

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
08. Februar 2018 (08.02.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2018/024659 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 317/72 (2006.01)

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/069287

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Juli 2017 (31.07.2017)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

**Veröffentlicht:**

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)

(30) Angaben zur Priorität:  
16182706.8 04. August 2016 (04.08.2016) EP

(71) Anmelder: BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESEL-  
LSCHAFT [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Mon-  
heim am Rhein (DE).

(72) Erfinder: HIMMLER, Thomas; Schoene Aussicht 1 b,  
51519 Odenthal (DE). HAHN, Julia, Johanna; Einsteinstr.  
38, 40589 Düsseldorf (DE). CREDE, Joachim; Hermann-  
str. 36a, 42277 Wuppertal (DE).

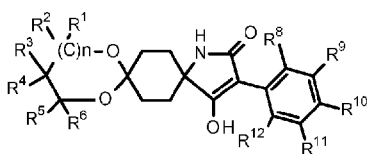
(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789  
Monheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,  
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,  
SA, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
RU, TJ, TM), europäisches (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, RS, SE, SI,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SPIROKETAL-SUBSTITUTED CYCLIC KETOENOLS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SPIROKETAL-SUBSTITUIERTEN CYCLISCHEN  
KETOENOLEN



(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing spiroke-  
(XI) tal-substituted cyclic ketoenols which can be used as insecticides, acaricides or her-  
bicides. Another subject matter of the present invention are novel intermediates for  
producing spiroketal-substituted cyclic ketoenols.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Her-  
stellung von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen, die als Insektizide,  
Akarizide oder Herbizide Verwendung finden können. Ebenfalls Gegenstand der  
vorliegenden Erfindung sind neue Zwischenprodukte zur Herstellung von spiro-  
ketal-substituierten cyclischen Ketoenolen.



WO 2018/024659 A1

**Verfahren zur Herstellung von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen**

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen, die als Insektizide, Akarizide oder Herbizide Verwendung finden können. Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Zwischenprodukte zur Herstellung von spiroketal-

5 substituierten cyclischen Ketoenolen.

Es ist bereits bekannt geworden, dass bestimmte spiroketal-substituierte cyclische Ketoenole insektizide, akarizide oder herbizide Wirksamkeit zeigen (WO 99/16748; WO 06/089633). Eine bekannt gewordene Synthese (A) solcher spiroketal-substituierter cyclischer Ketoenole geht von entsprechend spiroketal-

10 substituierten Cyclohexanonen der allgemeinen Formel (I) aus, die in einer Bucherer-Bergs-Reaktion zu den spiroketal-substituierten Hydantoinen der allgemeinen Formel (II) umgesetzt werden. Alkalische Verseifung dieser Hydantoine ergibt die spiroketal-substituierten Aminosäuren der allgemeinen Formel (III). Diese Aminosäuren werden dann nach bekannten Methoden der organischen Chemie (beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkohol  $R^7$ -OH und Thionylchlorid) zu den spiroketal-

15 substituierten Aminosäureestern der allgemeinen Formel (IV;  $R^7$  gleich  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl) verestert. Diese Aminosäureester werden dann mit Phenylelessigsäurechloriden der allgemeinen Formel (VII) am Stickstoff zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) acyliert. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) werden dann in einer Dieckmann-Reaktion durch Einwirkung einer starken Base wie Kalium-tertiärbutylat oder Natriummethanolat zu den spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI) cyclisiert. Dieses Verfahren (A) ist in Schema 1 abgebildet.

20 Ein erheblicher Nachteil dieses Verfahrens (A) besteht darin, dass bei der Veresterung der Aminosäuren der allgemeinen Formel (III) unter sauren Bedingungen fast immer auch eine zumindest teilweise Umketalisierung des cyclischen Ketals zu einem acyclischen Ketal (geminale Bis(alkoxy)-Verbindung) der allgemeinen Formel (V) stattfindet. Außerdem zeigt sich in der Praxis, dass auch unter prinzipiell wasserfreien Bedingungen, wenn auch nur in geringeren Anteilen, zusätzlich Ketone der allgemeinen

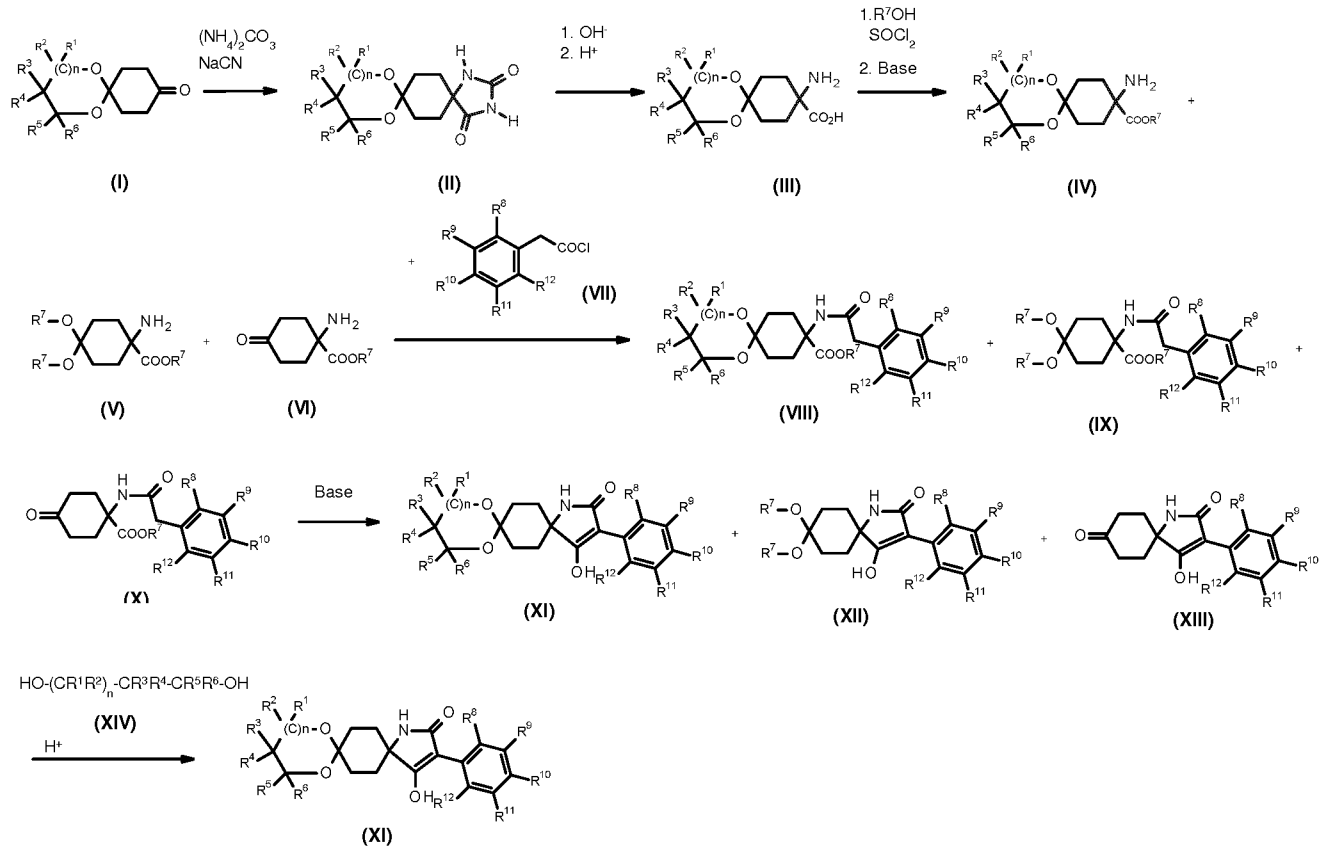
25 Formel (VI) gebildet werden können. Man erhält dann also den Ester als ein Gemisch aus zumindest zwei Produkten der allgemeinen Formeln (IV) und (V), das auch in den folgenden Stufen des Verfahrens (A) zu entsprechenden Produktgemischen führt. Zusätzlich führt die leichte Hydrolysierbarkeit der acyclischen Ketale dazu, dass auch N-acylierte Ketone der allgemeinen Formel (X) entstehen (identisch mit den Produkten der N-Acylierung der Ketoverbindungen der allgemeinen Formel (VI)). So erhält

30 man also nach der N-Acylierung mit einem Phenylelessigsäurechlorid der allgemeinen Formel (VII) die Amide der allgemeinen Formeln (VIII), (IX) und (X). Die Dieckmann-Cyclisierung führt dann zu einem Gemisch der cyclischen Ketoenole der allgemeinen Formeln (XI), (XII) und (XIII). Deshalb ist es für den Erhalt eines sauberen Produktes der allgemeinen Formel (XI) unter technischen Bedingungen (beispielsweise keine Reinigung der Zielverbindung durch Chromatographie möglich) unerlässlich, in

35 einer zusätzlichen Stufe dieses Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI), (XII) und (XIII) mit einem Diol der allgemeinen Formel (XIV) in Gegenwart eines sauren Katalysators zu der

einheitlichen Verbindung der allgemeinen Formel (XI) umzusetzen. Dieser zusätzliche Schritt ist zeit- und kostenintensiv und unökonomisch.

**Schema 1: Verfahren A**

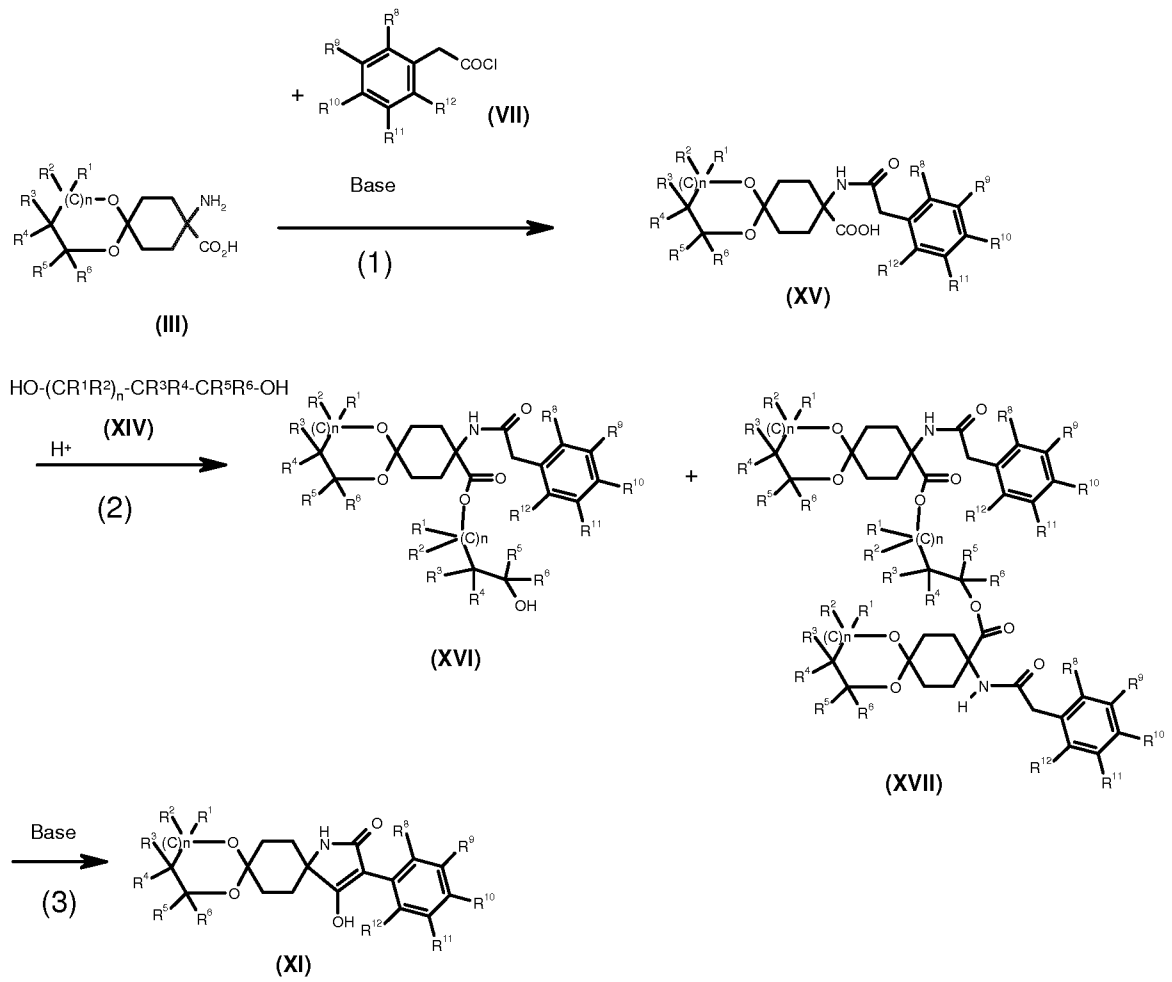


5

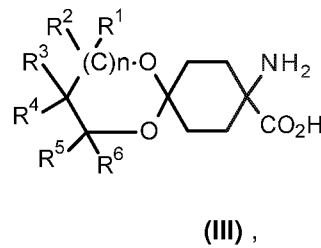
Es bestand daher Bedarf an einem einfacheren, kürzeren Verfahren zur Herstellung von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI).

Es wurde nun gefunden, dass sich die Synthese von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI) überraschend vereinfachen lässt, indem man die spiroketal-substituierten Aminosäuren der allgemeinen Formel (III) in einem ersten Schritt (1) unter Schotten-Baumann-Bedingungen mit einem Phenylessigsäurechlorid der allgemeinen Formel (VII) am Stickstoff acyliert und so die Amide der allgemeinen Formel (VIII) erhält; im zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens dann eine Veresterung unter sauren Bedingungen mit dem Diol der allgemeinen Formel (XIV) durchführt, wobei ein Gemisch der Ester der allgemeinen Formel (XII) und Diester der allgemeinen Formel (XIII) erhalten werden kann; und im dritten Schritt (3) des erfindungsgemäßen Verfahrens dann die Dieckmann-Cyclisierung zu den spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI) durchführt. Das erfindungsgemäße Verfahren (B) ist in Schema 2 dargestellt.

Schema 2: Verfahren B



Die vorliegende Erfindung beinhaltet somit ein neues Verfahren (B) zur Herstellung von spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI), dadurch gekennzeichnet, dass in dem ersten Schritt (1) des Verfahrens spiroketal-substituierten Aminosäuren der allgemeinen Formel (III)



in der die Reste

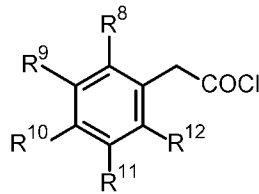
R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl

stehen und

10 n für 0 oder 1

steht,

in Gegenwart einer Base mit einem Phenyllessigsäurechlorid der allgemeinen Formel (VII)

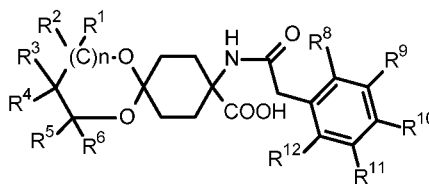


in der die Reste

- 5  $R^8$  bis  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluoralkyl mit ein oder 2 C-Atomen und ein bis fünf Fluoratomen, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Halogen substituiertes Phenyl

stehen,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



10

in der n und die Reste

$R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt;

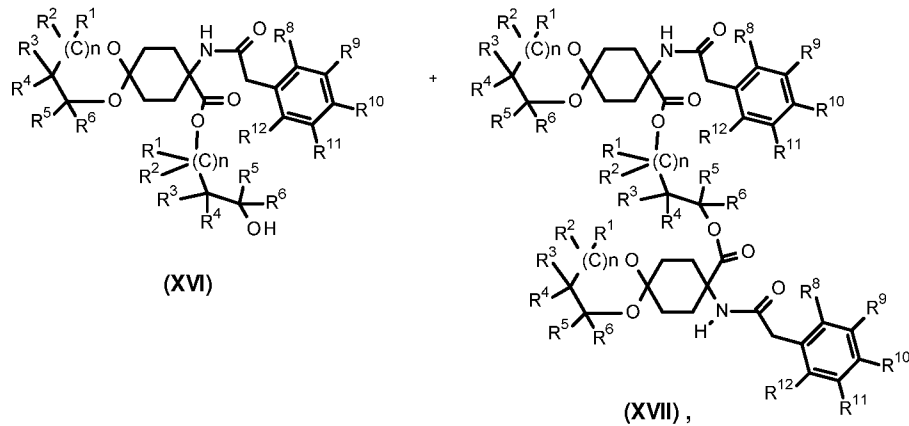
- 15 daraufhin in dem zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XV) mit einem  $\alpha,\omega$ -Diol der allgemeinen Formel (XIV)



(XIV) ,

in der n und die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und im konkreten Einzelfall mit denjenigen in der Verbindung der allgemeinen Formel (XV) identisch sind,

in Gegenwart einer Säure als Katalysator zu den Mono- und Diestern der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)

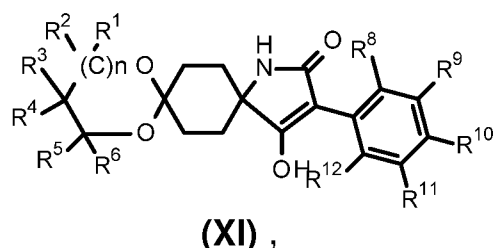


in denen  $n$  und die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und sowohl  $n$  als auch die sich entsprechenden Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

verestert;

daraufhin in dem dritten Schritt (3) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII), in denen  $n$  und die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

durch Reaktion mit einer starken Base zu den spiroketal-substituierten cyclischen Ketoenolen der allgemeinen Formel (XI)



in der  $n$  und die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt.

$R^1$  bis  $R^6$  bedeutet  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ .

$R^8$  bis  $R^{12}$  bedeutet  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ .

In den Formeln (III), (VII), (XV), (XIV), (XVI), (XVII), (XI) steht

$R^1$  bis  $R^6$  unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl,

n bevorzugt für 0 oder 1;

5 R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl,

n besonders bevorzugt für 0 oder 1;

10 R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander ebenso besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander ebenso besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl,

n ebenso besonders bevorzugt für 0;

15 R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Chlor,

n ganz besonders bevorzugt für 0.

Hervorgehoben steht n für 0, R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> für Wasserstoff, R<sup>8</sup> für Methyl, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, R<sup>10</sup> für Chlor, R<sup>11</sup> für Wasserstoff, R<sup>12</sup> für Methyl.

20 Hervorgehoben steht n für 0, R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> für Wasserstoff, R<sup>8</sup> für Methyl, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, R<sup>10</sup> für Methyl, R<sup>11</sup> für Wasserstoff, R<sup>12</sup> für Methyl.

Hervorgehoben steht n für 0, R<sup>3</sup> für Wasserstoff, R<sup>4</sup> für Methyl, R<sup>5</sup> für Wasserstoff, R<sup>6</sup> für Methyl, R<sup>8</sup> für Methyl, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, R<sup>10</sup> für Wasserstoff, R<sup>11</sup> für Methyl, R<sup>12</sup> für Wasserstoff.

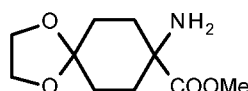
25 Hervorgehoben steht n für 1, R<sup>1</sup> für Wasserstoff, R<sup>2</sup> für Wasserstoff, R<sup>3</sup> für Methyl, R<sup>4</sup> für Methyl, R<sup>5</sup> für Wasserstoff, R<sup>6</sup> für Wasserstoff, R<sup>8</sup> für Methyl, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, R<sup>10</sup> für Chlor, R<sup>11</sup> für Wasserstoff, R<sup>12</sup> für Methyl.

Hervorgehoben steht n für 1, R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> für Wasserstoff, R<sup>8</sup> für Methyl, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, R<sup>10</sup> für Chlor, R<sup>11</sup> für Wasserstoff, R<sup>12</sup> für Methyl.

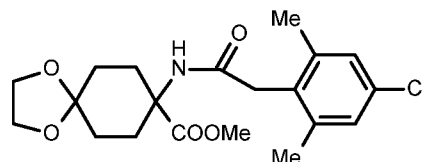
In den Formeln (I), (II) und (XIII), die in Verfahren A beschrieben sind, haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $n$  die oben genannten Bedeutungen.

In den Formeln (IV), (VIII), (IX), (X) und (XII), die in Verfahren A beschrieben sind, haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $n$  die oben genannten Bedeutungen und  $R^7$  steht für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl.

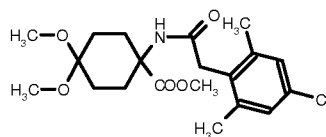
- 5 Besonders hervorgehoben steht  $n$  für 0;  $R^3$  bis  $R^6$  stehen für Wasserstoff;  $R^8$  und  $R^{12}$  stehen für Methyl;  $R^9$  und  $R^{11}$  stehen für Wasserstoff;  $R^{10}$  steht für Chlor und  $R^7$  steht für Methyl:



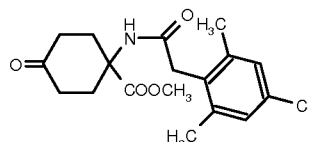
Verbindung der Formel (IV-1):



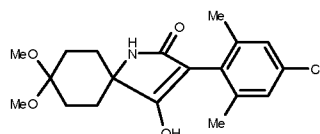
Verbindung der Formel (VIII-1):



Verbindung der Formel (IX-1):

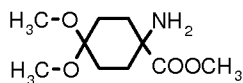


- 10 Verbindung der Formel (X-1):

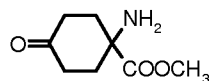


Verbindung der Formel (XII-1):

In den Formeln (V) und (VI), die in Verfahren A beschrieben sind, steht  $R^7$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl. Besonders hervorgehoben steht  $R^7$  steht für Methyl:



Verbindung der Formel (V-1):



- 15 Verbindung der Formel (VI-1):

(Me =  $CH_3$  = Methyl)

Die erste Stufe (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise

in Frage: Dichlormethan, Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, ortho-Dichlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether, 1,4-Dioxan, Essigsäureethylester, Essigsäurebutylester, Wasser oder  
5 Gemische dieser Lösungsmittel. Bevorzugt sind Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Chlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, Tetrahydrofuran, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether, Essigsäureethylester, Essigsäurebutylester, Wasser oder Gemische dieser Lösungsmittel. Besonders bevorzugt sind Gemische von Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Chlorbenzol, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-  
10 ether, Tertiäramyl-methyl-ether mit Wasser (sogenannte Schotten-Baumann-Bedingungen).

Als Base können in der ersten Stufe (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) organische Basen wie beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Morpholin, Pyridin; oder anorganische Basen wie Ammoniak, Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat verwendet  
15 werden. Bevorzugt sind Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.

Feste anorganische Basen können als Feststoffe oder in Form ihrer wässrigen Lösungen eingesetzt werden. Bevorzugt verwendet man wässrige Lösungen.

Die Base wird üblicherweise in einer solchen Menge eingesetzt, dass sich ein pH-Wert zwischen 10 und 14 ergibt. Bevorzugt arbeitet man bei einem pH-Wert zwischen 11 und 13.

20 Die erste Stufe (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) wird bei Temperaturen zwischen -5 und 50°C durchgeführt; bevorzugt zwischen 0 und 30°C.

Die Isolierung der Verbindungen der allgemeine Formel (XV) erfolgt nach bekannten üblichen Methoden der organischen Chemie wie Filtration, Phasentrennung oder Extraktion.

In der zweiten Stufe (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) können unter den  
25 Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Dichlormethan, Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, ortho-Dichlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, Tetrahydrofuran, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether, 1,4-Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Bevorzugt sind Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Chlorbenzol, Acetonitril,  
30 Butyronitril, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Das  $\alpha,\omega$ -Diol der allgemeinen Formel (XIV) wird in einer Menge von mindestens 0,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (XV), eingesetzt. Es ist auch möglich, in einem

beliebigen Überschuß an  $\alpha,\omega$ -Diol der allgemeinen Formel (XIV) zu arbeiten und dieses somit gleichzeitig als Lösungsmittel zu verwenden.

Die zweiten Stufe (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) wird in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure durchgeführt. Als Säure kommen beispielsweise in Frage: Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure oder saure Ionenaustauscherharze wie beispielsweise Amberlite. Bevorzugt verwendet man Schwefelsäure oder para-Toluolsulfonsäure. Besonders bevorzugt verwendet man Schwefelsäure.

Die Säure wird in Mengen von 0,01 bis 20 Gewichtsprozent, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (XV), eingesetzt. Bevorzugt sind 0,05 bis 10 Gewichtsprozent.

10 Die zweite Stufe (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) wird bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C durchgeführt; bevorzugt zwischen 50 und 120°C.

Die Isolierung der Verbindungen der allgemeine Formeln (XVI) und (XVII) erfolgt nach bekannten üblichen Methoden der organischen Chemie wie Filtration, Phasentrennung oder Extraktion.

In der dritten Stufe (3) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) können unter den Reaktionsbedingungen 15 inerte Lösungsmittel verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, ortho-Dichlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, Tetrahydrofuran, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether, 1,4-Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Methanol, Ethanol, 1-Butanol, Tertiärbutanol oder Gemische dieser Lösungsmittel. 20 Bevorzugt sind N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon, Methanol, Tertiärbutanol oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Als Basen können in der dritten Stufe (3) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat, Kaliummethylat, Natriummethylat, Kaliummethylat, Natrium-tertiärbutylat oder Kalium-tertiärbutylat verwendet werden. Bevorzugt sind Natriumhydroxid, 25 Natriummethylat und Kalium-tertiärbutylat. Besonders bevorzugt verwendet wird Natriummethylat.

Die Basen werden in einer Menge von 0,9 bis 4 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII) eingesetzt. Bevorzugt verwendet man 1 bis 3,5 Moläquivalente.

Die Temperatur im dritten Schritt (3) des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) beträgt zwischen 20 und 150°C. Bevorzugt arbeitet man zwischen 40 und 100°C.

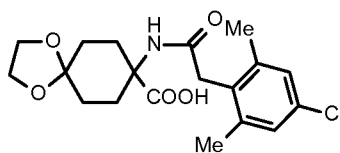
30 Die Isolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) nach Einstellen des pH-Wertes des Reaktionsgemisches auf einen Wert zwischen 0 und 8 erfolgt nach bekannten üblichen Methoden der organischen Chemie wie Filtration, Phasentrennung oder Extraktion.

Die Verbindungen der Formel (III) sind teilweise bekannt (*WO 06/089633*), teilweise neu oder lassen sich nach den dort beschriebenen Verfahren herstellen.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind teilweise bekannt (*WO 97/02243*), teilweise neu oder lassen sich nach den dort beschriebenen Verfahren herstellen.

5 Die Verbindungen der Formel (XIV) sind kommerziell erhältlich.

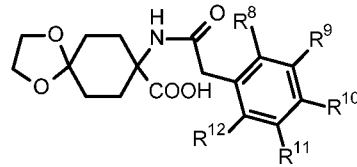
Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die neue Verbindung 1-[[[4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino}-4-oxocyclohexancarbonsäure (XV-1)



(XV-1)

Die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) benötigten Aminosäuren der  
10 allgemeinen Formel (III) sind teilweise neu. Die bei ihrer Herstellung durch alkalische Hydrolyse der  
entsprechenden Hydantoine der allgemeinen Formel (II), gefolgt von Einstellen eines pH-Wertes von  
kleiner 7 und Abtrennen der anorganischen Salze, erzielten Ausbeuten sind nicht immer befriedigend.  
So beschreibt beispielsweise die *WO 06/089633* die Herstellung der Verbindung 8-Amino-1,4-  
15 dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (III-1) durch Kochen der Verbindung 9,12-Dioxa-1,3-  
diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion (II-1) mit 9,8 Moläquivalenten Kaliumhydroxid in Form  
30%iger Kalilauge. Anschließend wird mit konz. Salzsäure ein pH-Wert von 5,2 bis 5,3 eingestellt.  
Nach Filtration wird das Filtrat durch azeotrope Destillation mit Methanol auf etwa das halbe Volumen  
eingengt. Kaliumchlorid wird abgesaugt und das Filtrat mit Methanol weiter azeotrop entwässert. Die  
isolierte Ausbeute an Zielverbindung beträgt nur 46% der Theorie. In einem weiteren bekannt  
20 gewordenen Verfahren (*Journal of Agricultural and Food Chemistry 2012 (60) 4779-4787*) wird das  
Hydantoin (II-1) mit 7 Moläquivalenten Natriumhydroxid in Form von 3 N Natronlauge für 4 Tage  
unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf 0°C gekühlt und der pH-Wert mit konz. Salzsäure auf 6  
gestellt. Nach Filtration wird das Filtrat im Vakuum auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens  
eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeute an Zielverbindung  
25 betrug nur 48% der Theorie.

Es bestand also Bedarf an einem verbesserten Verfahren zur Herstellung einer zur Herstellung der  
Verbindungen der allgemeinen Formel (XV#)



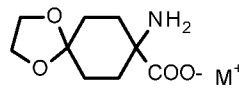
(XV#) ,

in der die Reste R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

geeigneten Vorstufe.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass sich anstelle der Aminosäure (III-1) ihre entsprechenden

5 Natrium- oder Kaliumsalze der allgemeinen Formel (XIX)



(XIX) ,

in der

M für Natrium oder Kalium

steht,

10 in einfacher Weise und hoher Ausbeute erhalten lassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dementsprechend auch ein neues Verfahren (C) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX), dadurch gekennzeichnet, dass man das Hydantoin der Formel (II-1, 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion) mit Natronlauge oder Kalilauge unter Rückfluß erhitzt und anschließend die erhaltene Verbindung der allgemeinen

15 Formel (XIX) durch Filtration isoliert.

Das Natrium- oder Kaliumhydroxid wird in Mengen von 1 bis 10 Moläquivalenten eingesetzt. Bevorzugt verwendet man zwischen 2 und 7 Äquivalente. Wird das Natrium- oder Kaliumhydroxid in diesen Mengen eingesetzt, fällt die Verbindung der Formel (XIX) als Feststoff aus.

Besonders bevorzugt verwendet man Natriumhydroxid.

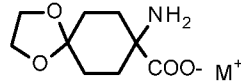
20 Die Wassermenge beträgt zwischen 250 und 1500 mL pro Mol Hydantoin. Bevorzugt verwendet man zwischen 300 und 1000 mL pro Mol Hydantoin.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 50 und 200°C. Bevorzugt arbeitet man zwischen 80 und 150°C.

Die Reaktion kann auch unter vermindertem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) werden durch einfache Filtration isoliert. Sie lassen sich nach analytischer Gehaltsbestimmung ohne weitere Aufreinigung anstelle der freien Aminosäuren in die Schotten-Baumann-Reaktion zur Herstellung der Verbindung (XV<sup>#</sup>) einsetzen, wobei gleichzeitig  
 5 auch ein Äquivalent Base eingespart wird, was einen weiteren Vorteil dieses Verfahrens darstellt.

Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



(XIX) ,

in der

M für Natrium oder Kalium

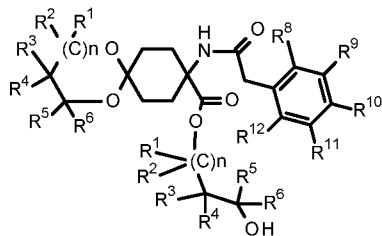
10 steht.

Bevorzugt ist die Verbindung der allgemeinen Formel (XIX), in der

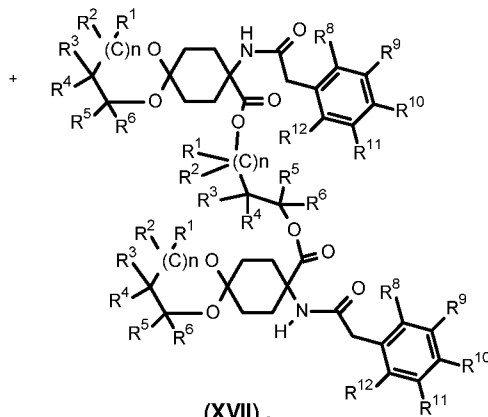
M für Natrium

steht.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein neues Verfahren (D) zur Herstellung von  
 15 Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)



(XVI)



(XVII) ,

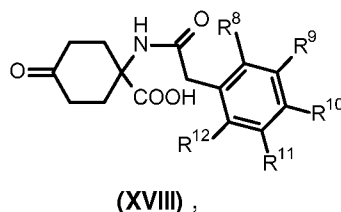
in denen die Reste

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und die sich entsprechenden Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind, und

n für 0 oder 1

5 steht und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch ist,

dadurch gekennzeichnet, dass eine Ketoverbindung der allgemeinen Formel (XVIII)



in der die Reste R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 mit einem  $\alpha,\omega$ -Diol der allgemeinen Formel (XIV)



(XIV) ,

in der n und die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und im konkreten Einzelfall mit denjenigen in den Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) oder (XVII) identisch sind,

15 in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren (D) als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) sind prinzipiell bekannt (WO 06/089633).

Im erfindungsgemäßen Verfahrens (D) können unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Dichlormethan, Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, ortho-Dichlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, Tetrahydrofuran, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether, 1,4-Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Bevorzugt sind Toluol, ortho-, meta oder para-Xylol, Chlorbenzol, Acetonitril, Butyronitril, 2-Methyl-tetrahydrofuran, Cyclopentyl-methyl-ether, Methyl-tertiärbutyl-ether, Tertiäramyl-methyl-ether oder Gemische dieser

25 Lösungsmittel.



und die Reste

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluoralkyl mit ein oder 2 C-Atomen und ein bis fünf Fluoratomen, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Halogen substituiertes Phenyl

5 stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind.

Bevorzugt sind neue Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII), in denen die Reste

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl

10 stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

n für 0 oder 1

steht und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch ist

und die Reste

15 R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl

stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind.

20 Besonders bevorzugt sind neue Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII), in denen die Reste

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl

stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

25 n für 0

steht und die Reste

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl

stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind.

Ganz besonders bevorzugt sind

- 5 2-Hydroxyethyl-8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat ((XVI) mit  $n=0$ ,  $R^3$  bis  $R^6$  gleich Wasserstoff,  $R^8$  und  $R^{12}$  gleich Methyl,  $R^9$  und  $R^{11}$  gleich Wasserstoff,  $R^{10}$  gleich Chlor).

Ethan-1,2-diyl-bis(8-[[[2,5-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat) ((XVII) mit  $n=0$ ,  $R^3$  bis  $R^6$  gleich Wasserstoff,  $R^8$  und  $R^{12}$  gleich Methyl,  $R^9$  und  $R^{11}$  gleich Wasserstoff,  $R^{10}$  gleich Chlor).

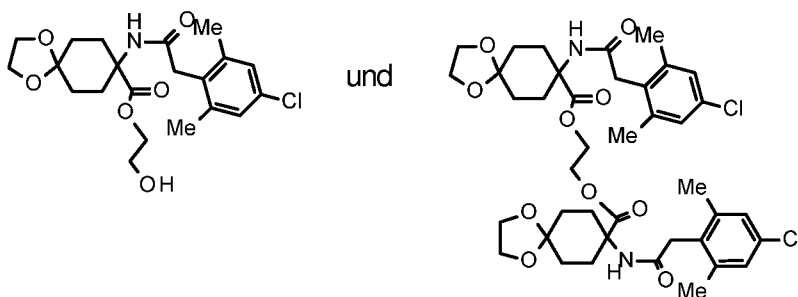
- 10 3-Hydroxybutan-2-yl-8-[[[2,5-dimethylphenyl]acetyl]amino]-2,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat ((XVI) mit  $n=0$ ,  $R^3$  und  $R^5$  gleich Wasserstoff,  $R^4$  und  $R^6$  gleich Methyl,  $R^8$  und  $R^{11}$  gleich Methyl,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{12}$  gleich Wasserstoff).

- 15 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl-9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat ((XVI) mit  $n=1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich Wasserstoff,  $R^3$  und  $R^4$  gleich Methyl,  $R^9$  und  $R^{11}$  gleich Wasserstoff,  $R^8$  und  $R^{12}$  gleich Methyl,  $R^{10}$  gleich Chlor).

Die vorliegende Erfindung soll durch folgende Beispiele näher beschrieben werden, ohne durch diese eingeschränkt zu sein.

### Beispiel 1

- 20 2-Hydroxyethyl-8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XVI-1) und Ethan-1,2-diyl-bis(8-[[[2,5-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat) (Bsp. (XVII-1))



- 25 Zu einer Lösung von 3,82 g [10 mmol] 8-[[[4-Chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure in 15 ml Chlorbenzol gibt man 1,862 g [30 mmol] Ethylenglykol und 10 Tropfen konz. Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird 9 Stunden auf 88 bis 103°C erhitzt. Nach 5 Stunden werden weitere 8 Tropfen konz. Schwefelsäure zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 30 ml Chlorbenzol verdünnt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird

mit Petrolether gewaschen, in Methylenchlorid gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 3,00 g farblosen Feststoff, der nach HPLC 68,8% 2-Hydroxyethyl-8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (48,5% der Theorie) und

5 14,1% Ethan-1,2-diyl-bis(8-[[[2,5-dimethylphenyl)acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat) (10,7% d. Th.) enthält.

LC/MS (ESI positiv): m/e = 426 (MH<sup>+</sup>, 1 <sup>35</sup>Cl).

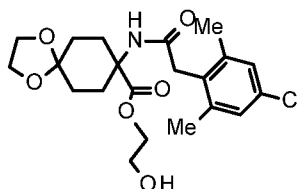
LC/MS (ESI positiv): m/e = 788 (MH<sup>+</sup>, 2 <sup>35</sup>Cl).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25-1,35 (m; 2H), 1,6-1,7 (m; 2H), 1,8-1,9 (m; 2H), 2,05-2,15 (m; 2H), 2,24 (s; 6H), 2,9 (s,br; 1H), 3,51 (s; 2H), 3,7 (m, br; 2H), 3,85 (s; 4H), 4,24 (m; 2H), 5,48 (s; 1H), 7,04 (s; 2H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25-1,35 (m; 4H), 1,6-1,7 (m; 4H), 1,8-1,9 (m; 4H), 2,05-2,15 (m; 4H), 2,23-2,25 (s; 12H), 3,48 (s; 4H), 3,85 (s; 4H), 4,24 (m; 4H), 5,48 (s; 1H), 7,03 (s; 4H) ppm.

### Beispiel 2

15 2-Hydroxyethyl-8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XVI-1)

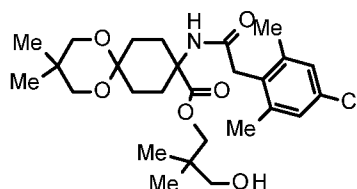


Zu einer Lösung von 1,689 g [5 mmol] 1-[[[4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4-oxocyclohexancarbonsäure in 7,5 ml Chlorbenzol gibt man 2,483 g [40 mmol] Ethylenglykol und 5

20 Tropfen konz. Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird 4,5 Stunden auf 100 bis 105°C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur mit Wasser und Methylenchlorid verrührt. Man trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 1,98 g farblosen Feststoff, der lt. HPLC 83,1% der Titelverbindung enthält (77,3% d.Th.).

### Beispiel 3

25 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl-9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (Bsp. XVI-2)



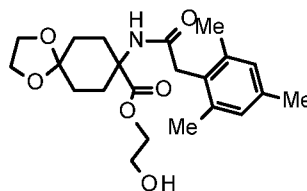
Zu einer Lösung von 5,067 g [15 mmol] 1-[[[(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4-oxocyclohexancarbonsäure in 22,5 ml Chlorbenzol gibt man 12,5 g [120 mmol] 1,3-Dihydroxy-2,2-dimethylpropan und 15 Tropfen konz. Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden auf 96 bis 105°C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur mit 25 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verrührt. Man trennt die organische Phase ab, wäscht sie dreimal mit je 25 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 6,51 g farbloses Feststoff, der lt. HPLC 83,5% der Titelverbindung enthält (82,8% d.Th.).

LC/MS (ESI positiv):  $m/e = 510$  ( $MH^+$ , 1  $^{35}Cl$ ).

$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,92$  (s; 6H), 0,94 (s; 6H), 1,3-1,4 (m; 2H), 1,8-1,85 (m; 2H), 1,95-2,1 (m; 4H), 2,30 (s; 6H), 3,32 (s; 2H), 3,45 (d; 4H), 3,56 (s; 2H), 3,97 (s; 2H), 5,42 (s; 1H), 7,1 (s; 2H) ppm.

#### Beispiel 4

2-Hydroxyethyl-8-[(mesitylacetyl)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XVI-3)



15

Zu einer Suspension von 2,530 g [7 mmol] 8-[(Mesitylacetyl)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure in 19,48 g [313,8 mmol] Ethylenglykol werden bei 85°C 3 Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 Stunden bei 100°C gerührt und dann bei Raumtemperatur in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt und nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 2,90 g farblosen Feststoff, der nach HPLC 91,9% der Titelverbindung enthält. Damit ergibt sich eine Ausbeute von 93,9% d. Theorie.

20

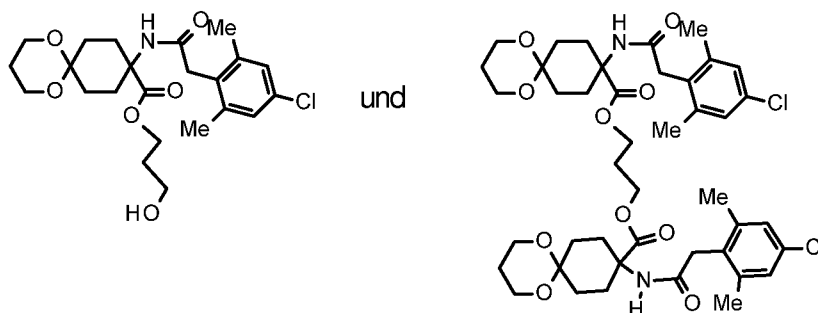
LC/MS (ESI positiv):  $m/e = 406$  ( $MH^+$ ), 811 ( $[2M+H]^+$ ).

$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,3-1,4$  (m; 2H), 1,6-1,7 (m; 2H), 1,85-1,9 (m; 2H), 2,1-2,2 (m; 2H), 2,29 (s; 9H), 3,1 (s, br; 1H), 3,58 (s; 2H), 3,79 (m, br; 2H), 3,91 (s; 4H), 4,3 (m; 2H), 5,61 (s; 1H), 6,92 (s; 2H) ppm.

25

**Beispiel 5**

3-Hydroxypropyl-9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (Bsp. XVI-4) und Propan-1,3-diyl-bis(9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat) (Bsp. XVII-4)



5

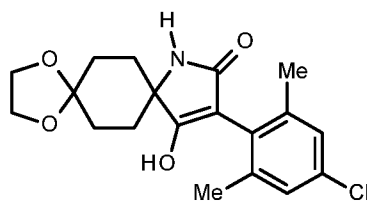
Zu einer Lösung von 5,067 g [15 mmol] 1-[[[4-Chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-4-oxocyclohexancarbonsäure in 22,5 ml Chlorbenzol gibt man 9,31 g [120 mmol] 1,3-Propanediol und 15 Tropfen konz. Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden auf 95-100°C erhitzt und danach bei Raumtemperatur mit Methylenchlorid und Wasser verrührt. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 7,37 g harziges Öl, das lt. LC/MS 64% 3-Hydroxypropyl-9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (69% d.Th.) und 5,2% Propan-1,3-diyl-bis(9-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat) (6% d. Th.) enthält.

LC/MS (ESI positiv): m/e = 454 (MH<sup>+</sup>, 1 <sup>35</sup>Cl), 907 ([2M+H]<sup>+</sup>, 2 <sup>35</sup>Cl).

15 LC/MS (ESI positiv): m/e = 831 (MH<sup>+</sup>, 2 <sup>35</sup>Cl).

**Beispiel 6**

11-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. XI-1)



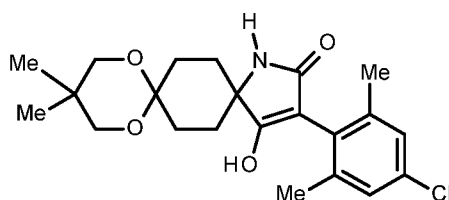
20 Ein Gemisch aus 1,065 g [2,50 mmol] 2-Hydroxyethyl-8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat und 0,218 g [0,28 mmol] Ethan-1,2-diyl-bis(8-[[[4-chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat), hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, wird in 5 ml N,N-Dimethylacetamid vorgelegt. Bei 75-80°C werden dann 1,576 g [8,75

mmol] einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol innerhalb von 2 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 55 Minuten bei 75-80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit Essigsäure auf pH 4-5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,203 g hellbeigen Feststoff, der nach quant. NMR zu 80,7% aus der Titelverbindung besteht. Damit ergibt sich eine Ausbeute von 99% der Theorie, bezogen auf die Summe beider Eduktmoleküle.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,35-1,4 (m; 2H), 1,65-1,7 (m; 2H), 1,8-1,9 (m; 4H), 2,05-2,15 (m; 2H), 2,07 (s; 6H), 3,88 (s; 4H), 7,09 (s; 2H), 8,1 (s,br; 1H), 10,5 (s,br; 1H) ppm.

## 10 Beispiel 7

3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-4-hydroxy-11,11-dimethyl-9,13-dioxo-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. XI-2)

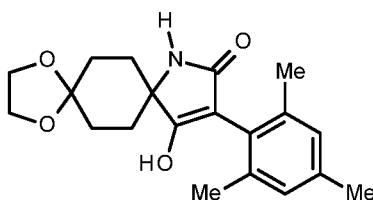


2,550 g [5 mmol] 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl-9-[[[4-chloro-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (Beispiel 3) werden in 10 ml N,N-Dimethylacetamid vorgelegt. Bei 75-80°C werden dann 3,151 g [17,5 mmol] einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol innerhalb von 2 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 42 Minuten bei 75-80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 60 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Essigsäure auf pH 4-5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,32 g hellbeigen Feststoff, der nach HPLC zu 76% aus der Titelverbindung besteht. Damit ergibt sich eine Ausbeute von 86,9% der Theorie.

LC/MS (ESI positiv): m/e = 406 (MH<sup>+</sup>, 1 <sup>35</sup>Cl), 811 ([2M+H]<sup>+</sup>, 2 <sup>35</sup>Cl).

## Beispiel 8

12-Hydroxy-11-mesityl-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. XI-3)



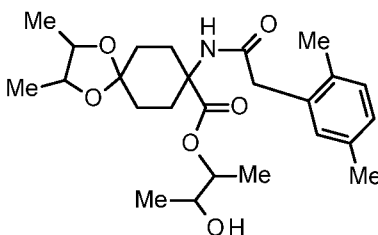
- 2,43 g [6,0 mmol] 2-Hydroxyethyl-8-[(mesitylacetyl)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Beispiel 4) werden in 12 ml N,N-Dimethylacetamid vorgelegt. Bei 75-80°C werden dann 3,78 g [21 mmol] einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol innerhalb von 3 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei 75-80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt.
- 5 Der Rückstand wird in 70 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Essigsäure auf pH 4 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit 12 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,88 g hellbeigen Feststoff, der nach HPLC zu 87% aus der Titelverbindung besteht. Damit ergibt sich eine Ausbeute von 79,4% der Theorie.

LC/MS (ESI positiv): m/e = 344 (MH<sup>+</sup>), 687 ([2M+H]<sup>+</sup>).

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,36-1,38 (m; 2H), 1,67-1,69 (m; 2H), 1,83-1,88 (m; 2H), 2,04 (s; 6H), 2,06-2,1 (m; 2H), 2,2 (s; 3H), 3,88 (s; 4H), 6,81 (s; 2H) ppm.

### Beispiel 9

3-Hydroxybutan-2-yl-8-[[2,5-dimethylphenyl]acetyl]amino]-2,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XVI-5)



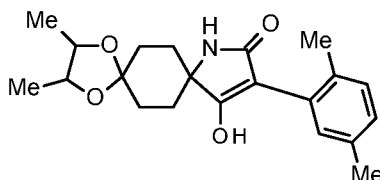
15

- Man legt 2,87 g [7,66 mmol] 8-[[2,5-Dimethylphenyl]acetyl]amino]-2,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäurein 20 ml 2,3-Butandiol vor, gibt drei Tropfen konz. Schwefelsäure hinzu und rührt für 10 Stunden bei 100°C. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit Methylchlorid verdünnt und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 4,0 g gelbliches Öl, das lt. HPLC 77,1% des Zielproduktes enthält, womit sich eine Ausbeute von 90% der Theorie ergibt.
- 20

LC/MS (ESI positiv): m/e = 448 (MH<sup>+</sup>), 895 ([2M+H]<sup>+</sup>).

### Beispiel 10

- 11-(2,5-Dimethylphenyl)-12-hydroxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. XI-4)
- 25

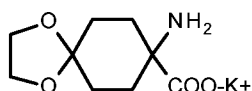


1,54 g [3,45 mmol] 3-Hydroxybutan-2-yl-8-[[2,5-dimethylphenyl)acetyl]amino]-2,3-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Beispiel 9) werden in 7 ml N,N-Dimethylacetamid vorgelegt. Bei 75-80°C werden dann 2,17 g [12,1 mmol] einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol  
 5 innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei 75-80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Essigsäure auf pH 4-5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,70 g hellbeigen Feststoff, der nach HPLC zu 82,8% aus der  
 20 Titelverbindung besteht. Damit ergibt sich eine Ausbeute von 47,1% der Theorie.

10 LC/MS (ESI positiv): m/e = 358 (MH<sup>+</sup>), 715 ([2M+H]<sup>+</sup>).

### Beispiel 11

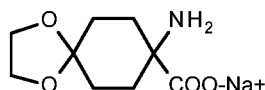
Kalium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XIX-1)



In 100 ml Wasser werden 141,4 g [0,625 mol] 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion  
 15 suspendiert. Man erhitzt unter einer Argonatmosphäre auf 90°C und gibt innerhalb von 15 Minuten 298,4 g [2,5 mol] Kaliumhydroxid in Form von 47%iger Kalilauge zu. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Unter weiterem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff durch Filtration über eine Fritte isoliert. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum von 1 mbar erhält man 139,0 g beigen Feststoff. Quant. NMR: 88,0%. Damit  
 20 errechnet sich eine Ausbeute von 81,8% der Theorie.

### Beispiel 12

Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XIX-2)



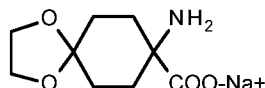
In 30 ml Wasser werden 43,4 [0,192 mol] 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion  
 25 suspendiert. Man erhitzt unter einer Argonatmosphäre auf 90°C und gibt innerhalb von 2 Minuten 68,3 g [0,768 mol] Natriumhydroxid in Form von 45%iger Natronlauge zu. Anschließend wird das Reaktions-

gemischt für 27,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Unter weiterem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff durch Filtration über eine Fritte isoliert. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum von 1 mbar erhält man 54,8 g beigen Feststoff. Quant. NMR: 72,7%. Damit errechnet sich eine Ausbeute von 93,0% der Theorie.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1,56-1,6 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,0-2,04 (m, 2H), 4,06 (s, 4H) ppm.

### Beispiel 13

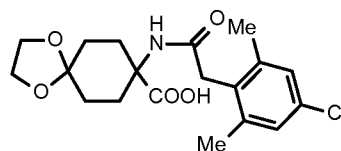
Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (Bsp. XIX-2)



- 10 In 495 ml Wasser werden 291,8 [1,29 mol] 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion suspendiert. Man erhitzt unter einer Argonatmosphäre auf 90°C und gibt innerhalb von 17 Minuten 773,3 g [8,7 mol] Natriumhydroxid in Form von 45%iger Natronlauge zu. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Unter weiterem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff durch Filtration über eine Fritte isoliert. Nach Trocknen bei
- 15 60°C im Vakuum von 1 mbar erhält man 367,3 g beigen Feststoff. Quant. NMR: 76,3%. Damit errechnet sich eine Ausbeute von 97,1% der Theorie.

### Beispiel 14

1-[[4-Chlor-2,6-dimethylphenyl]acetyl]amino}-4-oxocyclohexancarbonsäure (Bsp. XV-1)



(XV-1)

- 20 23,88 g [81,4 mmol] Kalium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat von 81,6% Reinheit nach quant. NMR werden bei Raumtemperatur in 65 ml Wasser vorgelegt, wobei sich ein pH-Wert von etwa 13,6 ergibt. Die Lösung wird auf 2°C abgekühlt und mit 32%iger Salzsäure auf pH 12,1 gebracht. Dann wird innerhalb von 70 Minuten bei 3 bis 5°C eine Lösung von 17,68 g [81,4 mmol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Gleichzeitig wird 32%ige
- 25 Natronlauge in einer solchen Geschwindigkeit zugetropft, dass der pH-Wert des Reaktionsgemisches immer zwischen 11,8 und 12,5 liegt (10,93 g Verbrauch [87,4 mmol]). Man rührt dann noch weitere 60 Minuten bei 3 bis 5°C, lässt auf Raumtemperatur kommen, verdünnt mit 30 ml Wasser und stellt unter

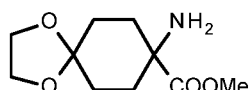
gutem Rühren den pH-Wert des Reaktionsgemisches auf etwa 1,8. Der ausgefallene Feststoff wird zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und dann bei ca. 60°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 29,31 g fast farblosen Feststoff.

Quant. NMR: 88,7%ig, womit sich eine Ausbeute von 83,6% der Theorie ergibt.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,56-1,58 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 2H), 1,84-1,9 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 7,05 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 12 (s, br, 1H) ppm.

### Vergleichsbeispiel 1

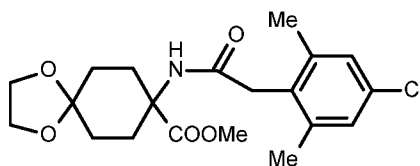
Methyl-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



- 10 Zu einer Suspension von 64,5 g 8-Amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure in 960 ml Methanol werden bei 5 bis 10°C innerhalb von 60 Minuten 57 g Thionylchlorid getropft. Man erwärmt auf 40 bis 45°C und rührt für 48 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Abkühlen auf 5°C wird der Feststoff abgesaugt, mit 60 ml kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Anschließend wird der Feststoff unter Rühren in eine Lösung von 54 g Kaliumcarbonat in 220 ml Wasser eingetragen und etwa 30 Minuten verrührt. Dann wird fünfmal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und bei 30°C einrotiert. Man erhält 65,8 g dunkles Öl, das lt. GC/MS nach Silylierung ca. 52,7% der Titelverbindung und 35,7% Methyl-1-amino-4,4-dimethoxycyclohexancarboxylat enthält.
- 15

### Vergleichsbeispiel 2

- 20 Methyl-8-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

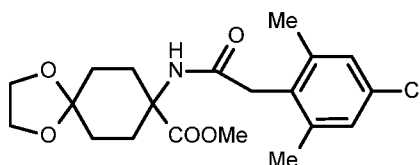


- Zu einer Lösung von 33,4 g des Produktes aus Vergleichsbeispiel 1 in 490 ml trockenem Acetonitril werden bei Raumtemperatur 38 g Kaliumcarbonat gegeben. Anschließend dosiert man bei einer Temperatur von 5 bis 10°C innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 30 g (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 60 ml trockenem Acetonitril zu. Man rührt noch 2 Stunden bei 5°C und über Nacht bei Raumtemperatur, gibt das Reaktionsgemisch in etwa 2 Liter Wasser, rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn mit 250 ml Wasser und trocknet bei 50°C im Vakuum. Man erhält 53,2 g weißen Feststoff, der lt. GC 66,4% der Titelverbindung, 18,2%
- 25

Methyl-1-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4,4-dimethoxycyclohexancarboxylat und 12,4% Methyl-1-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4-oxocyclohexancarboxylat enthält.

### Vergleichsbeispiel 3

Methyl-8-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



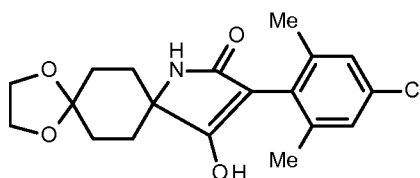
5

Eine Lösung von 28,0 g rohem Methyl-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylathydrochlorid, das ca. 69%ig ist und zusätzlich ca. 21% Methyl-1-amino-4,4-dimethoxycyclohexancarboxylat enthält, in 90 ml Wasser wird auf 10°C gekühlt und mit 1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 7,2 gestellt. Man gibt 10,92 g Natriumhydrogencarbonat und 100 ml Xylol hinzu und tropft anschließend innerhalb 1 Stunde bei 5 bis 10°C eine Lösung von 23,88 g (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 27 ml Xylol zu. Danach rührt man weitere 30 Minuten bei 5 bis 10°C, erwärmt dann auf 65°C und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dabei wird der pH-Wert durch Zugabe von 1 N Natronlauge bei 7 gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und nacheinander mit 25 ml Xylol und zweimal je 25 ml Petrolether gewaschen. Nach Trocknung im Vaku-  
 10  
 15

Vakuum bei 50°C erhält man einen beigen Feststoff, der lt. HPLC-Analyse 78,8% der Titelverbindung, 6,6% Methyl-1-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4,4-dimethoxycyclohexancarboxylat und 11,1% Methyl-1-[[[(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetyl]amino]-4-oxocyclohexancarboxylat enthält.

### Vergleichsbeispiel 4

11-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on



20

Eine Lösung von 42,0 g rohem Methyl-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylathydrochlorid, das ca. 69%ig ist und zusätzlich ca. 21% Methyl-1-amino-4,4-dimethoxycyclohexancarboxylat enthält, in 135 ml Wasser wird auf 10°C gekühlt und mit 1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 7,2 gestellt. Man gibt 16,4 g Natriumhydrogencarbonat und 150 ml Xylol hinzu und tropft anschließend innerhalb 1 Stunde bei 5 bis 10°C eine Lösung von 29,31 g (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 36 ml Xylol zu. Danach rührt man weitere 30 Minuten bei 5 bis 10°C, erwärmt dann auf 65°C und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dabei wird der pH-Wert durch Zugabe von 1 N Natronlauge bei 7 ge-  
 25

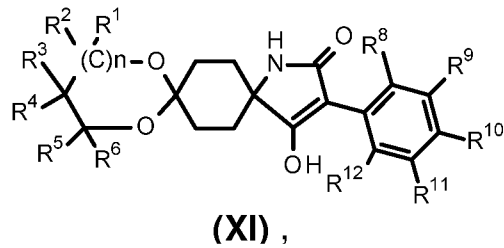
halten. Anschließend wird das Wasser durch azeotrope Destillation am Wasserabscheider im Vakuum von ca. 250 bis 110 mbar entfernt. Man läßt den Sumpf auf etwa 50°C abkühlen und setzt dann 110 ml N,N-Dimethylacetamid zu. Anschließend destilliert man das Xylol im leichten Vakuum bei einem Siedepunkt von etwa 70°C ab. Man kühlt danach auf 50°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten

5 36,47 g 30%ige methanolische Natriummethylatlösung zu. Man erwärmt auf 70°C und destilliert innerhalb von etwa 2 Stunden im leichten Vakuum das Methanol ab. Anschließend wird im Vakuum das N,N-Dimethylacetamid weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgenommen und die Lösung durch Zugabe von Eisessig auf einen pH-Wert von etwa 5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 80 ml Wasser gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

10 Man erhält 51,95 g beigen Feststoff, der lt. LC/MS-Analyse 71,3% der Titelverbindung, 11,1% 3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8,8-dimethoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on und 1,9% 3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2,8-dion enthält.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (XI),



in welcher

- 5  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen,

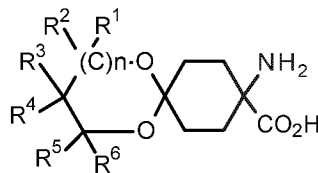
$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluoralkyl mit ein oder 2 C-Atomen und ein bis fünf Fluoratomen, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Halogen substituierendes Phenyl stehen

10

und

n für 0 oder 1 steht,

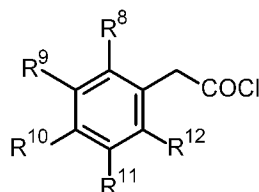
dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (III)



**(III) ,**

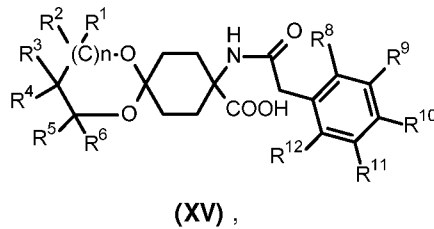
- 15 in welcher n und  $R^1$  bis  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der Formel (VII)



**(VII) ,**

in welcher  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
zu Verbindungen der Formel (XV)



in welcher  $n$ ,  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt;

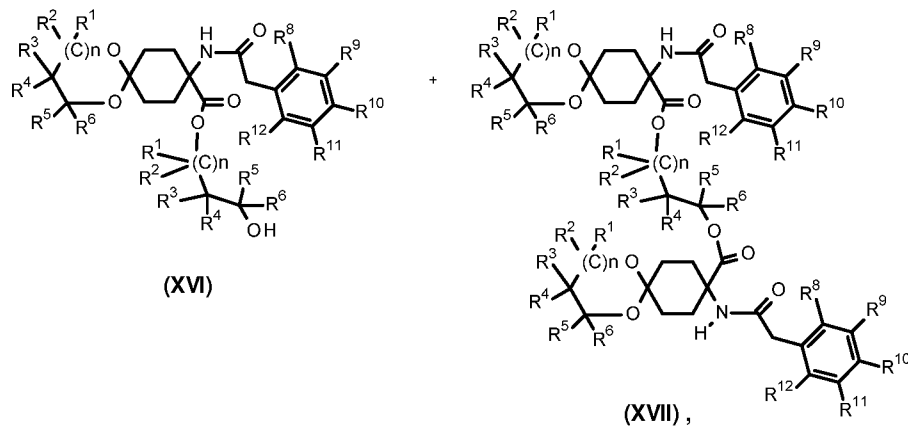
daraufhin die Verbindungen der Formel (XV) mit Verbindungen der Formel (XIV)



**(XIV)**,

in welcher  $n$  und  $R^1$  bis  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und im konkreten  
Einzelfall mit denjenigen in der Verbindung der allgemeinen Formel (XV) identisch sind,

in Gegenwart einer Säure als Katalysator zu den Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII)

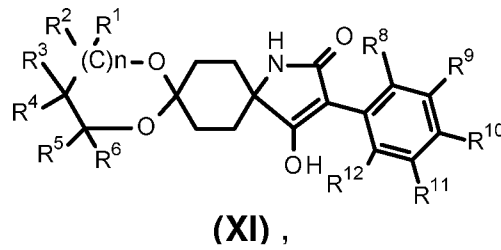


in welchen  $n$ ,  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und sowohl  $n$   
als auch die sich entsprechenden Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  an beiden Positionen der  
Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

verestert;

daraufhin die Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII), in denen  $n$ ,  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$   
die oben angegebenen Bedeutungen haben,

durch Reaktion mit einer starken Base zu den Verbindungen der Formel (XI)



in welcher n, R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt.

5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Phenyl stehen,

10 n für 0 oder 1 steht.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

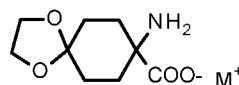
R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R<sup>8</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl stehen,

15

n für 0 oder 1 steht.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (XIX)



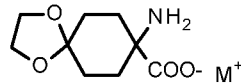
**(XIX)**,

in welcher

20 M für Natrium oder Kalium steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II-1, 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion) mit Natronlauge oder Kalilauge umsetzt, wobei das Natrium- oder Kaliumhydroxid in Mengen von 1 bis 10 Moläquivalenten eingesetzt wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (XIX) gemäß Anspruch 4



(XIX) ,

5

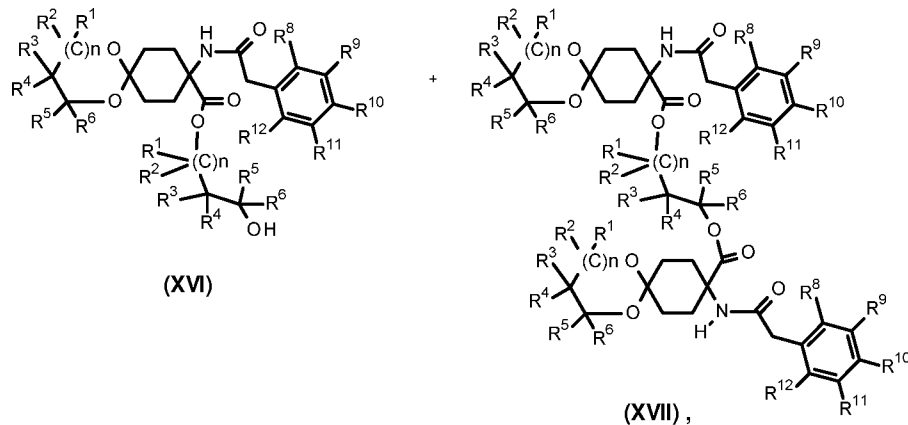
in welcher

M für Natrium oder Kalium steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II-1, 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-dion) mit Natronlauge oder Kalilauge umsetzt, wobei das Natrium- oder Kaliumhydroxid in Mengen von 1 bis 10 Moläquivalenten eingesetzt wird und das Produkt der Formel (XIX) durch Filtration isoliert wird.

10

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII)



(XVI)

(XVII) ,

in welcher

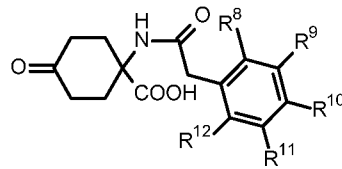
15

$R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und die sich entsprechenden Reste  $R^1$  bis  $R^6$  und  $R^8$  bis  $R^{12}$  an beiden Positionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind, und

$n$  für 0 oder 1 steht und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch ist,

20

dadurch gekennzeichnet, dass Verbindung der Formel (XVIII)



(XVIII) ,

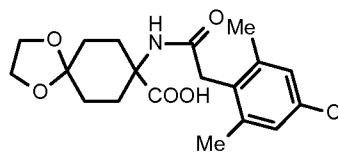
in welcher  $R^8$  bis  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
mit Verbindungen der Formel (XIV)



5 (XIV) ,

in welcher  $n$  und  $R^1$  bis  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und im konkreten Einzelfall mit denjenigen in den Verbindung der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,  
in Gegenwart einer Säure als Katalysator umsetzt.

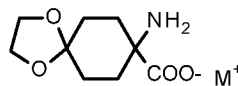
7. Verbindung der Formel (XV-1)



(XV-1)

10

8. Verbindungen der Formel (XIX)

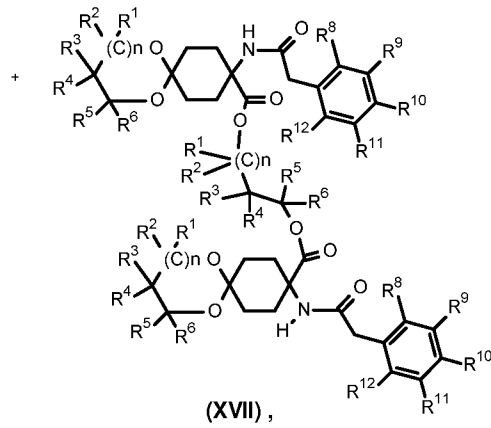
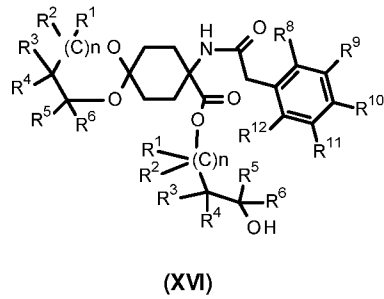


(XIX) ,

in der

M für Natrium oder Kalium steht.

15 9. Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII)



in welcher

$R^1$  bis  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

5  $n$  für 0 oder 1

steht und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch ist,

und

$R^8$  bis  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluoralkyl mit ein oder 2 C-Atomen und ein bis fünf Fluoratomen, Halogen, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Halogen substituiertes Phenyl

10

stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind.

10. Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII) gemäß Anspruch 9,

in welcher

15  $R^3$  bis  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind,

$n$  für 0 steht

und

$R^8$  bis  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, oder Chlor stehen und an beiden Positionen der Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XVII) identisch sind.

20

11. Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII) gemäß Anspruch 9,

in welcher

R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen

n für 0 steht und

R<sup>8</sup> für Methyl steht,

5 R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup> für Chlor steht,

R<sup>11</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>12</sup> für Methyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/069287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D317/72  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/089633 A2 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; BRETSCHNEIDER THOMAS [DE]; FISCHER REINER []) 31 August 2006 (2006-08-31) cited in the application	4,8
A	examples claims claim 6 claim 27	1,6,7,9
A	----- WO 2007/096058 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FISCHER REINER [DE]; BRETSCHNEIDER THOMAS []) 30 August 2007 (2007-08-30) examples claims -----	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search <b>26 September 2017</b>	Date of mailing of the international search report <b>12/10/2017</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Stix-Malaun, Elke</b>
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/069287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006089633	A2	31-08-2006	
		AR 053815 A1	23-05-2007
		AU 2006218154 A1	31-08-2006
		BR PI0607807 A2	13-06-2009
		CA 2597777 A1	31-08-2006
		CN 101160049 A	09-04-2008
		CN 101863873 A	20-10-2010
		CN 101885700 A	17-11-2010
		CN 101885719 A	17-11-2010
		CN 103755716 A	30-04-2014
		DE 102005008021 A1	24-08-2006
		DK 1855529 T3	24-02-2014
		EA 200701772 A1	28-02-2008
		EP 1855529 A2	21-11-2007
		ES 2446240 T3	06-03-2014
		IL 185253 A	31-05-2016
		JP 5095419 B2	12-12-2012
		JP 2008531486 A	14-08-2008
		KR 20070106554 A	01-11-2007
		MA 29324 B1	03-03-2008
		TW I389640 B	21-03-2013
		TW 201336415 A	16-09-2013
		UA 88949 C2	10-12-2009
		US 2008305955 A1	11-12-2008
		US 2011190493 A1	04-08-2011
		WO 2006089633 A2	31-08-2006
		ZA 200706980 B	26-11-2008
-----			
WO 2007096058	A1	30-08-2007	
		AR 059595 A1	16-04-2008
		AU 2007218300 A1	30-08-2007
		BR PI0708115 A2	17-05-2011
		CA 2642787 A1	30-08-2007
		CN 101421218 A	29-04-2009
		DE 102006007882 A1	30-08-2007
		EA 200801864 A1	27-02-2009
		EP 1989162 A1	12-11-2008
		EP 2184275 A1	12-05-2010
		EP 2186791 A1	19-05-2010
		EP 2186805 A1	19-05-2010
		ES 2423896 T3	25-09-2013
		JP 5268657 B2	21-08-2013
		JP 5718310 B2	13-05-2015
		JP 2009527513 A	30-07-2009
		JP 2013100310 A	23-05-2013
		KR 20080094947 A	27-10-2008
		US 2009305891 A1	10-12-2009
		US 2012178927 A1	12-07-2012
		WO 2007096058 A1	30-08-2007
		ZA 200807013 B	30-12-2009
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. C07D317/72  
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/089633 A2 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; BRETSCHNEIDER THOMAS [DE]; FISCHER REINER []) 31. August 2006 (2006-08-31) in der Anmeldung erwähnt	4,8
A	Beispiele Ansprüche Anspruch 6 Anspruch 27	1,6,7,9
A	----- WO 2007/096058 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FISCHER REINER [DE]; BRETSCHNEIDER THOMAS []) 30. August 2007 (2007-08-30) Beispiele Ansprüche -----	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2017

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/10/2017

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, Elke

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/069287

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006089633 A2	31-08-2006	AR 053815 A1	23-05-2007
		AU 2006218154 A1	31-08-2006
		BR PI0607807 A2	13-06-2009
		CA 2597777 A1	31-08-2006
		CN 101160049 A	09-04-2008
		CN 101863873 A	20-10-2010
		CN 101885700 A	17-11-2010
		CN 101885719 A	17-11-2010
		CN 103755716 A	30-04-2014
		DE 102005008021 A1	24-08-2006
		DK 1855529 T3	24-02-2014
		EA 200701772 A1	28-02-2008
		EP 1855529 A2	21-11-2007
		ES 2446240 T3	06-03-2014
		IL 185253 A	31-05-2016
		JP 5095419 B2	12-12-2012
		JP 2008531486 A	14-08-2008
		KR 20070106554 A	01-11-2007
		MA 29324 B1	03-03-2008
		TW I389640 B	21-03-2013
		TW 201336415 A	16-09-2013
		UA 88949 C2	10-12-2009
		US 2008305955 A1	11-12-2008
		US 2011190493 A1	04-08-2011
		WO 2006089633 A2	31-08-2006
		ZA 200706980 B	26-11-2008
		WO 2007096058 A1	30-08-2007
AU 2007218300 A1	30-08-2007		
BR PI0708115 A2	17-05-2011		
CA 2642787 A1	30-08-2007		
CN 101421218 A	29-04-2009		
DE 102006007882 A1	30-08-2007		
EA 200801864 A1	27-02-2009		
EP 1989162 A1	12-11-2008		
EP 2184275 A1	12-05-2010		
EP 2186791 A1	19-05-2010		
EP 2186805 A1	19-05-2010		
ES 2423896 T3	25-09-2013		
JP 5268657 B2	21-08-2013		
JP 5718310 B2	13-05-2015		
JP 2009527513 A	30-07-2009		
JP 2013100310 A	23-05-2013		
KR 20080094947 A	27-10-2008		
US 2009305891 A1	10-12-2009		
US 2012178927 A1	12-07-2012		
WO 2007096058 A1	30-08-2007		
ZA 200807013 B	30-12-2009		