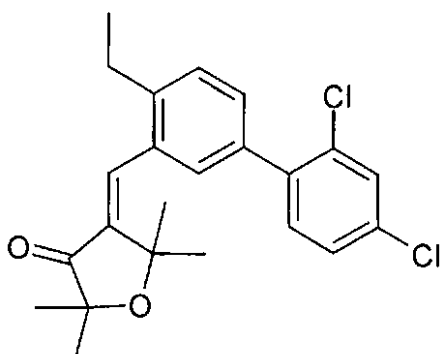
Paso 1: Preparación de 2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-carbaldehído



La suspensión de 5-bromo-2-etilbenzaldehído (1,0 g; 4,7 mmol), ácido borónico 2,4-diclorofenil (1,34 g; 7,0 mmol) y carbonato de sodio (0,99 g; 7,98 mmol) en un sistema mixto de solventes de 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua destilada (4 ml) se agitan en una atmósfera de nitrógeno, y luego se los lava dos veces con nitrógeno. Se agrega cloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1,15 g; 1,41 mmol) de una vez y se vuelve a lavar la suspensión con nitrógeno; luego se la calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriarla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluye la mezcla de la reacción con agua destilada (10 ml) y se la extrae con diclorometano (10 ml). Se vuelve a extraer la fase acuosa dos veces con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas finalmente se lavan con salmuera y posteriormente se secan en sulfato de magnesio. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash (isohexano a una proporción de 75:25 de isohexano/acetato de etilo como eluyente) para obtener 2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-carbaldehído como un aceite amarillo.

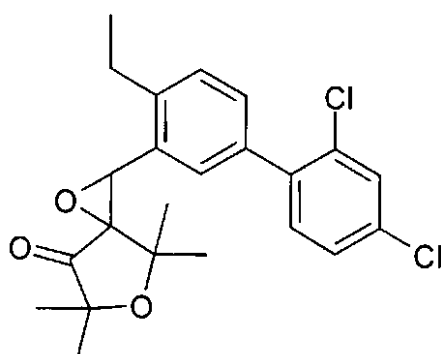
Paso 2: Preparación de 4-[1-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona

000052



A una solución helada de 2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (1,15 g; 0,0081 mol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se agrega metóxido de sodio (0,481 g; 0,0089 mol) de una vez. A continuación se agita durante 5 minutos la mezcla de la reacción a esta temperatura y se agrega una segunda solución de 2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-carbaldehído (2,02 g; 0,0072 mol) en 1,2-dimetoxietano (2,7 ml). Después de agitar durante 2 horas más a 0° C, se deja que la mezcla de la reacción repose a temperatura ambiente durante la noche. La solución cruda se vierte en ácido clorhídrico 2 M y se extrae tres veces con éter. Los productos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, y luego se secan en sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 5% en isohexano a acetato de etilo al 25% en isohexano) para obtener 4-[1-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona como una goma amarilla.

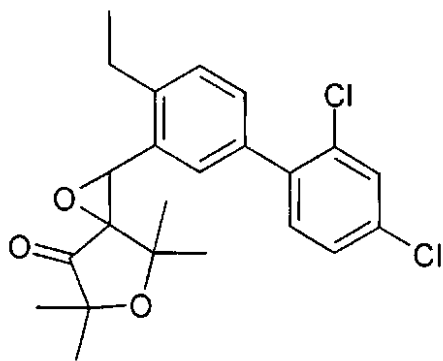
Paso 3A: Preparación de 2-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



000053

A una solución de 4-[1-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (2,04 g; 0,0051 mol) en metanol (24 ml) a 55°C se agrega una solución de peróxido de hidrógeno (0,43 ml; 0,0076 mmol; solución acuosa al 50%), seguido inmediatamente por hidróxido de litio acuoso (0,25 ml; 0,0005 mol). La mezcla de la reacción se calienta a esta temperatura durante 30 minutos, luego se la enfría rápidamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se detiene la reacción con tiosulfato de sodio saturado. Se extrae el producto crudo tres veces con éter dietílico, se lo lava con bicarbonato de sodio saturado y, a continuación, se lo seca en sulfato de magnesio. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 5% en isohexano a acetato de etilo al 25% en isohexano) para obtener 2-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona como una goma amarilla.

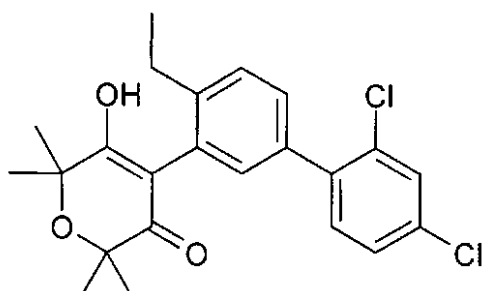
Paso 3B: Preparación de 2-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona



A una solución de 4-[1-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (0,500 g; 1,24 mmol) en tolueno (3,7 ml) se agrega una solución acuosa de hipoclorito de sodio (3,30 g; 6,20 mmol; cloruro activo al 14%) y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (0,013 g; 0,04 mmol), y la mezcla bifásica luego se agita a 50 °C durante 4 horas. Luego, se diluye la mezcla de la reacción con tolueno adicional, se separan las fases y se lava nuevamente la fase orgánica dos veces con agua destilada. La fase orgánica se seca en sulfato de sodio y luego se concentra al vacío para obtener 2-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona como un sólido blanco.

Paso 4A: Preparación de 4-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

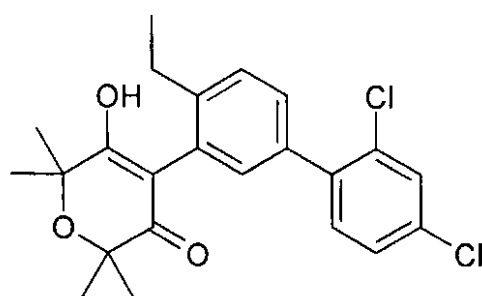
000054



A una solución helada de ácido sulfúrico concentrado (6 ml) se agrega una segunda solución de 2-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (1,90 g; 0,0045 mol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) gota a gota durante 5 minutos. Esta mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 2 horas a 0° C, y luego se la vierte en hielo y se la extrae con éter dietílico. Los productos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, y luego se secan en sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 5% en isohexano a acetato de etilo al 25% en isohexano) para obtener 4-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona como una goma amarilla.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,48 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 5,71 (br. s, 1H); 2,55-2,44 (m, 2H); 1,62 (s, 6H); 1,49 (app. d, 6H); 1,17 (t, 3H).

Paso 4B: Preparación de 4-(2',4'-Dicloro-4-etilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona

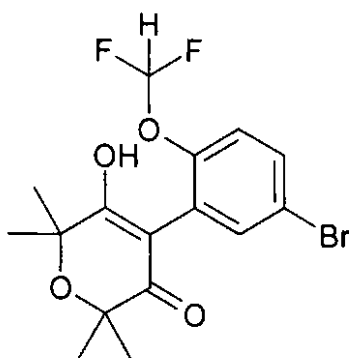


A una solución de 2-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptano-7-ona (0,0418 g; 0,10 mmol) en tolueno (0,3 ml) se agrega monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,019 g; 0,10 mmol). A continuación, se calienta la mezcla a 150° C durante 1 hora y después de ello se la deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de la reacción en agua destilada, se la seca en

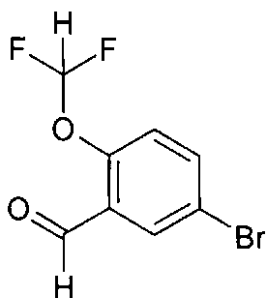
000055

sulfato de sodio y luego se la concentra al vacío para obtener 4-(2',4'-dicloro-4-etilbifenil-3-il)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona.

Ejemplo P11: Preparación de 4-(5-Bromo-2-difluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



Paso 1: Preparación de 5-Bromo-2-difluorometoxibenzaldehído

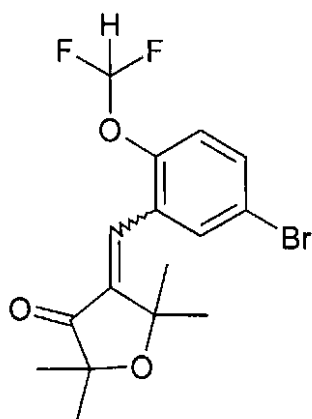


A una suspensión de 5-bromosalicilaldehído (7,60 g; 0,038 mol) y carbonato de cesio (17,30 g; 0,053 mol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (55 ml) se agrega clorodifluoroacetato de sodio (13,30 g; 0,087 mol) seguido de agua destilada (10 ml). Se calienta la mezcla de la reacción a 100 °C durante 6 horas (se parten con una espátula las partes grandes de material sólido), luego se la deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se detiene la reacción con ácido clorhídrico concentrado (15 ml). Después de agitarla por otras 2 horas, se diluye la mezcla de la reacción con agua destilada y se la extrae dos veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con hidróxido de sodio acuoso 2 M y salmuera, y luego se secan en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión, y el producto

000056

filtrado se concentra al vacío para obtener 5-bromo-2-trifluorometoxibenzaldehído (5,66 g) de pureza suficiente como para ser usado directamente en el próximo paso.

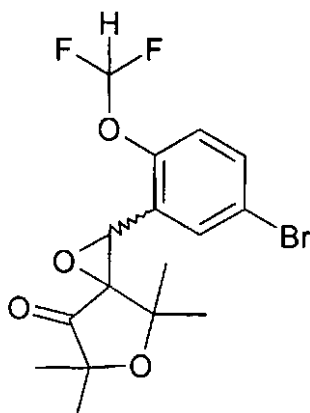
Paso 2: Preparación de 4-[1-(5-Bromo-2-difluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona



A una solución helada de 2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (3,60g; 0,025mol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (8 ml) se agrega metóxido de sodio (1,51g; 0,028mol) de una vez. Después de agitar a esta temperatura durante 5 minutos, se agrega una solución de 5-bromo-2-difluorometoxibenzaldehído (5,66 g; 0,023 mol) en 1,2-dimetoxetano (8 ml) gota a gota durante 10 minutos, y luego se agita a 0 °C durante una hora más. Después de dejar que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente, se la diluye con éter y luego se la lava dos veces con ácido clorhídrico 2 M. Las fracciones orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio, y se evaporan al vacío para obtener 4-[1-(5-bromo-2-difluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (8,89g) como un aceite anaranjado.

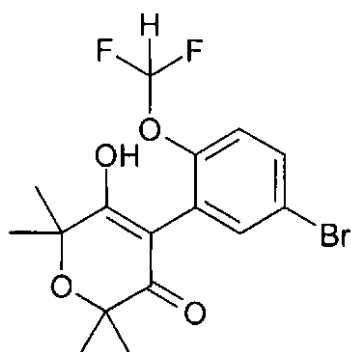
Paso 3: Preparación de 2-(5-Bromo-2-difluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona

000057



A una solución de 4-[1-(5-bromo-2-difluorometoxifenil)metiliden]-2,2,5,5-tetrametildihidrofuran-3-ona (8,89 g, 0,023 mol) en metanol (380 ml) a 35° C se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (2,30 ml; 0,034 mol), seguido inmediatamente de una solución de hidróxido de litio acuoso 2 M (2,30 ml; 0,0046 mmol). Después de agitar la mezcla de la reacción a esta temperatura durante 1 hora, se la deja enfriar, y luego se detiene la reacción con una solución de metabisulfito de sodio al 10% (prueba negativa de indicador de almidón KI). Se extrae la mezcla de la reacción tres veces con éter dietílico, luego la fase orgánica se lava nuevamente dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y posteriormente con salmuera. Los productos orgánicos se combinan, se secan en sulfato de magnesio, se filtran y el producto filtrado se concentra al vacío para obtener 2-(5-bromo-2-difluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (7,22 g) como una goma amarilla.

Paso 4: Preparación de 4-(5-Bromo-2-difluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona



000058

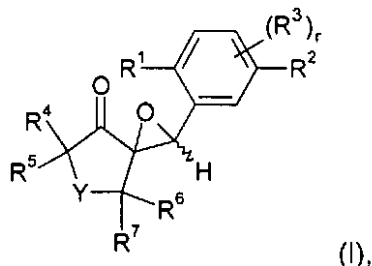
A una solución helada de ácido sulfúrico concentrado (12 ml) se agrega una segunda solución de 2-(5-bromo-2-difluorometoxifenil)-4,4,6,6-tetrametil-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-7-ona (7,22 g, 18,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml) gota a gota durante 5 minutos. Esta mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 2 horas a 0 °C, luego se la deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se vierte la mezcla de la reacción en agua helada, se la lava con una pequeña cantidad de 1,2-dicloroetano/agua adicional, y luego se la concentra al vacío para eliminar todos los solventes orgánicos. A continuación, se extrae el producto crudo tres veces con acetato de etilo y, a continuación, se combinan los productos orgánicos, se los lava con salmuera y se los seca en sulfato de magnesio. Se filtra la suspensión y el producto filtrado se concentra al vacío; luego se lo purifica mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo del 10% al 25% en hexanos como eluyente) hasta obtener un aceite que se tritura con hexanos para obtener 4-(5-bromo-2-difluorometoxifenil)-2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona (2,08 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,54 (dd, 0,75H, isómero A); 7,51 (dd, 0,25H, isómero B); 7,37 (d, 0,75H, isómero A); 7,32 (d, 0,25H, isómero B); 7,15 (d, 0,75H, isómero A); 7,06 (d, 0,25H, isómero); 6,32 (t, 0,75H, isómero A); 6,29 (t, 0,25H, isómero B) 1H); 5,86 (s, 0,75H, isómero A); 5,28 (s, 0,25H, isómero A); 1,58-1,44 (m, 12H, isómeros A y B).

000059

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula I



en donde

R¹ es halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo o C₁-C₄alquilsulfonilo,

R² es hidrógeno, halógeno, metilsulfonyloxi, C₁-C₄haloalquilsulfonyloxi, p-tolilsulfonyloxi, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

r es 0, 1, 2 ó 3;

R³, si r es 1, es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, ciano o nitro; o los sustituyentes R³, si r es 2 ó 3, independientemente el uno del otro, son C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆alquilsulfinilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, ciano o nitro;

Y es O, S, SO, SO₂ o CO,

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquiltioC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfinilC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfonilC₁-C₄alquilo; ciclopropilo o ciclopropilo sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂haloalquilo o halógeno; ciclobutilo o ciclobutilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; oxetanilo u oxetanilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; C₅-C₇cicloalquilo o C₅-C₇cicloalquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo; C₄-C₇cicloalquilenilo o C₄-C₇cicloalquilenilo sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquilenilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo sulfinilo o sulfonilo; ciclopropilC₁-C₅alquilo o ciclopropilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂haloalquilo o halógeno; ciclobutilC₁-C₅alquilo o ciclobutilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; oxetanilC₁-C₅alquilo u oxetanilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁- o C₂alquilo; C₅-C₇cicloalquilC₁-C₅alquilo o C₅-C₇cicloalquilC₁-C₅alquilo sustituido por C₁-o C₂alquilo o C₁- o

000060

C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo; C₄-C₇cicloalquenilC₁-C₅ alquilo o C₄-C₇cicloalquenilC₁-C₅alquilo que es sustituido por C₁- o C₂alquilo o C₁- o C₂haloalquilo, en donde un grupo metileno del resto cicloalquenilo es opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o por un sulfinilo o grupo sulfonilo; fenilo o fenilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; bencilo o bencilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o heteroarilo o heteroarilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o R⁴ y R⁵, o R⁶ y R⁷, se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en donde el grupo metileno está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre, o un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros sustituido por C₁- o C₂alquilo, en donde un grupo metileno del anillo está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre; o

R⁴ y R⁷ se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, sustituido o no sustituido por C₁- o C₂alquilo, C₁- o C₂alcoxi, C₁-o C₂alcoxiC₁- o C₂alquilo, hidroxil, halógeno; fenilo o fenilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo; o heteroarilo o heteroarilo sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo o C₁-C₄alquilcarbonilo;

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo o C₁-C₄-haloalcoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es alógeno, arilo o heteroarilo; o arilo, heteroarilo o ambos sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, fenoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquiltioC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfinilC₁-C₄alquilo, C₁-C₄alquilsulfonilC₁-C₄alquilo, nitro, ciano, tiocianato, hidroxil, amino, C₁-C₆alquilamino, C₁-C₆dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino,

000061

morfolino, tiomorfolino, C₁-C₆alquilcarbonilamino, C₁-C₆alcoxycarbonilamino, C₃-C₆alqueniloxicarbonilamino, C₃-C₆ alquililoxicarbonilamino, C₁-C₆ alquilaminocarbonilamino, di(C₁-C₆alquil)aminocarbonilamino, formilo, C₁-C₆alquilcarbonilo, C₂-C₆alquenilcarbonilo, C₂-C₆alquililcarbonilo, carboxi, C₁-C₆alcoxycarbonilo, C₃-C₆alqueniloxicarbonilo, C₃-C₆alquililoxicarbonilo, carboxamido, C₁-C₆alquilaminocarbonilo, di(C₁-C₆alquil)aminocarbonilo, C₁-C₆alquilcarboniloxi, C₁-C₆alquilaminocarboniloxi, di(C₁-C₆alquil)aminocarboniloxi o C₁-C₆alquiltiocarbonilamino.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R² en los compuestos de fórmula I es halógeno, arilo o heteroarilo; o arilo o heteroarilo ambos sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, fenoxi, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquilil, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, piridazinilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y N-óxidos o sus sales, en donde estos anillos son sustituidos o no sustituidos por halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄haloalquenilo, C₂-C₄alquilil, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinilo, C₁-C₄alquilsulfonilo, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinilo, C₁-C₄haloalquilsulfonilo, nitro o ciano.

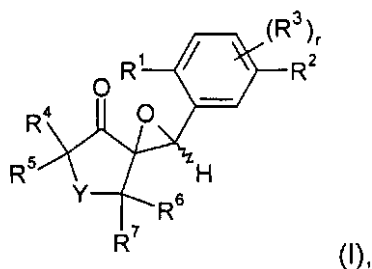
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R² es fenilo o piridilo, o fenilo o piridilo, ambos sustituidos por halógeno, nitro, ciano, C₁-C₂alquilo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alcoxi o C₁-C₂haloalcoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R² es fenilo sustituido en la posición "para" por halógeno y opcionalmente sustituido nuevamente por halógeno, nitro, C₁-C₂alquilo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alcoxi o C₁-C₂haloalcoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo.

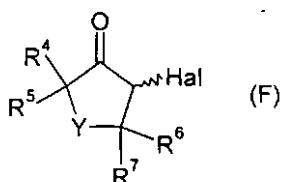
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, si r es 1, R^3 es C_1 - C_3 alquilo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquiltio C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquilsulfinil C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alquilsulfonil C_1 - C_4 alquilo; C_5 - C_7 cicloalquilo o C_5 - C_7 cicloalquilo sustituido por C_1 - o C_2 alquilo o C_1 - o C_2 haloalquilo y en donde un grupo metileno está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo; o C_5 - C_7 cicloalquil C_1 - C_5 alquilo o C_5 - C_7 cicloalquil C_1 - C_5 alquilo sustituido por C_1 - C_2 alquilo o C_1 - o C_2 haloalquilo y en donde un grupo metileno está opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno de azufre o por un grupo sulfinilo o sulfonilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son hidrógeno, C_1 - C_2 alquilo, C_1 - C_2 haloalquilo o C_1 - C_2 alcoxi C_1 - C_2 alquilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es etilo, metilo o ciclopropilo, R^2 es fenilo o fenilo sustituido por halógeno o C_1 - C_2 alquilo, R^3 es hidrógeno, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , independientemente el uno del otro, son C_1 - C_2 alquilo, e Y es O.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I

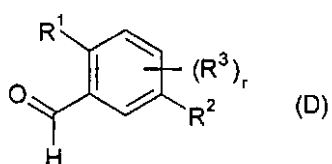


en donde R^1 a R^7 y n son tal como se definen en la reivindicación 1, lo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (F),

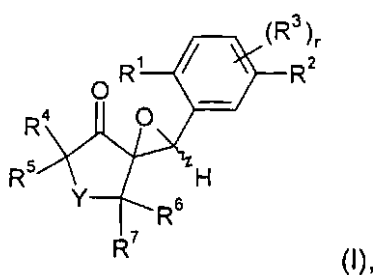
000063



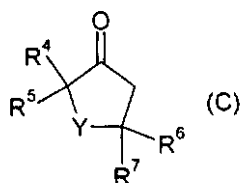
con un compuesto de fórmula (D)



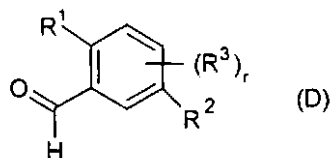
15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I



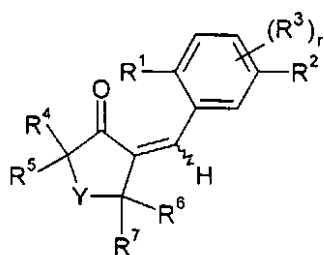
en donde R¹ a R⁷ y n son tal como se definen en la reivindicación 1, lo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (C),



con un compuesto de fórmula (D)

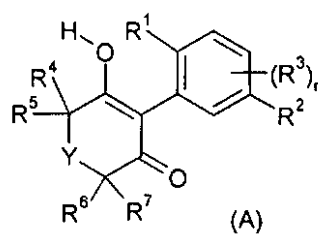


para proporcionar un compuesto de fórmula (B)

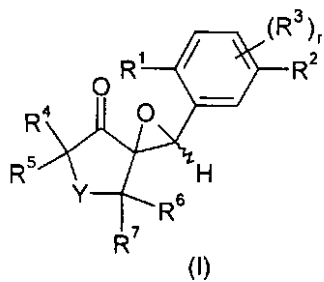


y luego hacer reaccionar con un agente oxidante.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



con un ácido.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/136431 A9

(51) International Patent Classification:
C07D 309/32 (2006.01) C07D 493/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/057121

(22) International Filing Date:
25 May 2010 (25.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0909303.0 29 May 2009 (29.05.2009) GB
0921345.5 4 December 2009 (04.12.2009) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA LIMITED; [GB/GB]; European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford Surrey GU2 7YH (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SCUTT, James Nicholas [GB/GB]; Syngenta Limited, Jealotts Hill, International Research Center, Bracknell Berkshire RG42 6EY (GB).

(74) Agent: HERRMANN, Jörg; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Patent Department, Schaffhauserstrasse, CH-4331 Stein (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

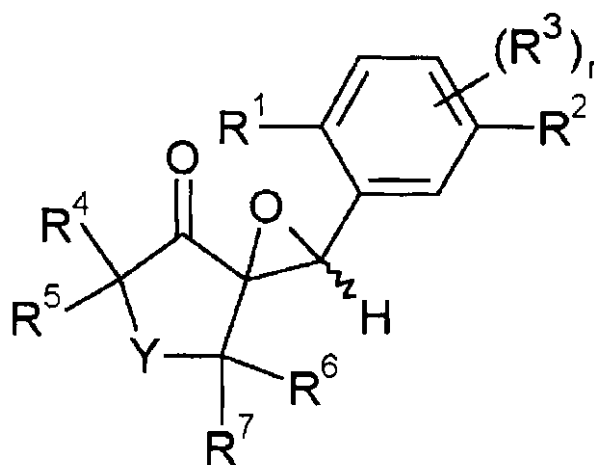
— with international search report (Art. 21(3))

(48) Date of publication of this corrected version:

10 March 2011

(15) Information about Correction:
see Notice of 10 March 2011

(54) Title: SPIRO EPOXIDES AS INTERMEDIATES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein the substituents are as defined in claim 1. The compounds are suitable intermediates in the preparation of herbicidally active 4-phenyl-3,5-pyrandiones, 4-phenyl-3,5-thiopyrandiones and 6-phenylcyclohexane-1,3,5-triones.



No. 11-161433- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 15:38:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐