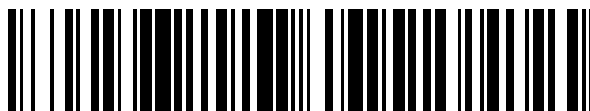


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 640**

51 Int. Cl.:

C07D 213/52 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 13/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005** **E 05741812 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 1756059**

54 Título: **Procedimiento para la producción de dicetonas cíclicas**

30 Prioridad:

30.04.2004 CH 765042004

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2014

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (50.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH y
SYNGENTA LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

JACKSON, D.;
EDMUNDS, A.;
BOWDEN, M. C. y
BROCKBANK, B.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 477 640 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de dicetonas cíclicas

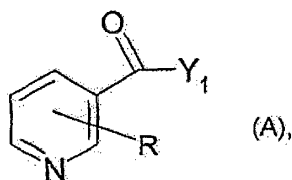
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 1,3-dicetonas cíclicas carbonilados en la posición 2.

- 5 Los procedimientos para la preparación de 1,3-dicetonas cíclicas sustituidas en la posición 2 con un grupo arilcarbonilo se describen, por ejemplo, en los documentos WO/0015615, WO 00/37437, WO 01/66522 y WO 01/94339. Los compuestos descritos allí tienen acción herbicida.

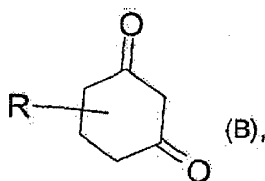
- 10 Toshio I (1999) J. Org. Chem. 64 6984-6988 enseña la acilación de 1,3-dionas cíclicas, en el que la acilación se logra vía la combinación de un ácido carboxílico con la 1,3-diona cíclica. Clark T et al. (1976) J. Org. Chem. 41(4) 636-643 describen la síntesis de ciertos compuestos de 1,3-dionas cíclicas. Conrad J. et al. (1981) J. Org. Chem. 46 197-201 y Lakhvich F. A (1993) J. Org. Chem. 29 518-523 enseñan la síntesis de ciertos compuestos de ciclohexenonas.

Según el documento WO 01/94339, tales 1,3-dicetonas cíclicas se pueden preparar

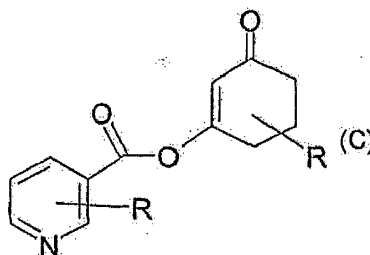
- a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A



- 15 en la que Y₁ es un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno o ciano, y R es un sustituyente orgánico, en un disolvente orgánico inerte, en presencia de una base, con una ciclohexanodiona de fórmula B



en la que R es un sustituyente orgánico, para formar compuestos de fórmula C

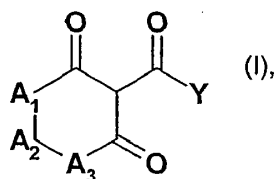


- 20 e isomerizando entonces esos compuestos, por ejemplo en presencia de una base y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y una fuente de cianuro.

- 25 Sin embargo, tales procedimientos tienen la desventaja de que, a fin de preparar los compuestos de partida de fórmula A a partir del ácido en el que se basan, es necesaria una etapa de activación adicional para la introducción del grupo saliente. Un problema adicional en la preparación del compuesto de fórmula A es la inestabilidad de los compuestos de partida y la inestabilidad del propio compuesto de fórmula A, que frecuentemente hace difícil el procedimiento de reacción. Esta es una seria desventaja, especialmente para la producción a gran escala.

- 30 El problema de la presente invención es en consecuencia hacer disponible un nuevo procedimiento general para la preparación de 1,3-dicetonas monocíclicas y bicíclicas que haga posible preparar tales compuestos con rendimientos elevados y buena calidad con un procedimiento de reacción simple y poca inversión sin las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos conocidos.

La presente invención se refiere en consecuencia a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



en la que Y es un sustituyente orgánico que se selecciona de manera que el compuesto de fórmula I tiene un valor de pK de 1 a 5;

A₁ es CR₁R₂;

5 A₂ es oxígeno, C(O), SO₂ o (CR₃R₄)_n;

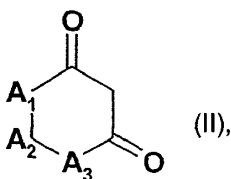
n es 1 o 2;

A₃ es CR₅R₆;

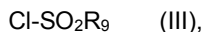
10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente de los otros, alquilo de C₁-C₄ que puede estar mono-, di- o tri-sustituido con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilo o con heteroarilo, siendo posible que los grupos fenilo y heteroarilo estén a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo o con haloalquilo de C₁-C₄, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; y/o R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente de los otros, hidrógeno, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilo o heteroarilo, siendo posible que los grupos fenilo y heteroarilo estén a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo o con haloalquilo de C₁-C₄, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; y/o R₁ y R₂ forman juntos un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo de C₁-C₄ y/o interrumpido con oxígeno, azufre, S(O), SO₂, OC(O), NR₇ o con C(O); y/o R₂ y R₄ juntos, o R₂ y R₅ juntos, forman una cadena alquilenos de C₁-C₃ que puede estar interrumpida con oxígeno, azufre, SO, SO₂, OC(O), NR₈ o con C(O); siendo posible que esta cadena alquilenos de C₁-C₃ esté a su vez sustituida con alquilo de C₁-C₄; y

25 R₇ y R₈ son cada uno, independientemente del otro, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo; procedimiento en el que

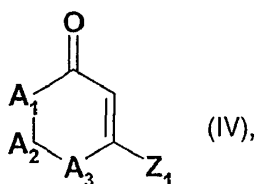
a) un compuesto de fórmula II



30 en la que A₁, A₂ y A₃ son como se definen para la fórmula I, se hace reaccionar, en presencia de un disolvente inmiscible con agua, en presencia de una base o una cantidad catalítica de amida terciaria, ya sea con un agente de cloración o bromación o con un compuesto de fórmula III

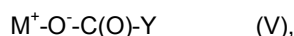


en la que R₉ es alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilo sustituido con alquilo de C₁-C₄, para formar el compuesto de fórmula IV

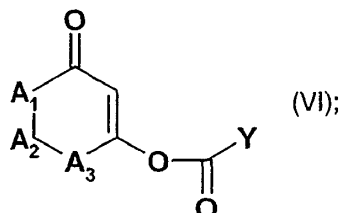


35 en la que A₁, A₂ y A₃ son como se definen para la fórmula I y Z₁ es cloro, bromo o OSO₂R₉, siendo R₉ como se define anteriormente;

b) el compuesto de fórmula IV se convierte, usando un compuesto de fórmula V



en la que Y es como se define anteriormente y M^+ es el catión hidrógeno o un ion de metal alcalino, ion de metal alcalino-térreo o un ión amonio, preferiblemente hidrógeno, el ión de sodio o el ión de amonio, en el compuesto de fórmula VI



5

y

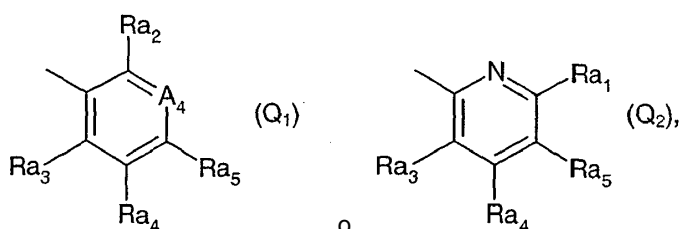
c) entonces el compuesto de fórmula VI se trata con una fuente de cianuro en presencia de una base.

El sustituyente orgánico Y puede ser un sustituyente de cualquier estructura deseada, con la condición de que permanezca sustancialmente inerte en las condiciones de reacción del procedimiento según la invención.

10 Y es preferiblemente un grupo fenilo mono-, di- o tri-sustituido, piridilo o heteroarilo, especialmente un grupo fenilo di- o tri-sustituido, o un grupo 2-piridilo o 3-piridilo di-sustituido, seleccionándose de forma libre el patrón de sustitución de esos grupos con la condición de que los grupos permanezcan sustancialmente inertes en las condiciones de reacción del procedimiento según la invención. Se da preferencia a grupos fenilo, 3-piridilo y heteroarilo que poseen al menos un sustituyente situado, muy especialmente, en la posición orto.

15 Especialmente de manera ventajosa, es posible, usando el procedimiento según la invención, preparar compuestos de fórmula I, en la que

Y es



en las que

20 A_4 es CRa_1 o $=N-(O)p$;

p es 0 ó 1;

25 Ra_1 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquénil C_3-C_6 -oxi, haloalquénil C_3-C_6 -oxi, alquínil C_3-C_6 -oxi, alquil C_1-C_4 -carbonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -amino, di(alquil C_1-C_6)amino, alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -amino, alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -N(alquilo de C_1-C_3)-, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, haloalquilo de C_1-C_6 , formilo, ciano, halógeno, fenilo o fenoxi, siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 , halógeno, ciano o con nitro;

o Ra_1 es un sistema anular monocíclico de tres a diez miembros o, junto con Ra_2 o Ra_5 , un sistema anular bicíclico condensado que puede estar interrumpido una vez o hasta tres veces con sustituyentes heterocíclicos seleccionados de oxígeno, azufre, S(O), SO_2 , N(Ra_6), carbonilo y C(=NOR a_7), enlazándose el sistema anular, excepto que esté condensado, al átomo de carbono del sustituyente A_4 , ya sea directamente o mediante un puente de alqueno de C_1-C_4 , alquénilo de C_1-C_4 o alquínilo de C_2-C_4 que puede estar interrumpido con oxígeno, -N(alquilo de C_1-C_4)-, azufre, sulfonilo o con sulfonilo, y el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema anular puede estar a su vez mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alquénilo de C_2-C_6 , haloalquénilo de C_2-C_6 , alquínilo de C_2-C_6 , haloalquínilo de C_2-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquénilo de C_3-C_6 , alquínilo de C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquénil C_3-C_6 -tio, haloalquénil C_3-C_6 -tio, alquínil C_3-C_6 -tio, alcoxi C_1-C_4 -alquil C_1-C_2 -tio, alquil C_1-C_4 -carbonil-alquil C_1-C_2 -tio, alcoxi C_1-C_4 -carbonil-alquil C_1-C_2 -tio, ciano-alquil C_1-C_4 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, di(alquil C_1-C_4)aminosulfonilo, di(alquil C_1-C_4)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo, benciloxi y/o

40

con benciltio, y siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén sustituidos en el anillo fenilo con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

o Ra₁ es el grupo -X₅-X₇ o el grupo -X₆-X₅-X₇; en los que

- 5 X₅ es oxígeno, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C₁-C₄)-O-, -O-N(alquil C₁-C₄)-, azufre, sulfinilo, sulfonilo, -SO₂N(alquil C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)SO₂-, -N(alcoxi C₁-C₂-alquil C₁-C₂)SO₂- o -N(alquilo de C₁-C₄)-;

X₆ es una cadena alquilenos de C₁-C₆, alquilenos de C₃-C₆ o alquilenos de C₃-C₆ que puede estar mono- o polisustituida con halógeno o con X₈, no estando los enlaces insaturados de la cadena enlazados directamente al sustituyente X₅;

- 10 Ra₆ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alquil C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfinil-alquil C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilcarbonilo o fenilo, siendo posible que los grupos fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-SO₂, alquil C₁-C₄-S(O)₂O, haloalquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-SO₂, haloalquil C₁-C₄-S(O)₂O, alquil C₁-C₄-S(O)₂NH, alquil C₁-C₄-S(O)₂N(alquilo de C₁-C₄)-, halógeno, nitro o con ciano;

Ra₇ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, alquilenos de C₃-C₄, alquilenos de C₃-C₄ o bencilo;

- 20 Ra₂ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquilenos de C₂-C₆, haloalquilenos de C₂-C₆; vinilo sustituido con alcoxi C₁-C₂-carbonilo o con fenilo; o alquilenos de C₂-C₆, haloalquilenos de C₂-C₆; o etinilo sustituido con trimetilsililo, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-carbonilo o con fenilo; alquilenos de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con halo o con alcoxi C₁-C₃-metilo; o alcoxi de C₁-C₆, alquilenos C₃-C₆-oxi, alquil C₁-C₄-tio-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfinil-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alcoxi de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-tio, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-sulfinilo, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-amino, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-N(alquilo de C₁-C₃), alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfoniloxi, haloalquil C₁-C₄-sulfoniloxi, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonil-N(alquilo de C₁-C₄), ciano, carbamilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, formilo, halógeno, rodano, amino, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfinil-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, ciano-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₆-carboniloxi-alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carboniloxi-alquilo de C₁-C₄, rodano-alquilo de C₁-C₄, fenil-alquilo de C₁-C₄, fenoxi-alquilo de C₁-C₄, benciloxi-alquilo de C₁-C₄, benzoiloxi-alquilo de C₁-C₄, (2-oxiranil)-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino-alquilo de C₁-C₄, di(alquil C₁-C₄)amino-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₁₂-tiocarbonil-alquilo de C₁-C₄ o formil-alquilo de C₁-C₄, benciltio, bencilsulfinilo, bencilsulfonilo, benciloxi, bencilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo o fenilsulfonilo; siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro; o

- 40 Ra₂ es un sistema anular monocíclico de tres a diez miembros o bicíclico condensado que puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado y puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular enlazado al grupo Q₁ o Q₂ directamente o mediante un puente de alquilenos de C₁-C₄, alquilenos de C₁-C₄ o alquilenos de C₂-C₄ que puede estar interrumpido con oxígeno, -N(alquilo de C₁-C₄)-, azufre, sulfinilo, sulfonilo o con carbonilo; y cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema anular puede estar a su vez mono-, di- o trisustituido con alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquilenos de C₂-C₆, haloalquilenos de C₂-C₆, alquilenos de C₂-C₆, haloalquilenos de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquilenos C₃-C₆-oxi, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquilenos C₃-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₄-alquil C₁-C₃-tio, alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₃-tio, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₃-tio, ciano-alquil C₁-C₃-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₄)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo y/o con benciltio; siendo posible que el fenilo y el benciltio estén a su vez sustituidos en el anillo fenilo con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno; o

Ra₂ es el grupo -X₁-X₃ o el grupo -X₂-X₁-X₃; en los que

- 55 X₁ es oxígeno, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C₁-C₄)-O-, -O-N(alquil C₁-C₄)-, tio, sulfinilo, sulfonilo, -SO₂N(alquil C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)SO₂-, -N(alcoxi C₁-C₂-alquil C₁-C₂)SO₂- o -N(alquil C₁-C₄)-;

X₂ es una cadena alquilenos de C₁-C₆, alquilenos de C₃-C₆ o alquilenos de C₃-C₆ que puede estar mono- o polisustituida con halógeno o con X₄, no estando los enlaces insaturados de la cadena enlazados directamente al sustituyente X₁;

X₃ y X₇ son cada uno, independientemente del otro, un grupo alquilo de C₁-C₆, alquienilo de C₃-C₆ o alquino de C₃-C₆ que puede estar mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, formilo, nitrilo, ciano, mercapto, carbamilo, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con halo; o con alqueno C₃-C₆-oxi, alquino C₃-C₆-oxi, haloalcoxi de C₁-C₆, haloalqueno C₃-C₆-oxi, ciano-alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio-alcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo-alcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilo-alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo-alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo; oxirano que puede estar sustituido a su vez con alquilo de C₁-C₆; (3-oxetanilo)-oxi que puede estar sustituido a su vez con alquilo de C₁-C₆; benciloxi, benciltio, bencilsulfinilo, bencilsulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₄-S(O)₂O-, di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, rodano, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfonilo o con fenilsulfonilo; y siendo posible que los grupos que contienen fenilo o bencilo estén sustituidos a su vez con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo o nitrilo; o X₃ y X₇ son fenilo que puede estar mono- o poli-sustituido con alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo o con nitrilo; o X₃ y X₇ son cada uno, independientemente del otro, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con alcoxi de C₁-C₆ o con alquilo de C₁-C₆, 3-oxetanilo o 3-oxetanilo sustituido con alquilo de C₁-C₆; o X₃ y X₇ son cada uno, independientemente del otro, un sistema anular monocíclico de tres o diez miembros o bicíclico condensado, que puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular enlazado al sustituyente X₁ o X₅ directamente o mediante un grupo alqueno de C₁-C₄, alqueno de C₂-C₄, alquino de C₂-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-alqueno de C₁-C₄, -S(O)-alqueno de C₁-C₄ o -SO₂-alqueno de C₁-C₄, y cada sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema anular puede estar a su vez mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, haloalcoxi de C₁-C₆, alqueno C₃-C₆-oxi, alquino C₃-C₆-oxi, mercapto, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alqueno C₃-C₆-tio, haloalqueno C₃-C₆-tio, alquino C₃-C₆-tio, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-tio, alquil C₁-C₄-carbonilo-alquil C₁-C₂-tio, alcoxi C₁-C₄-carbonilo-alquil C₁-C₂-tio, ciano-alquil C₁-C₃-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁-C₂-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₂)aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₄)amino, C₁-C₆-carbonilamino, halógeno, ciano, nitrilo, fenilo, benciloxi y/o con benciltio, siendo posible que los grupos fenilo estén a su vez sustituidos en el anillo fenilo con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitrilo, y los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno; y

X₄ y X₈ son cada uno, independientemente del otro, hidróxido, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)oxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-sulfonilo; R_{a3} es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₄-sulfonil-N(alquilo de C₁-C₄)-, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, ciano, halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, fenilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo o fenoxi, siendo posible que los grupos fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro;

Ra₄ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquenil C₃-C₆-oxi, haloalquenil C₃-C₆-oxi, alquiniil C₃-C₆-oxi, alquil C₁-C₄-carboniloxi, alquil C₁-C₄-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, haloalquilo de C₁-C₄, formilo, ciano, halógeno, fenilo o fenoxi; siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro; o Ra₄ es sistema anular monocíclico de tres a diez miembros o, con Ra₃ o Ra₅, un sistema anular bicíclico condensado que pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estándolo enlazado el sistema anular, excepto que esté condensado, al grupo Q₁ o Q₂ ya sea directamente o mediante un puente de alquilenilo de C₁-C₄, alquenilenilo de C₁-C₄ o alquinilenilo de C₂-C₄ que puede estar interrumpido con oxígeno, -N(alquilo de C₁-C₄)-, azufre, sulfinilo, sulfonilo o con carbonilo; y el sistema anular puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y sistema anular puede estar a su vez mono-, di- o tri-sustituido con alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, alquiniilo de C₂-C₆, haloalquiniilo de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquenil C₃-C₆-oxi, alquiniil C₃-C₆-oxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquenil C₃-C₆-tio, haloalquenil C₃-C₆-tio, alquiniil C₃-C₆-tio, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₂-tio, alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₂-tio, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₂-tio, ciano-alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, amino, alquil C₁-C₄-amino, di(alquil C₁-C₄)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo y/o con benciltio; siendo posible que el fenilo y el benciltio estén a su vez sustituidos en el anillo fenilo con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

Ra₅ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfoniloxi, hidroxilo, mercapto, amino, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonil-N(alquil C₁-C₄)-, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, ciano, halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfínil-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, triazolilo, fenilo, feniltio, fenilsulfínilo, fenilsulfonilo o fenoxi; siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén sustituidos con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro; y sales/N-óxidos/isómeros/enantiómeros agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de sustituyentes anteriores pueden ser de cadena lineal o ramificados, y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo. Los radicales alcoxi, alquenoilo y alquinilo derivan de los radicales alquilo antes mencionados. Los grupos alquenoilo y alquinilo pueden ser mono- o poli-insaturados. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo; preferiblemente metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica a halógeno junto con otros significados, tales como haloalquilo o halofenilo. Los grupos haloalquilo que tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroprop-2-ilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo y perfluoro-n-hexilo.

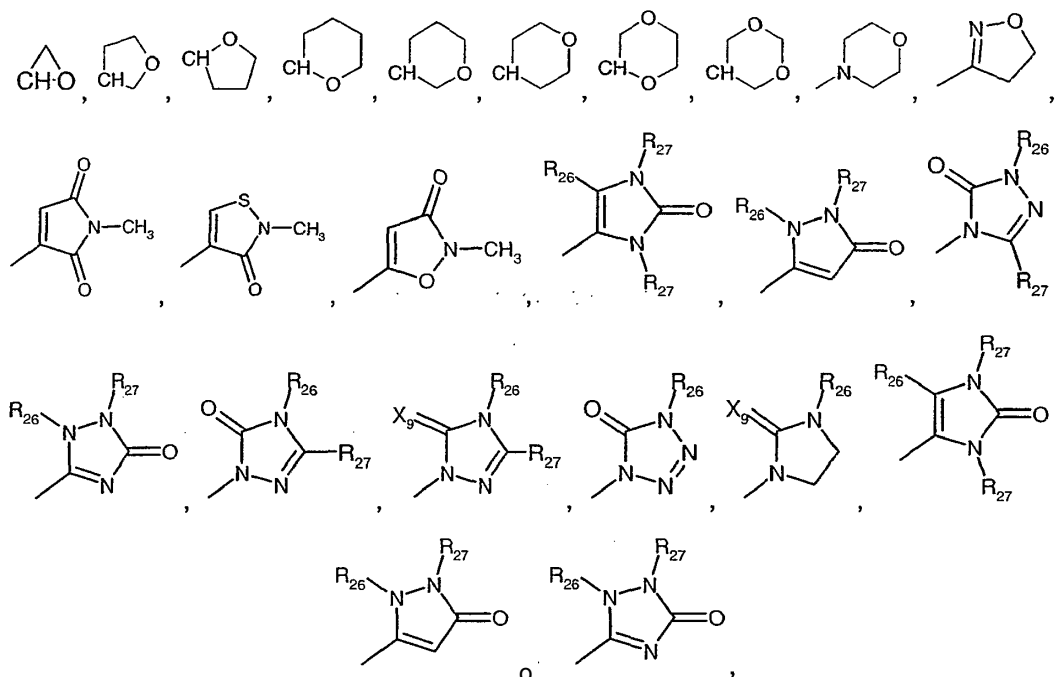
Los grupos alqueno y alquino pueden ser mono- o poli-insaturados, de manera que también se incluyen cadenas alquilo, alqueno y alquino que tienen uno o más dobles o triples enlaces. Alqueno es, por ejemplo, vinilo, alilo, isobuten-3-ilo, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ o $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$. Un alquino preferido es, por ejemplo, propargilo, y un alqueno preferido es $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2-$.

Una cadena alquileo puede estar también sustituida con uno o más grupos alquilo de C₁-C₃, especialmente con grupos metilo. Tales cadenas alquileo y grupos alquileo están preferiblemente no sustituidos. Lo mismo se aplica también a todos los grupos que contienen cicloalquilo de C₃-C₆, oxacicloalquilo de C₃-C₅, tía-cicloalquilo de C₃-C₅, dioxacicloalquilo de C₃-C₄, ditiacicloalquilo de C₃-C₄ o oxatiacicloalquilo de C₃-C₄, que aparecen, por ejemplo, también como parte de sistemas anulares heterocíclicos que contienen oxígeno y azufre de los radicales Ra₁ y Ra₂.

Una cadena alquileo de C₁-C₄, alquilenilo de C₁-C₄ o alquinileno de C₂-C₄ que puede estar interrumpida con oxígeno, -N(alquilo de C₁-C₄)-, azufre, sulfinilo o con sulfonilo, o en X₂ o X₆ en el significado de una cadena alquileo C₁-C₆, alquilenilo de C₃-C₆ o alquinileno de C₃-C₆ que puede estar mono- o poli-sustituida con halógeno o con X₄ o X₈, y en el que los enlaces insaturados de la cadena no están enlazados directamente al sustituyente X₁ o X₅, se entiende que es, por ejemplo -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -SCH₂-, -SCH₂CH₂-, -SCH₂CH₂CH₂-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂SO₂CH₂-, -CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂S(O)CH₂CH₂-, -CH₂SO₂CH₂CH₂-, -CH₂SO₂NH-, -CH₂N(CH₃)SO₂CH₂CH₂-, -N(SO₂Me)CH₂CH₂-, -CH₂C(O)NH- o -CH₂NHC(O)CH₂-. En consecuencia, se entiende que una cadena alquilenilo de C₂-C₄ que puede estar interrumpida con oxígeno es, por ejemplo, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂CH₂- o -CH=CHCH₂OCH₂-, y se entiende que una cadena alquinileno de C₂-C₄ que puede estar interrumpida con oxígeno es, por ejemplo, -C≡C-, -C≡CCH₂-, -C≡CCH₂O-, -C≡CCH₂OCH₂- o -OC≡CCH₂-.

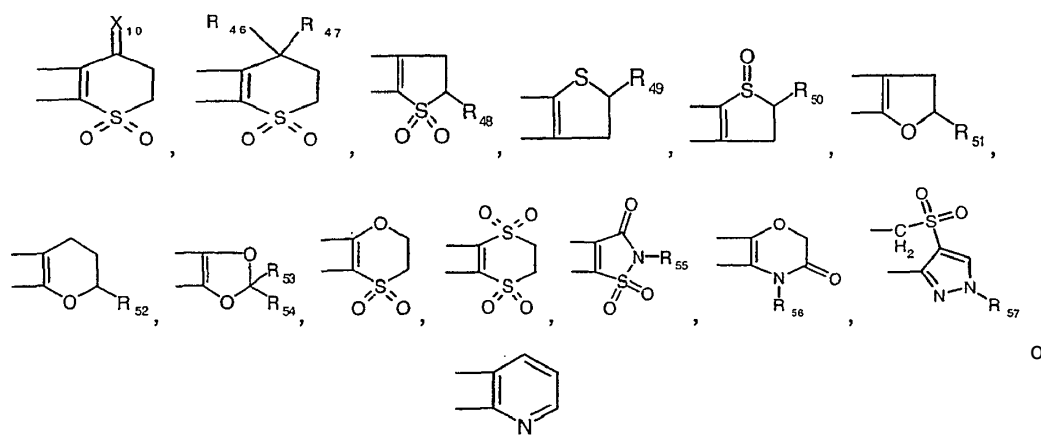
Un sistema anular mono- o bi-cíclico de tres a diez miembros Ra₁ o Ra₂, que puede estar interrumpido una o hasta tres veces seleccionado de oxígeno, azufre, S(O), SO₂, N(Ra₆), carbonilo y C(=NORa₇) y que está enlazado al átomo de carbono del sustituyente A₁ o al grupo Q₁ o Q₂ ya sea directamente o mediante un puente alqueno de C₁-C₄, alqueniilo de C₁-C₄ o alquinileno de C₂-C₄ que puede estar interrumpido con oxígeno, -N(alquilo de C₁-C₄)-, azufre, sulfenilo o con sulfonilo, se entiende que es, por ejemplo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-metil-1H-pirrol-3-ilo, 2-furilo, 5-metil-2-furilo, 3-furilo, 5-metil-2-tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, 4-metil-2-oxazolilo, 5-metil-2-oxazolilo, 2-oxazolilo, 2-metil-5-oxazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazolilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 5-metil-3-isotiazolilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-metil-3-furazanilo, 3-furazanilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1H-

tetrazol-5-ilo, 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-tetrazol-2-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 6-metil-3-piridazinilo, 5-metil-3-piridazinilo, 3-piridazinilo, 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, 4-metil-2-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 2-metil-4-pirimidinilo, 2-cloro-4-pirimidinilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-metil-5-pirimidinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 2-pirazinilo, 4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-ilo, 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 4-metil-1,3,5-triazin-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-6-ilo,



en las que cada R_{26} es metilo, cada R_{27} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 , alcoxi de C_1 - C_3 , alquil C_1 - C_3 -tio o trifluorometilo, y X_9 es oxígeno o azufre.

Un sistema anular monocíclico o bicíclico adicionalmente condensado (fusionado), que se forma, por ejemplo, mediante dos sustituyentes adyacentes Ra_1 y Ra_2 o Ra_1 y Ra_5 y que está interrumpido una vez o hasta tres veces seleccionado de oxígeno, azufre, $S(O)$, SO_2 , $-N(Ra_6)-$, carbonilo y $C(=NORa_7)$ y que puede estar sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes se entiende que es, por ejemplo, un sistema anular bidentado condensado de fórmula



en las que especialmente R_{46} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , haloalquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 o alquil C_1 - C_4 -tio; R_{47} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 - C_4 o alcoxi de C_1 - C_4 ; R_{50} , R_{51} , R_{52} , R_{53} , R_{54} , R_{55} , R_{56} , R_{57} , R_{58} y R_{59} son cada uno, independientemente de los otros, hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 ; y X_{10} es oxígeno o NOR_{59} .

Un grupo heteroarilo Y sustituido al menos en la posición orto se entiende que es especialmente un grupo heteroarilo aromático de 5 ó 6 miembros como se define antes, que está, además, sustituido una vez o hasta tres veces con sustituyentes seleccionados de los significados de Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 y Ra_4 y Ra_5 en el átomo de nitrógeno y/o en el átomo de carbono.

Usando el procedimiento según la invención es posible, especialmente de forma ventajosa, preparar el herbicida ciclohexanodiona descrito en los documentos WO 00/15615, WO 00/37437, WO 01/66522 y WO 01/94339.

Los compuestos de fórmula I que son muy adecuados para la preparación usando el procedimiento según la invención son aquellos en los que

5 R₁ y R₂ son hidrógeno;

Q es Q₁, en el que A₄ es CRa₁ o N(O)_p;

p es 0;

10 Ra₁ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquénil C₃-C₆-oxi, haloalquénil C₃-C₆-oxi, alquínil C₃-C₆-oxi, alcoxi C₁-C₄-alcoxi de C₁-C₂, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₂-alcoxi de C₁-C₂, (cicloalquil C₃-C₆)-alcoxi de C₁-C₂, (1,3-dioxolan-2-il)-alcoxi de C₁-C₂, (tetrahidrofuran-2-il)-alcoxi de C₁-C₂, (tetrahidro-furan-3-il)oxi, (oxetan-3-il)oxi, (cicloalquil C₃-C₆)oxi, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, di(alquil C₁-C₄)-amino, alcoxi C₁-C₂-etilamino, alcoxi C₁-C₂-etil-(N-metil)amino, morfolino, alquil C₁-C₄-carbonilaminoetoxi, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, hidroximetilo, alcoxi C₁-C₆-metilo, halo-alcoxi C₁-C₆-metilo, alquénil C₃-C₆-oximetilo, haloalquénil C₃-C₆-oximetilo, alquínil C₃-C₆-oximetilo, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₂-metilo, (cicloalquil C₃-C₆)metoximetilo, (1,3-dioxolan-2-il)-metoximetilo, (tetrahidro-furan-2-il)metoximetilo, (tetrahidro-furan-3-il)oximetilo, (oxetan-3-il)oximetilo, (cicloalquil C₃-C₆)oximetilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino-alcoxi de C₁-C₂, haloalquilo de C₁-C₄, ciano, halógeno, fenilo o benciloxi, siendo posible que el grupo que contiene fenilo esté a su vez sustituido con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro;

20 Ra₂ es alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquénilo de C₂-C₆, haloalquénilo de C₂-C₆, alquínilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con halo o alcoxi C₁-C₂-metilo, alcoxi de C₁-C₆, alquénil C₃-C₆-oxi, alquínil C₃-C₆-oxi, haloalcoxi de C₁-C₆, haloalquénil C₃-C₆-oxi, alcoxi C₁-C₄-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alcoxi de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alcoxi de C₁-C₄, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-sulfonilo, di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonil-N(alquilo de C₁-C₄), ciano, halógeno, hidroxil-alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonil-alquilo de C₁-C₄, ciano-alquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₆-carboniloxi-alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carboniloxi-alquilo de C₁-C₄, fenoxi-alquilo de C₁-C₄, benciloxi-alquilo de C₁-C₄, benzoiloxi-alquilo de C₁-C₄, benciloxi, benciltio, fenoxi o feniltio, siendo posible que los grupos que contienen fenilo estén a su vez sustituidos con alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro; o

Ra₂ es el grupo -X₁-X₃ o el grupo -X₂-X₁-X₃, en los que X₁, X₂ y X₃ son como se definen aquí anteriormente; o

Ra₃ es hidrógeno; o

35 Ra₄ es hidrógeno o metilo; o

40 Ra₅ es haloalquilo de C₁-C₆, haloalquénilo de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonil-N(alquilo de C₁-C₄), ciano, halógeno, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-tiometilo, alquil C₁-C₄-sulfonilmetilo, alquil C₁-C₄-sulfonilmetilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

Los compuestos de fórmula I que son especialmente muy adecuados para la preparación usando el procedimiento según la invención son aquellos en los que

R₂ y R₅ son juntos etileno;

R₁ y R₆ son hidrógeno;

45 A₂ es C(R₃R₄)_n, en el que R₃ y R₄ son hidrógeno y n es 1.

El procedimiento según la invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos.

Etapas de Reacción a):

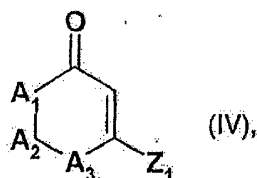
50 Un agente de bromación preferido es bromuro de oxalilo. Un agente de cloración adecuado es cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o fosgeno. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como, por ejemplo, una amina terciaria o amina heterocíclica, o en un carbonato o hidrogenocarbonato inorgánico. La reacción se puede llevar a cabo además sin la adición de una base en presencia de una cantidad catalítica de una amida terciaria, tal como, por ejemplo, dimetilformamida. La reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III se

lleva a cabo en presencia de una base tal como, por ejemplo, una amina terciaria o amina heterocíclica, o un carbonato inorgánico y una cantidad catalítica de una amida terciaria tal como, por ejemplo, dimetilformamida, siendo R_9 preferiblemente metilo. La Etapa de Reacción a) se puede llevar a cabo a temperaturas de 0°C a 100°C.

Los disolventes adecuados son éteres, hidrocarburos o hidrocarburos clorados.

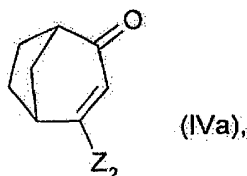
- 5 Los compuestos de fórmula II son conocidos; están comercialmente disponibles en algunos casos, o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los intermedios de fórmula IV



- 10 en la que A_1 , A_2 y A_3 son como se definen para la fórmula I, y Z_1 es cloro, bromo u OSO_2R_9 , siendo R_9 como se define para la fórmula III, se desarrollaron específicamente para el presente procedimiento.

La presente invención proporciona así además un compuesto de fórmula (IVa):



en la que Z_2 es cloro, bromo u OSO_2CH_3 .

Etapa de Reacción b):

- 15 La Etapa de Reacción b) se lleva a cabo en ausencia de agua y en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria, preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente tal como hidrocarburo, acetonitrilo, éter o un disolvente aprótico dipolar. Cuando Z_1 es OSO_2R_9 , la reacción se lleva a cabo preferiblemente en clorobenceno, tolueno, acetonitrilo o tetrahydrofurano. Para activar el grupo saliente Z_1 , es ventajosa la presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un ácido de Lewis tal como
- 20 $ZnCl_2$ o $AgClO_4$. Cuando Z_1 es cloro o bromo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de acetonitrilo, tolueno, xileno o clorobenceno como disolvente. Cuando Z_1 es OSO_2R_9 , las temperaturas de reacción son de 0°C a 150°C; preferiblemente de 0°C a 100°C. Cuando Z_1 es cloro o bromo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas de 80°C a 130°C.

Etapa de Reacción c):

- 25 En una realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, la reacción según la Etapa de Reacción c) se lleva a cabo sin aislamiento de intermedios, es decir, el compuesto de fórmula VI obtenido según la Etapa de Reacción b) se trata *in situ* con iones cianuro en presencia de una base.

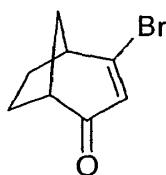
- 30 Los iones cianuro se usan preferiblemente en cantidades de 0,01% a 15%. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 50°C a 150°C, especialmente entre 50°C a 100°C, en ausencia de agua y en presencia de una base, por ejemplo de 0,1 a 2,5 equivalentes de trietilamina, o base de Hünig.

- 35 Una fuente de ion cianuro adecuada es, por ejemplo, cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de cobre (I), cianohidrina de acetona o cianuro de trimetilsililo, preferiblemente cianuro de potasio. Los disolventes adecuados para la Etapa de Reacción c) son, por ejemplo, hidrocarburos, acetonitrilos, éteres, hidrocarburos clorados y disolventes apróticos dipolares. Tales transposiciones de éster enólico se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-0186117.

En una realización muy especialmente preferida del procedimiento según la invención, las Etapas de Reacción a), b) y c) se llevan a cabo sin aislamiento de intermedios, en forma de una reacción en un solo recipiente. La posibilidad de llevar a cabo el procedimiento según la invención en una reacción de un solo recipiente constituye una ventaja considerable, especialmente para la aplicación a gran escala.

- 40 El procedimiento según la invención se explicará con mayor detalle en los siguientes Ejemplos de Preparación:

Ejemplo P1: Preparación de 3-bromobiciclo[3.2.1]oct-2-en-1-ona:

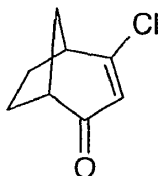


A una disolución de 5 g (34,4 mmoles) de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (preparación según el documento JP 10265441 A2) en 50 ml de diclorometano se añadieron, en sucesión, con agitación, 0,05 ml de dimetilformamida y después, durante el transcurso de 15 minutos, 8,9 g (41,3 mmoles) de bromuro de oxalilo en porciones, durante lo cual se desprendió gas. La reacción exotérmica se controló usando un baño de agua. La disolución marrón clara resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó entonces con 50 ml de disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio, observándose un grado elevado de formación de espuma, y después se secó usando sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente *a vacío*, se obtuvieron 4,8 g (56% de teoría) de 3-bromobiciclo[3.2.1]oct-2-en-1-ona en forma de un aceite marrón oscuro.

MS: 202 (M^+ isótopo ^{81}Br), 200 (M^+ isótopo ^{79}Br), 161, 159, 133, 131, 121, 91, 77, 65, 51, 39

RMN ^1H (CDCl_3): 1,60-1,70 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 6,20 (s, 1H).

Ejemplo P2: 3-Clorobiciclo[3.2.1]oct-2-en-1-ona:

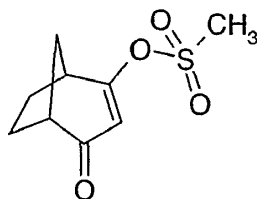


A una disolución de 4,8 g (32,8 mmoles) de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona en 50 ml de diclorometano se añadieron, en sucesión, con agitación, 0,05 ml de dimetilformamida y después, durante el transcurso de 30 minutos, 5 g (39,4 mmoles) de cloruro de oxalilo en porciones, durante lo cual se desprendió gas. La reacción exotérmica se controló usando un baño de agua. La disolución rojo-marrón resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en dos porciones iguales. Una porción de la mezcla de reacción se lavó entonces con 50 ml de disolución 1 M de hidrogenocarbonato de sodio, observándose un grado elevado de formación de espuma. Tras eliminar el disolvente *a vacío*, se obtuvieron 1,9 g (70% de teoría) de 3-clorobiciclo[3.2.1]oct-2-en-1-ona en forma de un aceite marrón.

MS: 158 (M^+ isótopo ^{37}Cl), 156 (M^+ isótopo ^{35}Cl), 117, 115, 91, 87, 77, 65, 51, 39

RMN ^1H (CDCl_3): 1,60-1,70 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 6,00 (s, 1H)

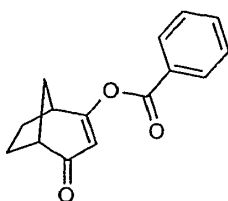
Ejemplo P3: Preparación de éster del ácido 4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il-metanosulfónico:



Se calentaron 13,82 g (100 mmoles) de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona, 11,46 g (100 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo y 15,18 g (150 mmoles) de trietilamina en 100 ml de cloroformo a una temperatura de 60 a 65°C con agitación durante 24 horas. Se obtuvieron 15,3 g de éster del ácido 4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il-metanosulfónico en forma de un producto similar a una goma, marrón, que se puede usar para la siguiente Etapa de Reacción sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,6-1,75 (m, 2H), 1,9 a 2,2 (m, 4H), 2,9-3,0 (m, 2H, cabeza de puente), 3,25 (s, 3H, $\text{CH}_3 \text{SO}_3^-$), 5,8 (s, 1H, vinilo).

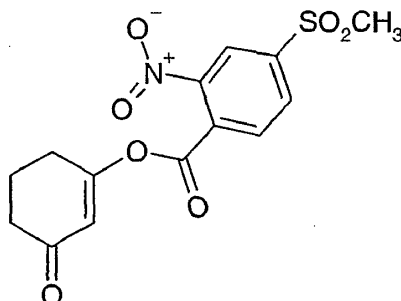
Ejemplo P4: Preparación de 2-fenilcarboniloxi-4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-eno:



Se calentaron 2,165 g (10 mmoles) de éster del ácido 4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il-metanosulfónico (Ejemplo de Preparación P3), 1,34 g (11 mmoles) de ácido benzoico y 1,52 g (15 mmoles) de trietilamina en 20 ml de clorobenceno con agitación durante 8 horas. La mezcla de reacción enfriada se lavó entonces con ácido sulfúrico acuoso al 5% y con hidróxido de sodio acuoso al 5%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad mediante evaporación *a vacío*. Se obtuvieron 2,99 g de 2-fenilcarboniloxi-4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-eno en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,65-1,8 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 4H), 2,95-3,1 (m, 2H, cabeza de puente), 5,85 (s, 1H, vinilo), 6,95-7,05 (m, 2H, arilo), 7,1-7,2 (m, 1H, arilo), 8,05-8,15 (m, 2H, arilo).

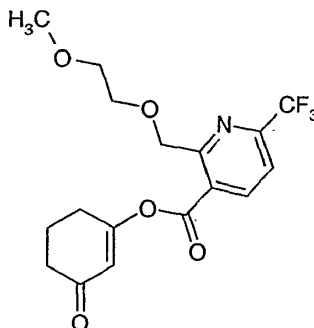
Ejemplo P5: Preparación de 3-(2-nitro-4-metilsulfonil-fenilcarboniloxi)-ciclohex-2-en-1-ona:



A una mezcla de 157 mg (1,15 mmoles) de 3-clorociclohex-2-en-1-ona (preparada como se describe en Synthesis (1974), (1), 47-8), 16 mg (0,12 mmoles) de ZnCl_2 , 297 mg (1,15 mmoles) de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico y 3 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, durante el transcurso de 15 minutos, 166 mg (1,27 mmoles) de diisopropiletilamina. Después se añadieron 2 ml adicionales de acetonitrilo y, con agitación, la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 45°C durante 18 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se calentó entonces de nuevo y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se llevó entonces hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó *a vacío*. Después se añadieron 25 ml de diclorometano y 0,35 g de ácido clorhídrico al 36% en 5 ml de agua, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con 10 ml de agua, se secó usando sulfato de magnesio, y se concentró *a vacío*. Se obtuvieron 197 mg de 3-(2-nitro-4-metilsulfonil-fenilcarboniloxi)-ciclohex-2-en-1-ona en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,10-2,20 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,20 (s, 3H, CH_3SO_2), 6,10 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 8,00 (d, 1H, ar. H), 8,35 (d, 1H, ar. H), 8,65 (s, 1H, ar. H).

Ejemplo P6: Preparación de 3-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-ilcarboniloxi)-ciclohex-2-en-1-ona:



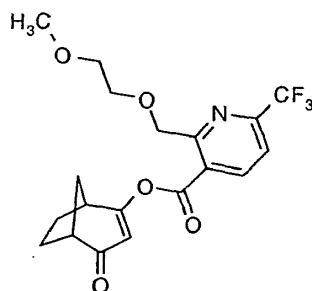
A una mezcla de 157 mg (1,15 mmoles) de 3-clorociclohex-2-en-1-ona, 16 mg (0,12 mmoles) de ZnCl_2 , 324 mg (1,15 mmoles) de ácido 2-metoxietoximetil-6-trifluorometilnicotínico (preparación descrita en el documento WO 2001094339) y 2 ml de tolueno se añadieron gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, durante el transcurso de 15 minutos, 166 mg (1,27 mmoles) de diisopropiletilamina. Después se añadieron 2 ml de tolueno adicionales y, con agitación, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo moderado durante 18 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se llevó entonces hasta temperatura ambiente y se añadieron 30 ml de diclorometano y 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,1 M (20 ml) y dos veces con agua (10 ml).

Después de secar usando sulfato de magnesio y de concentrar *a vacío*, se obtuvieron 226 mg de 3-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carboniloxi)-ciclohex-2-en-1-ona en forma de un aceite naranja-marrón.

MS: 373 (M^+), 354, 328, 262, 230, 202, 187, 159, 139, 109, 95, 59, 45.

5 RMN 1H ($CDCl_3$): 2,10-2,20 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H, CH_3O), 3,50 (CH_2CH_2O), 3,70 (OCH_2CH_2), 5,00 (s, 2H, ar. CH_2), 6,10 (s, 1H, $C=CH$), 7,75 (d, 1H, ar. H), 8,30 (d, 1H, ar. H).

Ejemplo P7: Preparación de 4-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona:

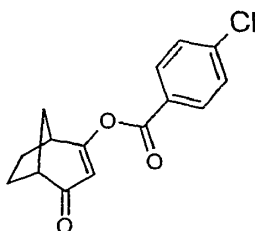


10 Una mezcla de 200 mg (1,15 mmoles) de 4-clorobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (Ejemplo de preparación P2), 16 mg (0,12 mmoles) de $ZnCl_2$, 324 mg (1,15 mmoles) de ácido 2-metoxietoximetil-6-trifluorometilnicotínico, 166 mg (1,27 mmoles) de diisopropiletilamina y 5 ml de tolueno se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta que se formó una disolución marrón clara que tenía un sedimento blanco. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a reflujo moderado durante 26 horas en un baño de aceite, con agitación. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de diclorometano. Entonces la disolución se lavó dos veces con agua (20 ml cada vez) y después dos veces con ácido clorhídrico 0,1 M (20 ml cada vez) y nuevamente dos veces con agua (15 ml cada vez). Después de secar la disolución orgánica usando sulfato de magnesio y de concentrar *a vacío*, se obtuvieron 284 mg de 4-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona en forma de un aceite marrón.

MS: 399 (M^+), 380, 354, 262, 230, 204, 187, 159, 139, 121, 91.

20 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,65-1,75 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,00 (br t, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,35 (s, 3H, OCH_3), 3,50 (m, 2H, CH_2CH_2O), 3,70 (m, 2H, OCH_2CH_2), 5,00 (s, 2H, ar. CH_2), 5,90 (s, 1H, $C=CH$), 7,75 (d, 1H, ar. H), 8,30 (d, 1H, ar. H).

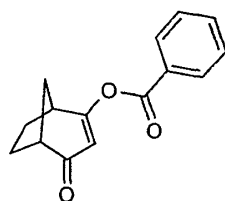
Ejemplo P8: Preparación de 4-(4-clorofenil-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona:



25 Una mezcla de 500 mg de 4-clorobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (Ejemplo de Preparación P2), 440 mg de $ZnCl_2$, 400 mg de ácido 4-clorobenzoico, 1,05 g de diisopropiletilamina y 5 ml de tolueno se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano y se lavó con ácido sulfúrico acuoso al 5% y con hidróxido de sodio acuoso al 5%. Después de la concentración de la fase orgánica hasta sequedad mediante evaporación, se obtuvieron 0,6 g de 4-(4-clorofenil-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona.

30 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,65-1,8 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 4H), 2,95-3,1 (m, 2H, cabeza de puente), 5,85 (s, 1H, vinilo), 6,95-7,05 (m, 2H, arilo), 8,0-8,1 (m, 2H, arilo).

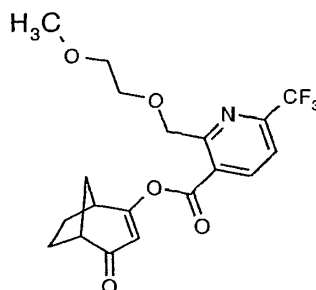
Ejemplo P9: Preparación de 4-fenil-carboniloxi-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona:



Una mezcla de 500 mg de 4-clorobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (Ejemplo de Preparación P2), 440 mg de ZnCl_2 , 400 mg de ácido 4-benzoico, 1,05 g de diisopropilamina y 5 ml de tolueno se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano y se lavó con ácido sulfúrico acuoso al 10%. Después de la concentración de la fase orgánica hasta sequedad mediante evaporación, se obtuvieron 0,4 g de 4-fenil-carboniloxi-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,65-1,8 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 4H), 2,95-3,1 (m, 2H, cabeza de puente), 5,85 (s, 1H, vinilo), 6,95-7,05 (m, 2H, arilo), 7,1-7,2 (m, 1H, arilo), 8,05-8,15 (m, 2H, arilo).

Ejemplo P10: Preparación de 4-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona:

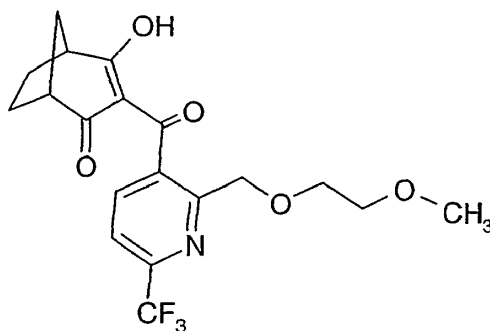


Una mezcla de 27 g de una disolución al 6,2% de 4-bromobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (Ejemplo de Preparación P1) en clorobenceno, 110 mg de ZnCl_2 , 2,34 g de ácido 2-metoxietoximetil-6-trifluorometilnicotínico y 1,2 g de base de Hünig se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno hasta que se formó una disolución marrón oscuro. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo moderado durante 19 horas en un baño de aceite, con agitación. La mezcla se dividió entonces en 2 porciones. A una porción se añadieron 1,12 g adicionales de ácido 2-metoxietoximetil-6-trifluorometilnicotínico, 0,06 g de ZnCl_2 y 0,6 g de base de Hünig. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a reflujo moderado durante 12 horas en un baño de aceite, con agitación. La disolución se lavó entonces dos veces con ácido clorhídrico 0,1 M (20 ml cada vez) y dos veces con agua (20 ml cada vez). Después de secar la disolución orgánica usando sulfato de magnesio y de concentrar a vacío, se obtuvieron 3,9 g de 4-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carboniloxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona en forma de un aceite marrón.

MS: 399 (M^+), 380, 354, 262, 230, 202, 187, 159, 139, 121, 91.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,65-1,75 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,00 (br t, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,35 (s, 3H, OCH_3), 3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,70 (m, 2H, OCH_2CH_2), 5,00 (s, 2H, ar. CH_2), 5,90 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 7,75 (d, 1 H, ar. H), 8,30 (d, 1H, ar. H).

Ejemplo P11: Preparación de 4-hidroxi-3-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-il-carbonil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona:



A una mezcla de 200 mg (1,15 mmoles) de 4-clorobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (Ejemplo de Preparación P2), 16 mg (0,12 mmoles) de ZnCl_2 , 324 mg (1,15 mmoles) de ácido 2-metoxietoximetil-6-trifluorometilnicotínico y 2 ml de

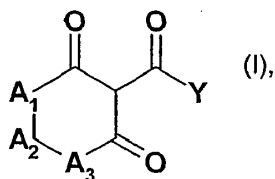
5 tolueno se añadieron gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, durante el transcurso de 15 minutos, 166 mg (1,27 mmoles) de diisopropiletilamina. Después se añadieron 2 ml adicionales de tolueno y, con agitación, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo moderado durante 23 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se añadieron 4 ml de acetonitrilo, 2 gotas de cianhidrina, 465 mg de trietilamina y 1 ml adicional de acetonitrilo. Después de secar la fase orgánica usando sulfato de magnesio y de concentrar *a vacío*, se obtuvieron 452 mg de 4-hidroxi-3-(2-metoxietoximetil-6-trifluorometil-piridin-3-ilcarbonil)-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona en forma de un aceite viscoso.

MS: 399 (M^+), 380, 356, 340, 310, 282, 256, 228, 202, 174, 152, 128, 67, 45.

10 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,70-1,80 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 4H), 2,90 (br s, 1H), 3,15 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H, OCH_3), 3,40 (m, 2H, CH_2CH_2O), 3,50 (m, 2H, OCH_2CH_2), 4,75 (s, 2H, ar. CH_2), 7,60 (s, 2H, ar. H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en la que Y es un sustituyente orgánico que se selecciona de manera que el compuesto de fórmula I tiene un valor de pK de 1 a 5;

A₁ es CR₁R₂;

A₂ es oxígeno, C(O), SO₂ o (CR₃R₄)_n;

n es 1 o 2;

A₃ es CR₅R₆;

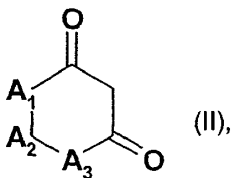
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente de los otros, alquilo de C₁-C₄ que puede estar mono-, di- o tri-sustituido con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilo o con heteroarilo, siendo posible que los grupos fenilo y heteroarilo estén a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo o con haloalquilo de C₁-C₄, siendo los sustituyentes en el nitrógeno del anillo heterocíclico distintos de halógeno; y/o R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente de los otros, hidrógeno, alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, fenilo o heteroarilo, siendo posible que los grupos fenilo y heteroarilo estén a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo o con haloalquilo de C₁-C₄, siendo los sustituyentes en el nitrógeno del anillo heterocíclico distintos de halógeno; y/o

R₁ y R₂ forman juntos un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo de C₁-C₄ y/o interrumpido con oxígeno, azufre, S(O), SO₂, OC(O), NR₇ o con C(O); y/o

R₂ y R₄ juntos, o R₂ y R₅ juntos, forman una cadena alquilenos de C₁-C₃ que puede estar interrumpida con oxígeno, azufre, SO, SO₂, OC(O), NR₈ o con C(O); siendo posible que esta cadena alquilenos de C₁-C₃ esté a su vez sustituida con alquilo de C₁-C₄; y

R₇ y R₈ son cada uno, independientemente del otro, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo; procedimiento en el que

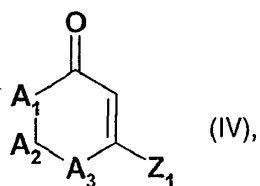
a) un compuesto de fórmula II



en la que A₁, A₂ y A₃ son como se definen para la fórmula I, se hace reaccionar, en presencia de un disolvente inmiscible con agua, en presencia de una base o una cantidad catalítica de amida terciaria, ya sea con un agente de cloración o bromación o con un compuesto de fórmula III

Cl-SO₂R₉ (III),

en la que R₉ es alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, fenilo o fenilo sustituido con alquilo de C₁-C₄, para formar el compuesto de fórmula IV

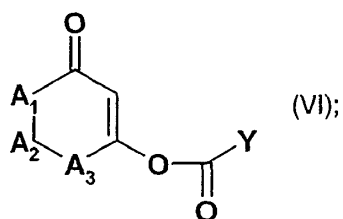


en la que A_1 , A_2 y A_3 son como se definen para la fórmula I y Z_1 es cloro, bromo o OSO_2R_9 , siendo R_9 como se define aquí anteriormente;

b) el compuesto de fórmula IV se convierte, usando un compuesto de fórmula V



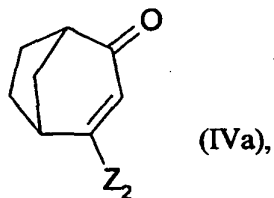
en la que Y es como se define anteriormente y M^+ es el catión hidrógeno o un ion de metal alcalino, ion de metal alcalino-térreo o un ión amonio, en el compuesto de fórmula VI



y

10 c) entonces el compuesto de fórmula VI se trata con una fuente de cianuro en presencia de una base.

2. Compuestos de fórmula IVa



en la que Z_2 es cloro, bromo o OSO_2CH_3 .