

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 004 015**

51 Int. Cl.:

C07D 317/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2017** **PCT/EP2017/069287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018** **WO18024659**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2017** **E 17749168 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 3494109**

54 Título: **Procedimiento para la producción de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal**

30 Prioridad:

04.08.2016 EP 16182706

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2025

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.00%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS;
HAHN, JULIA, JOHANNA y
CREDE, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 004 015 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).

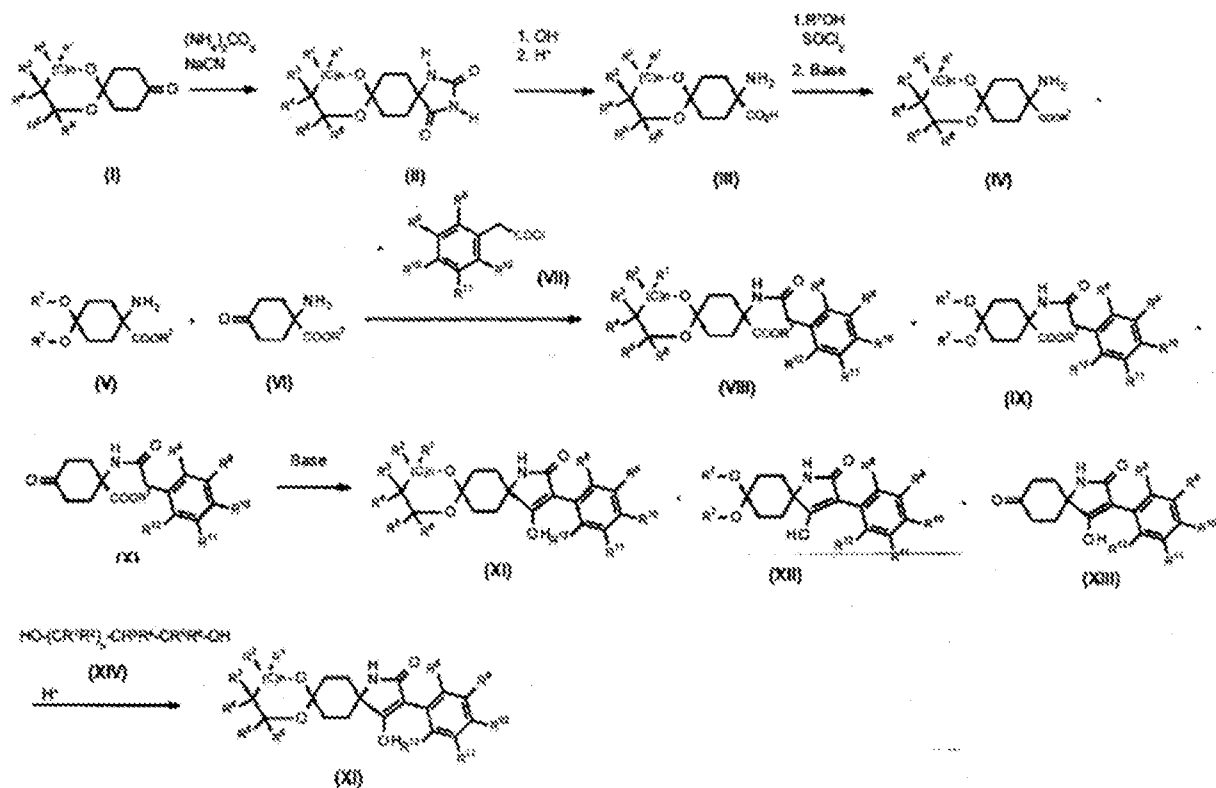
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal

5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal, que pueden usarse como insecticidas, acaricidas o herbicidas. También son objeto de la presente invención nuevos productos intermedios para la producción de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal.

10 Ya se sabe que ciertos cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal muestran efectividad como insecticidas, acaricidas o herbicidas (WO 99/16748; WO 06/089633). Una síntesis conocida (A) de tales cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetales parte de las ciclohexanonas sustituidas con espirocetales de la fórmula general (I), que se transforman en hidantoínas sustituidas con espirocetales de la fórmula general (II) mediante una reacción de Bucherer-Bergs. La saponificación alcalina de estas hidantoínas produce los aminoácidos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (III). Estos aminoácidos se esterifican luego mediante métodos conocidos de la química orgánica (por ejemplo, reaccionando con un alcohol R^7 -OH y cloruro de tionilo) a los ésteres de aminoácidos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (IV; R^7 igual a C_1 - C_6 -alquilo). Estos ésteres de aminoácidos se acilan luego con cloruros de ácido fenilacético de la fórmula general (VII) en el nitrógeno para formar los compuestos de la fórmula general (VIII). Los compuestos de la fórmula general (VIII) se ciclizan luego en una reacción de Dieckmann mediante la acción de una base fuerte como el terc-butilato de potasio o el metanolato de sodio para formar cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI). Este procedimiento (A) se ilustra en el diagrama 1. Un inconveniente significativo de este procedimiento (A) es que durante la esterificación de los aminoácidos de la fórmula general (III) en condiciones ácidas, casi siempre ocurre también una descetalización parcial del cetal cíclico a un cetal acíclico (compuesto bis(aloxi) geminal) de la fórmula general (V). Además, en la práctica, incluso en condiciones teóricamente anhidras, también se pueden formar, aunque en menores cantidades, cetonas de la fórmula general (VI). Así, se obtiene el éster como una mezcla de al menos dos productos de las fórmulas generales (IV) y (V), lo que también conduce a mezclas de productos en las etapas siguientes del procedimiento (A). Además, la fácil hidrolizabilidad de los cetales acíclicos lleva a la formación de cetonas N-aciladas de la fórmula general (X) (idénticas a los productos de la N-acilación de las cetonas de la fórmula general (VI)). Por lo tanto, tras la N-acilación con un cloruro de ácido fenilacético de la fórmula general (VII), se obtienen las amidas de las fórmulas generales (VIII), (IX) y (X). La ciclización de Dieckmann produce entonces una mezcla de cetoenoles cíclicos de las fórmulas generales (XI), (XII) y (XIII). Por lo tanto, para obtener un producto limpio de la fórmula general (XI) bajo condiciones técnicas (por ejemplo, sin posibilidad de purificación del compuesto objetivo por cromatografía), es esencial hacer reaccionar esta mezcla de compuestos de las fórmulas generales (XI), (XII) y (XIII) con un diol de la fórmula general (XIV) en presencia de un catalizador ácido para obtener el compuesto uniforme de la fórmula general (XI). Este paso adicional es costoso en tiempo y recursos, y económicamente ineficiente.

Diagrama 1: Procedimiento A



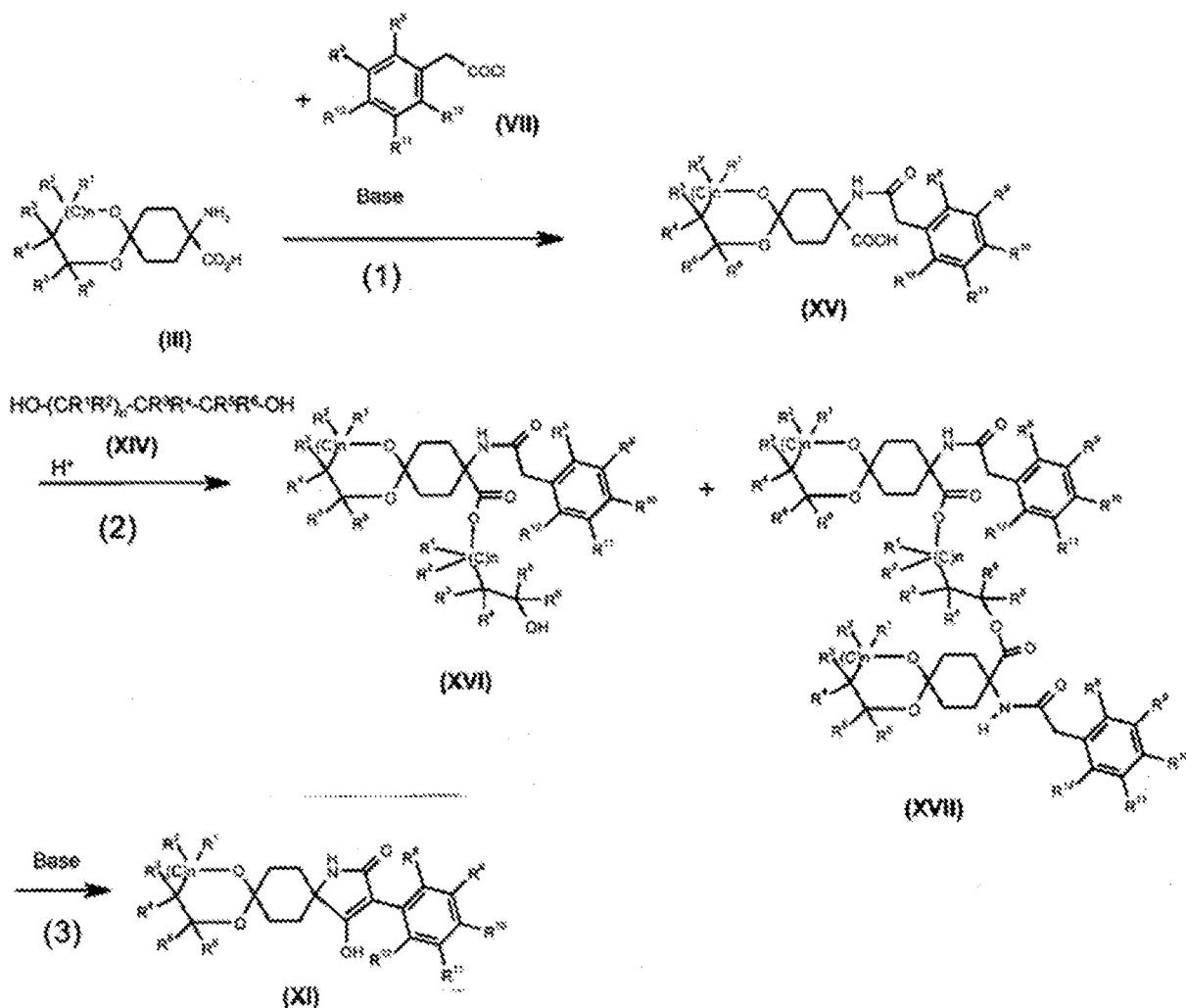
Por lo tanto, había una necesidad de un procedimiento más simple y corto para la producción de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI).

5

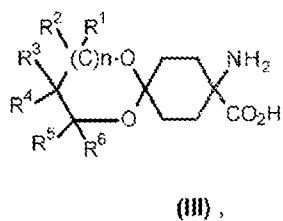
Se ha descubierto que la síntesis de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI) puede simplificarse en un grado sorprendente mediante la acilación de los aminoácidos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (III) en un primer paso (1) bajo condiciones de Schotten-Baumann con un cloruro de ácido fenilacético de la fórmula general (VII) en el nitrógeno, obteniendo así las amidas de la fórmula general (XV); en un segundo paso (2) del procedimiento inventado, se lleva a cabo una esterificación bajo condiciones ácidas con el diol de la fórmula general (XIV), obteniéndose una mezcla de ésteres de la fórmula general (XVI) y diésteres de la fórmula general (XVII); y en un tercer paso (3) del procedimiento inventado, se realiza la ciclización de Dieckmann para formar los cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI). El procedimiento según la invención (B) se muestra en el diagrama 2.

10

Diagrama 2: Procedimiento B



Por lo tanto, la presente invención incluye un nuevo procedimiento (B) para la fabricación de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI), caracterizado por que en el primer paso (1) del procedimiento se acilan los aminoácidos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (III)



donde los radicales

R^1 a R^6

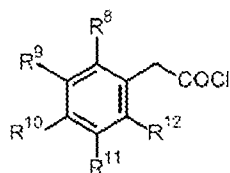
independientemente son hidrógeno, metilo, etilo o fenilo

y

n

es 0 o 1

se acilan en presencia de una base con un cloruro de ácido fenilacético de la fórmula general (VII)

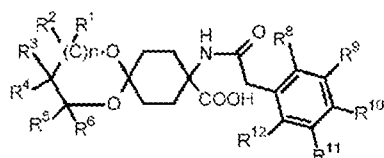


(VII) ,

donde los radicales

R^8 a R^{12} independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, fluoroalquilo con uno o dos átomos de carbono y uno a cinco átomos de flúor, halógeno, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo posiblemente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi o halógeno,

para formar compuestos de la fórmula general (XV)



(XV) ,

donde n y los radicales

R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados indicados anteriormente;

Posteriormente, en el segundo paso (2) del procedimiento propuesto (B), un compuesto de la fórmula general (XV)

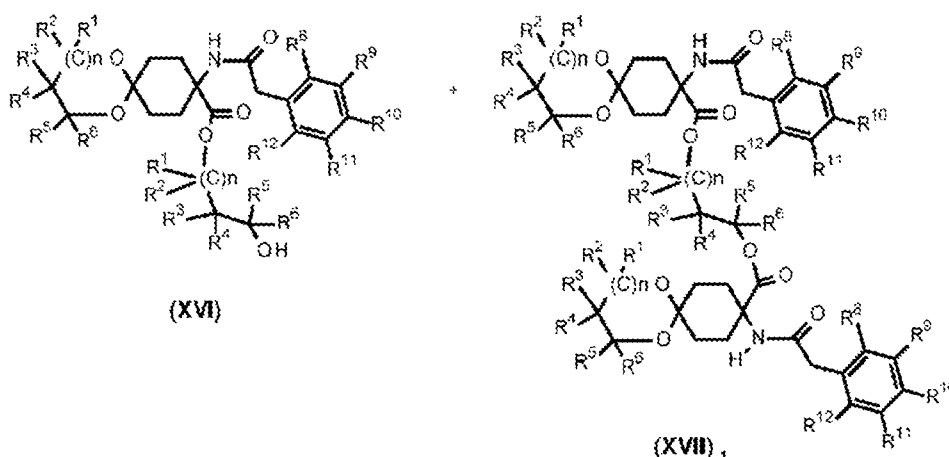
se

con un α -diol de la fórmula general (XIV)



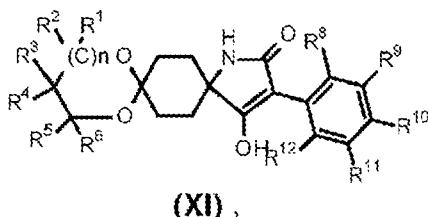
donde n y los radicales R^1 a R^6 tienen los significados indicados anteriormente y son idénticos en el caso individual específico a los del compuesto de la fórmula general (XV),

se hacen reaccionar en presencia de un ácido como catalizador a los mono- y diésteres de las fórmulas generales (XVI) y (XVII)



en las que n y los radicales R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² tienen los significados mencionados anteriormente y tanto n como los radicales correspondientes R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII);

finalmente, en el tercer paso (3) del procedimiento propuesto (B), los compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII), en los que n y los radicales R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² tienen los significados mencionados anteriormente, se convierten mediante reacción con una base fuerte en los cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de la fórmula general (XI)



donde n y los radicales R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² tienen los significados mencionados anteriormente.

R¹ a R⁶ es R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶.

R⁸ a R¹² es R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹².

En las fórmulas (III), (VII), (XV), (XIV), (XVI), (XVII), (XI)

R¹ a R⁶ son preferiblemente e independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

R⁸ a R¹² independientemente entre sí son preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo,

n es preferentemente 0 o 1;

R¹ a R⁶ son de forma particularmente preferente e independientemente hidrógeno o metilo,

R⁸ a R¹² independientemente son preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor o cloro,

n es particularmente preferentemente 0 o 1;

R³ a R⁶ son también de forma particularmente preferente e independientemente hidrógeno o metilo,

R⁸ a R¹² independientemente son preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, metoxi, flúor o cloro,

n también es preferentemente 0;

R³ a R⁶ significan también de forma muy particularmente preferente e independientemente hidrógeno o metilo,

R⁸ a R¹² significan también de forma particularmente preferente e independientemente hidrógeno, metilo o cloro,

n también es preferentemente 0.

Se enfatiza que n es 0, R³ a R⁶ son hidrógeno, R⁸ es metilo, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es cloro, R¹¹ es hidrógeno, y R¹² es metilo.

Se enfatiza que n es 0, R³ a R⁶ son hidrógeno, R⁸ es metilo, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es metilo, R¹¹ es hidrógeno, y R¹² es metilo.

Se enfatiza que n es 0, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo, R⁸ es metilo, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es metilo, y R¹² es hidrógeno.

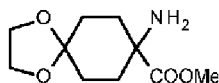
Se enfatiza que n es 1, R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, R³ es metilo, R⁴ es metilo, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, R⁸ es metilo, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es cloro, R¹¹ es hidrógeno, y R¹² es metilo.

Se enfatiza que n es 1, R¹ a R⁶ son hidrógeno, R⁸ es metilo, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es cloro, R¹¹ es hidrógeno, y R¹² es metilo.

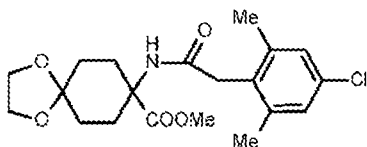
En las fórmulas (I), (II) y (XIII) descritas en el método A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n tienen los significados anteriores.

En las fórmulas (IV), (VIII), (IX), (X) y (XII) descritas en el método A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n tienen los significados anteriores y R⁷ significa C₁-C₆-alquilo. Se destaca especialmente que n es 0; R³ a R⁶ son hidrógeno; R⁸ y R¹² son metilo; R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es cloro y R⁷ es metilo.

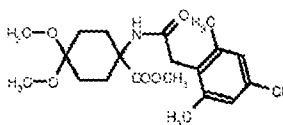
Compuestos de fórmula (IV-1):



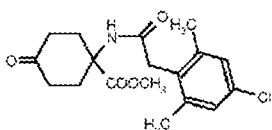
Compuestos de fórmula (VIII-1):



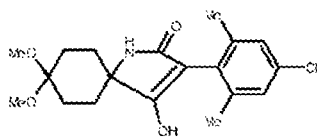
Compuestos de fórmula (IX-1):



Compuestos de fórmula (X-1):

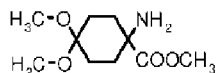


Compuestos de fórmula (XII-1):

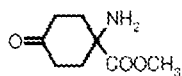


En las fórmulas (V) y (VI) descritas en el procedimiento A, R⁷ es C₁-C₆-alquilo. Se destaca especialmente que R⁷ es metilo:

Compuestos de fórmula (V-1):



Compuestos de fórmula (VI-1):



(Me = CH₃ = metilo)

La primera etapa (1) del procedimiento (B) según la invención se lleva a cabo en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Las opciones de formulación incluyen, por ejemplo: Diclorometano, tolueno, orto-, meta- o para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de butilo, agua o mezclas de estos disolventes. Se prefieren tolueno, orto-, meta- o para-xileno, clorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo, acetato de etilo, acetato de butilo, agua o mezclas de estos disolventes. Se prefieren especialmente mezclas de tolueno, orto-, meta- o para-xileno, clorobenceno, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo con agua (condiciones de Schotten-Baumann).

Como base, en la primera etapa (1) del procedimiento propuesto (B) se pueden utilizar bases orgánicas como trimetilamina, trietilamina, piperidina, morfolina, piridina; o bases inorgánicas como amoniaco, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio. Se prefieren el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio.

Las bases inorgánicas sólidas pueden utilizarse en forma de sólidos o como soluciones acuosas. Se prefieren las soluciones acuosas.

La base suele utilizarse en una cantidad que permita alcanzar un valor de pH entre 10 y 14. Es preferible trabajar con un valor de pH entre 11 y 13.

La primera etapa (1) del procedimiento (B) según la invención se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre -5 y 50 °C; preferentemente entre 0 y 30 °C.

El aislamiento de los compuestos de la fórmula general (XV) se lleva a cabo según los métodos convencionales conocidos de la química orgánica, como la filtración, la separación de fases o la extracción.

En la segunda etapa (2) del procedimiento propuesto (B) se pueden utilizar disolventes inertes bajo las condiciones de reacción. Las opciones de formulación incluyen, por ejemplo: Diclorometano, tolueno, orto-, meta- o para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo, 1,4-dioxano o mezclas de estos disolventes. Se prefieren tolueno, orto-, meta- o para-xileno, clorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo o mezclas de estos disolventes.

.w

El α-diol de la fórmula general (XIV) se utiliza en una cantidad de al menos 0,5 moles, basada en 1 mol del compuesto de la fórmula general (XV).

.w

También es posible trabajar con un exceso de α -diol de la fórmula general (XIV), usándolo simultáneamente como solvente.

La segunda etapa (2) del procedimiento propuesto (B) se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido. Como ácidos pueden emplearse, por ejemplo: Cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o resinas de intercambio iónico ácidas como Amberlite. Se prefiere el uso de ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico. Especialmente se prefiere el uso de ácido sulfúrico.

El ácido se utiliza en cantidades del 0,01 al 20 por ciento en peso, respecto al compuesto de la fórmula general (XV). Se prefieren del 0,05 al 10 por ciento en peso.

La segunda etapa (2) del procedimiento (B) según la invención se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 20 y 150 °C; preferentemente entre 50 y 120 °C.

El aislamiento de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII) se lleva a cabo según los métodos convencionales conocidos de la química orgánica, como la filtración, la separación de fases o la extracción.

En la tercera etapa (3) del procedimiento propuesto (B) se pueden utilizar disolventes inertes bajo las condiciones de reacción. Las opciones de formulación incluyen, por ejemplo: Tolueno, orto-, meta- o para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, 1-butanol, terbutil alcohol o mezclas de estos disolventes. Se prefieren N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, metanol, terbutil alcohol o mezclas de estos disolventes.

Como bases, en la tercera etapa (3) del procedimiento propuesto (B) se pueden utilizar, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio, etilato de potasio, terc-butilato de sodio o terc-butilato de potasio. Se prefieren hidróxido de sodio, metilato de sodio y terc-butilato de potasio. Se prefiere especialmente el uso de metilato de sodio.

Las bases se utilizan en una cantidad de 0,9 a 4 equivalentes molares, en relación con los compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII). Preferentemente, se utilizan de 1 a 3,5 equivalentes molares.

La temperatura en la tercera etapa (3) del procedimiento propuesto (B) varía entre 20 y 150 °C. Se prefiere trabajar entre 40 y 100 °C.

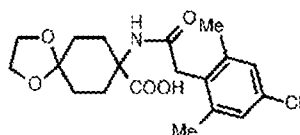
El aislamiento de los compuestos de la fórmula general (XI) tras ajustar el pH del mezclado de reacción a un valor entre 0 y 8 se realiza mediante métodos convencionales conocidos de la química orgánica como filtración, separación de fases o extracción.

Los compuestos de fórmula (III) son en parte conocidos (WO 06/089633), en parte nuevos o pueden prepararse según los procedimientos descritos en los mismos.

Los compuestos de fórmula (VII) son en parte conocidos (WO 97/02243), en parte nuevos o pueden prepararse según los procedimientos descritos en los mismos.

Los compuestos de fórmula (XIV) están disponibles comercialmente.

También forma parte de la presente invención el nuevo compuesto ácido 1-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino}-4-oxociclohexanocarboxílico (XV-1).

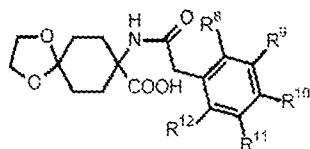


(XV-1)

Algunos de los aminoácidos de la fórmula general (III) necesarios para producir los compuestos de la fórmula general (XV) son nuevos. Los rendimientos obtenidos en su producción mediante hidrólisis alcalina de los correspondientes hidantoínas de la fórmula general (II), seguidas del ajuste de un pH menor de 7 y la separación de las sales inorgánicas, no siempre son satisfactorios. Por ejemplo, WO 06/089633 describe la fabricación del compuesto 8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (III-1) mediante la cocción del compuesto 9,12-dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-diona (II-1) con 9,8 equivalentes molares de potasa cáustica en forma de solución al 30 % de hidróxido potásico. Posteriormente, se ajusta el pH a 5.2-5.3 con ácido clorhídrico concentrado. Tras la filtración,

el filtrado se concentra hasta aproximadamente la mitad del volumen mediante destilación azeotrópica con metanol. El cloruro de potasio se filtra por succión y el filtrado se sigue deshidratando azeotrópicamente con metanol. El rendimiento aislado del producto objetivo es solo del 46 % del valor teórico. En otro método conocido (Journal of Agricultural and Food Chemistry 2012 (60) 4779-4787), la hidantoína (II-1) se hierve bajo reflujo con 7 equivalentes molares de sosa cáustica en forma de solución 3 N de sosa cáustica durante 4 días. Luego se enfría a 0°C y se ajusta el pH a 6 con ácido clorhídrico concentrado. Tras la filtración, el filtrado se reduce al vacío a aproximadamente un tercio de su volumen original. El sólido precipitado se filtra por succión y se seca. El rendimiento del producto objetivo es solo del 48 % de la teoría.

Por lo tanto, había una necesidad de un método mejorado para la producción de un precursor adecuado para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (XV[#]),

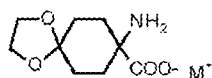


(XV[#]),

donde los radicales R⁸ a R¹²

tienen los significados mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que, en lugar del aminoácido (III-1), se pueden obtener fácilmente y con alto rendimiento sus sales de sodio o potasio correspondientes de la fórmula general (XIX)



(XIX),

donde

M

es sodio o potasio

Se describe un nuevo procedimiento (C) para la producción de compuestos de la fórmula general (XIX), caracterizado por calentar la hidantoína de la fórmula (II-1, 9,12-dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-diona) con hidróxido de sosa o potasa cáustica bajo reflujo y luego aislar el compuesto obtenido de la fórmula general (XIX) mediante filtración.

El hidróxido de sodio o de potasio se utilizan en cantidades de 1 a 10 equivalentes molares. Preferiblemente se utilizan entre 2 y 7 equivalentes. Si el hidróxido de sodio o de potasio se utilizan en estas cantidades, el compuesto de fórmula (XIX) precipita como sólido.

Especialmente se prefiere el uso de hidróxido de sodio.

La cantidad de agua oscila entre 250 y 1500 mL por mol de hidantoína. Se recomienda utilizar entre 300 y 1000 mL por mol de hidantoína.

La temperatura de reacción se sitúa entre 50 y 200°C. Es preferible trabajar entre 80 y 150°C.

La reacción también se puede realizar bajo presión reducida o aumentada.

Los compuestos de la fórmula general (XIX) se aíslan por filtración simple. Tras la determinación analítica del contenido, pueden utilizarse en lugar de los aminoácidos libres en la reacción de Schotten-Baumann para producir el compuesto (XV[#]) sin purificación adicional, con lo que también se ahorra una base equivalente, lo que representa otra ventaja de este procedimiento.

Se mencionan los siguientes compuestos de fórmula general (XIX)



(XIX) ,

donde

5 M

es sodio o potasio

10

Se prefiere el compuesto de fórmula general (XIX) donde

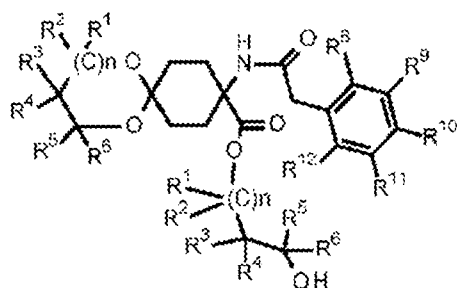
M

15

es sodio

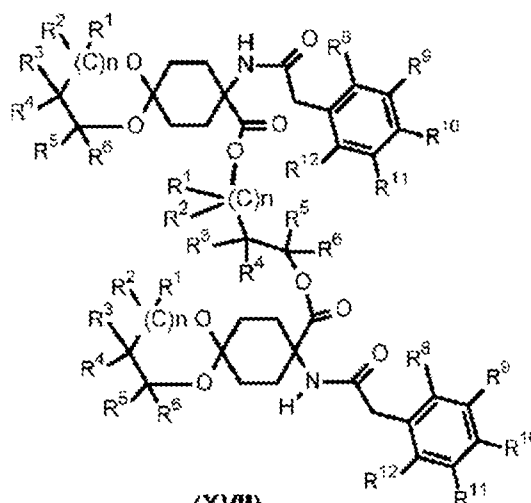
20

La presente invención también se refiere a un nuevo procedimiento (D) para la preparación de compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII)



(XVI)

+



(XVII) ,

donde los radicales

25

R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² tienen los significados mencionados anteriormente y los radicales correspondientes R¹ a R⁶ y R⁸ a R¹² son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII); y

n

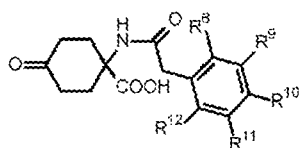
30

es 0 o 1

y es idéntico en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII),

35

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto cetónico de la fórmula general (XVIII),



(XVIII) ,

donde los radicales R⁸ a R¹²

.

con un α-diol de la fórmula general (XIV)



donde n y los radicales R¹ a R⁶ tienen los significados indicados anteriormente y son idénticos en el caso individual específico a los del compuesto de la fórmula general (XVI) o (XVII),

en presencia de un ácido como catalizador.

Los compuestos de la fórmula general (XVIII) utilizados como materiales de partida en el procedimiento (D) según la invención son conocidos en principio (WO 06/089633).

En el procedimiento propuesto (D), pueden utilizarse disolventes inertes en las condiciones de reacción. Las opciones de formulación incluyen, por ejemplo: Diclorometano, tolueno, orto-, meta- o para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo, 1,4-dioxano o mezclas de estos disolventes. Se prefieren tolueno, orto-, meta- o para-xileno, clorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, éter metilciclopentilo, éter metilterbutilo, éter metilterciamilo o mezclas de estos disolventes.

.

El α-diol de la fórmula general (XIV) se utiliza en una cantidad de al menos 2 moles, basada en 1 mol del compuesto de la fórmula general (XVIII).

.

También es posible trabajar con un exceso de α-diol de la fórmula general (XIV), usándolo simultáneamente como solvente.

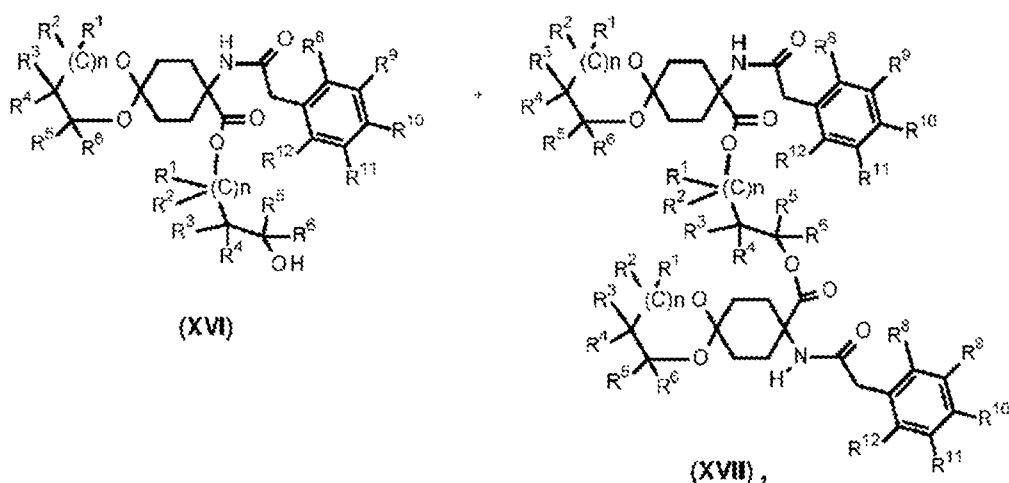
El procedimiento propuesto (D) se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido. Como ácidos pueden emplearse, por ejemplo: Cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o resinas de intercambio iónico ácidas como Amberlite. Se prefiere el uso de ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico.

El ácido se utiliza en cantidades del 0,01 al 20 por ciento en peso, respecto al compuesto de la fórmula general (XVIII). Se prefieren del 0,05 al 10 por ciento en peso.

El procedimiento (D) según la invención se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 150 °C; preferentemente entre 50 y 120 °C.

El aislamiento de los compuestos de la de las fórmulas generales (XVI) y (XVII) se lleva a cabo según los métodos convencionales conocidos de la química orgánica, como la filtración, la separación de fases o la extracción.

La presente invención también describe nuevos compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII)



donde los radicales

5 R^1 a R^6 independientemente son hidrógeno, metilo, etilo o fenilo y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII),

n

10 es 0 o 1

y es idéntico en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII),

y los radicales

15 R^8 a R^{12} independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, fluoroalquilo con uno o dos átomos de carbono y uno a cinco átomos de flúor, halógeno, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo posiblemente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi o halógeno, y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII).

20 Se prefieren nuevos compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII) en los que los radicales

R^1 a R^6

25 independientemente son hidrógeno, metilo o etilo

y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII),

n

30 es 0 o 1

y es idéntico en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII)

35 y los radicales

R^8 a R^{12}

40 independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo,

y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII).

45 Se prefieren especialmente nuevos compuestos de las fórmulas generales (XVI) y (XVII) en los que los radicales

R^1 a R^6

independientemente son hidrógeno o metilo

y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII),

n

es 0

y los radicales

R⁸ a R¹² independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor o cloro,

y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII).

Se prefieren en particular los siguientes compuestos:

2-Hidroxietil-8-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato ((XVI) con n=0, R³ a R⁶ iguales a hidrógeno, R⁸ y R¹² iguales a metilo, R⁹ y R¹¹ iguales a hidrógeno, R¹⁰ igual a cloro).

Etilen-1,2-dil-bis(8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato) ((XVII) con n=0, R³ a R⁶ iguales a hidrógeno, R⁸ y R¹² iguales a metilo, R⁹ y R¹¹ iguales a hidrógeno, R¹⁰ igual a cloro).

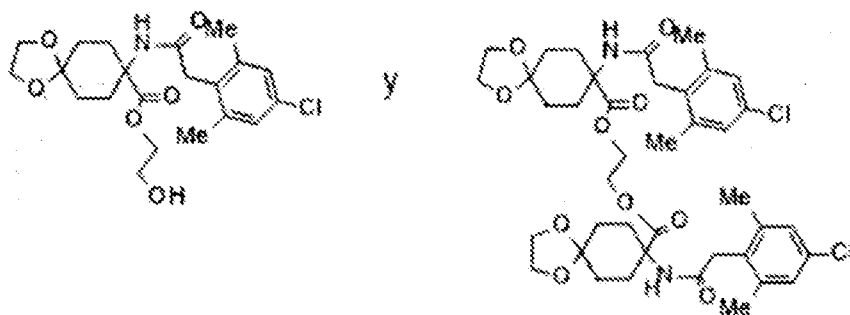
3-Hidroxibutan-2-il-8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato ((XVI) con n=0, R³ y R⁵ iguales a hidrógeno, R⁴ y R⁶ iguales a metilo, R⁸ y R¹¹ iguales a metilo, R⁹, R¹⁰ y R¹² iguales a hidrógeno).

3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil-9-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato ((XVI) con n=1, R¹, R², R⁵ y R⁶ iguales a hidrógeno, R³ y R⁴ iguales a metilo, R⁹ y R¹¹ iguales a hidrógeno, R⁸ y R¹² iguales a metilo, R¹⁰ igual a cloro).

La presente invención se describirá más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, sin estar limitada por estos.

Ejemplo 1

2-Hidroxietil-8-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ej. XVI-1) y etan-1,2-dil-bis(8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato) (Ej. XVII-1)



Se añade a una solución de 3,82 g [10 mmol] de ácido 8-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxílico en 15 ml de clorobenceno, 1,862 g [30 mmol] de etilenglicol y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta entre 88 y 103 °C durante 9 horas. Transcurridas 5 horas, se añaden otras 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 30 ml de clorobenceno y se filtra. El residuo del filtro se lava con éter de petróleo, se disuelve en diclorometano y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y concentrarla en vacío, se obtienen 3,00 g de un sólido incoloro que, según HPLC, contiene un 68,8 % de 2-hidroxietil-8-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (48,5 % de la teoría) y un 14,1% de etan-1,2-dil-bis(8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato) (10,7 % de la teoría).

LC/MS (ESI positivo): m/e = 426 (MH⁺, 1 ³⁵Cl).

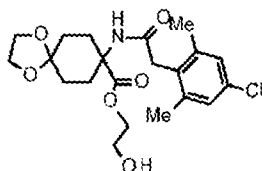
LC/MS (ESI positivo): m/e = 788 (MH⁺, 2 ³⁵Cl).

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): 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, a; 1H), 3,51 (s; 2H), 3,7 (m, a; 2H), 3,85 (s; 4H), 4,24 (m; 2H), 5,48 (s; 1H), 7,04 (s; 2H) ppm.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): 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.

Ejemplo 2

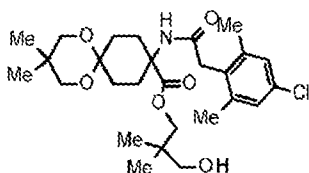
2-Hidroxietil-8-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ej. XVI-1)



Se añade a una solución de 1,689 g [5 mmol] de 1-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexancarboxilato en 7,5 ml de clorobenceno, 2,483 g [40 mmol] de etilenglicol y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta durante 4,5 horas a 100-105 °C y luego se mezcla a temperatura ambiente con agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. Se obtienen 1,98 g de un sólido incoloro, que contiene, según HPLC, un 83,1 % de la sustancia objetivo (77,3 % teórico).

Ejemplo 3

3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil-9-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato (Ej. XVI-2)



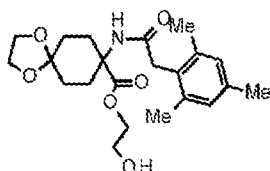
Se añade a una solución de 5,067 g [15 mmol] de 1-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexancarboxilato en 22,5 ml de clorobenceno, 12,5 g [120 mmol] de 1,3-dihidroxi-2,2-dimetilpropano y 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 96-105 °C y luego se mezcla a temperatura ambiente con 25 ml de agua y 100 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. Se obtienen 6,51 g de un sólido incoloro, que contiene, según HPLC, un 83,5% de la sustancia objetivo (82,8 % teórico).

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

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 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.

Ejemplo 4

2-Hidroxietil-8-[(mesitolacetil)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ej. XVI-3)



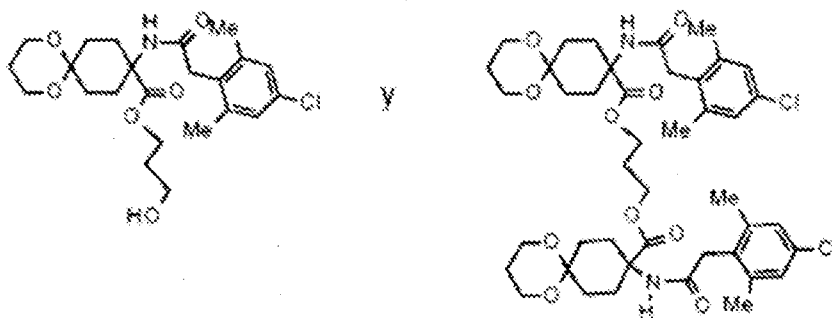
Se añaden 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión de 2,530 g [7 mmol] de 8-[(mesitolacetil)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato en 19,48 g [313,8 mmol] de etilenglicol a 85 °C. La mezcla de reacción se agita durante 3,5 horas a 100 °C y luego se incorpora en 50 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La fase de diclorometano se separa y se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. Se obtienen 2,90 g de un sólido incoloro, que contiene un 91,9 % de la sustancia objetivo según HPLC. El resultado es un rendimiento del 93,9 % del valor teórico.

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

1H -RMN (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; 1H), $3,58$ (s; 2H), $3,79$ (m; a; 2H), $3,91$ (s; 4H), $4,3$ (m; 2H), $5,61$ (s; 1H), $6,92$ (s; 2H) ppm.

Ejemplo 5

3-Hidroxipropil-9-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato (Ej. XVI-4) y **Propan-1,3-diil-bis(9-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato)** (Ej. XVII-4)



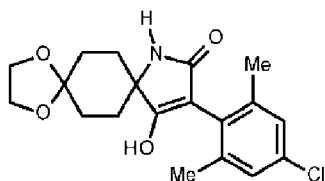
Se añaden 9,31 g [120 mmol] de 1,3-propanodiol y 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 5,067 g [15 mmol] de 1-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-4-oxociclohexancarboxilato en 22,5 ml de clorobenceno. La mezcla de reacción se calienta a 95-100 °C durante 10 horas y después se agita con cloruro de metileno y agua a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. Se obtienen 7,37 g de un aceite resinoso que, según LC/MS, contiene un 64% de 3-hidroxipropil-9-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato (69% d.Th.) y un 5,2 % de propan-1,3-diil-bis(9-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato) (6% d. Th.).

LC/MS (ESI positivo): $m/e = 454$ (MH^+ , $1^{35}Cl$), 907 ($[2M+H]^+$, $2^{35}Cl$).

LC/MS (ESI positivo): $m/e = 831$ (MH^+ , $2^{35}Cl$).

Ejemplo 6

11-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-ona (Ej. XI-1)

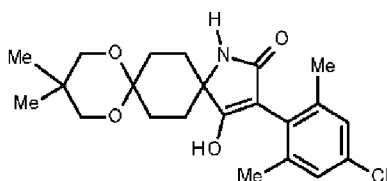


Se prepara una mezcla de 1,065 g [2,50 mmol] de 2-hidroxi-11-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato y 0,218 g [0,28 mmol] de etano-1,2-diil-bis(8-[[[2,5-dimetilfenil]acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato), preparado según el método descrito en el Ejemplo 1, en 5 ml de N,N-dimetilacetamida. A 75-80 °C, se añaden en 2 minutos 1,576 g [8,75 mmol] de una solución al 30 % de metilato sódico en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 55 minutos a 75-80 °C y, a continuación, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se disuelve en 30 ml de agua y la solución se filtra y el filtrado se lleva a pH 4-5 con ácido acético. Se aspira el sólido precipitado, se lava dos veces con 5 ml de agua cada vez y se seca. Se obtienen 1,203 g de sólido beige claro, que según NMR cuantitativo consiste en un 80,7 % de la sustancia objetivo. Esto da como resultado un rendimiento del 99 % del valor teórico, basado en la suma de ambas moléculas reactantes.

1H -RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,35-1,4$ (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; a; 1H), $10,5$ (s; a; 1H) ppm.

Ejemplo 7

3-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-11,11-dimetil-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-ona (Ej. XI-2)

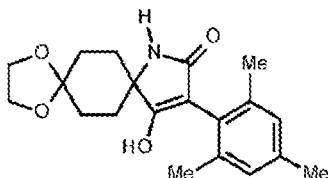


Se añaden 2,550 g [5 mmol] de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropil-9-[[[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-carboxilato (Ejemplo 3) en 10 ml de N,N-dimetilacetamida. A 75-80 °C, se añaden en 2 minutos 3,151 g [17,5 mmol] de una solución al 30 % de metilato sódico en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 42 minutos a 75-80°C y, a continuación, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se disuelve en 60 ml de agua y la solución se lleva a pH 4-5 con ácido acético. Se aspira el sólido precipitado, se lava dos veces con 10 ml de agua cada vez y se seca. Se obtienen 2,32 g de sólido beige claro, que según HPLC consiste en un 76 % de la sustancia objetivo. El resultado es un rendimiento del 86,9% del valor teórico.

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

Ejemplo 8

12-Hidroxi-11-mesitil-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-ona (Ej. XI-3)



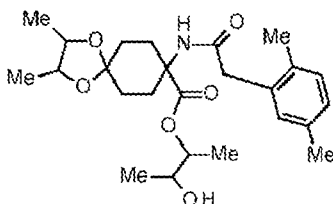
Se añaden 2,43 g [6,0 mmol] de 2-hidroxietil-8-[(mesitilacetil)amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ejemplo 4) en 12 ml de N,N-dimetilacetamida. A 75-80 °C, se añaden en 3 minutos 3,78 g [21 mmol] de una solución al 30 % de metilato sódico en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 75-80°C y, a continuación, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se disuelve en 70 ml de agua y la solución se lleva a pH 4 con ácido acético. Se aspira el sólido precipitado, se lava con 12 ml de agua y se seca. Se obtienen 1,88 g de sólido beige claro, que según HPLC consiste en un 87 % de la sustancia objetivo. El resultado es un rendimiento del 79,4% de la teoría.

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

¹H-RMN (600 MHz, d₆-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.

Ejemplo 9

3-Hidroxibutan-2-il-8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ej. XVI-5)

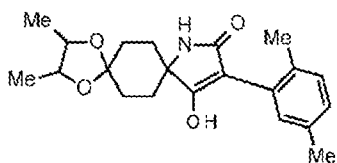


Se toman 2,87 g [7,66 mmol] de 8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxílico en 20 ml de 2,3-butanodiol, se añaden tres gotas de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 10 horas a 100°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno a temperatura ambiente y se extrae dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. Se obtienen 4,0 g de un aceite amarillento que, según HPLC, contiene el 77,1% del producto objetivo, lo que resulta en un rendimiento del 90 % respecto a la teoría.

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

Ejemplo 10

11-(2,5-Dimetilfenil)-12-hidroxi-2,3-dimetil-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-ona (Ej. XI-4)



Se añaden 1,54 g [3,45 mmol] de 3-hidroxiбутан-2-il-8-[[[(2,5-dimetilfenil)acetil]amino]-2,3-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato (Ejemplo 9) en 7 ml de N,N-dimetilacetamida. A 75-80 °C, se añaden en 5 minutos 2,17 g [12,1 mmol] de una solución al 30 % de metilato sódico en metanol. La mezcla de reacción se agita durante 90 minutos a 75-80°C y, a continuación, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se disuelve en 40 ml de agua y la solución se lleva a pH 4-5 con ácido acético. Se aspira el sólido precipitado, se lava dos veces con 5 ml de agua cada vez y se seca. Se obtienen 0,70 g de sólido beige claro, que según HPLC consiste en un 82,8 % de la sustancia objetivo. El resultado es un rendimiento del 47,1% del valor teórico.

LC/MS (ESI positivo): m/e = 358 (MH⁺), 715 ([2M+H]⁺).

Ejemplo 11

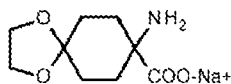
8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de potasio (Ej. XIX-1)



En 100 ml de agua se suspenden 141,4 g [0,625 mol] de 9,12-dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-diona. Se calienta bajo una atmósfera de argón a 90°C y se añade, en el transcurso de 15 minutos, 298,4 g [2,5 mol] de hidróxido de potasio en forma de potasa cáustica al 47 %. A continuación, la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 horas. Continuando con el agitado, se enfría hasta temperatura ambiente y el sólido se aísla por filtración a través de una frita. Después de secar a 60°C bajo vacío de 1 mbar, se obtienen 139,0 g de un sólido de color beige. RMN cuant.: 88,0 % El resultado es un rendimiento del 81,8 % del valor teórico.

Ejemplo 12

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato sódico (Ex. XIX-2)

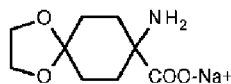


En 30 ml de agua se suspenden 43,4 g [0,192 mol] de 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-diona. Se calienta bajo una atmósfera de argón a 90°C y se añaden dentro de 2 minutos 68,3 g [0,768 mol] de sosa cáustica en forma de solución de sosa al 45 %. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 27,5 horas. Continuando con el agitado, se enfría hasta temperatura ambiente y el sólido se aísla por filtración a través de una frita. Después de secar a 60°C bajo vacío de 1 mbar, se obtienen 54,8 g de un sólido de color beige. RMN cuant.: 72,7-Me El resultado es un rendimiento del 93,0 % de la teoría.

¹H-RMN (600 MHz, D₂O): 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.

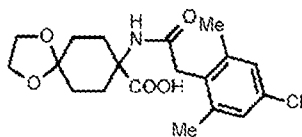
Ejemplo 13

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato sódico (Ex. XIX-2)



En 495 ml de agua se suspenden 291,8 g [1,29 mol] de 9,12-Dioxa-1,3-diazadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2,4-diona. Se calienta bajo una atmósfera de argón a 90°C y se añaden dentro de 17 minutos 773,3 g [8,7 mol] de sosa cáustica en forma de solución de sosa al 45 %. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 20 horas. Continuando con el agitado, se enfría hasta temperatura ambiente y el sólido se aísla por filtración a través de una frita. Después de secar a 60°C bajo vacío de 1 mbar, se obtienen 367,3 g de un sólido de color beige. RMN cuant.: 76,3 % El resultado es un rendimiento del 97,1 % del valor teórico.

Ejemplo 14

1-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato (Ej. XV-1)**(XV-1)**

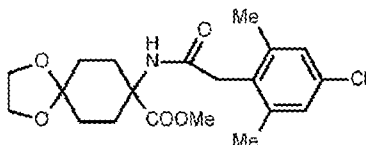
5 Se añaden 23,88 g [81,4 mmol] de potasio-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato con una pureza del 81,6% según NMR cuantitativo a temperatura ambiente en 65 ml de agua, con lo que se obtiene un pH de aproximadamente 13,6. La solución se enfría a 2°C y se lleva a pH 12,1 con ácido clorhídrico al 32 %. Luego, se añade gota a gota una solución de 17,68 g [81,4 mmol] de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetilcloruro en 20 ml de tetrahidrofurano seco durante 70 minutos a una temperatura de 3 a 5 °C. Simultáneamente, se añade sosa cáustica al 32 % a una velocidad que permita que el pH de la mezcla de reacción se mantenga siempre entre 11,8 y 12,5 (consumo de 10,93 g [87,4 mmol]). Se sigue agitando durante 60 minutos más a 3 a 5 °C, se deja llegar a temperatura ambiente, se diluye con 30 ml de agua y, bajo agitación vigorosa, se ajusta el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 1,8. El sólido precipitado se lava dos veces con 30 ml de agua cada vez y después se seca a unos 60 °C al vacío. Se obtienen 29,31 g de sólido casi incoloro.

15 RMN cuant.: 88,7%, lo que supone un rendimiento del 83,6 % del valor teórico.

¹H-RMN (600 MHz, d₆-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, a, 1H) ppm.

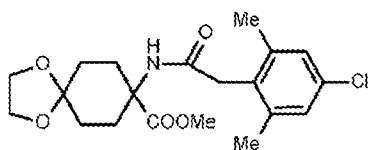
20 Ejemplo comparativo 1**Metil-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato**

25 A una suspensión de 64,5 g de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato en 960 ml de metanol se le añaden por goteo 57 g de cloruro de tionilo a una temperatura de 5 a 10 °C durante 60 minutos. Se calienta a 40-45 °C y se mantiene en agitación durante 48 horas a esta temperatura. Tras enfriar a 5 °C, se aspira el sólido, se lava con 60 ml de metanol frío y se seca. A continuación, se añade el sólido a una solución de 54 g de carbonato potásico en 220 ml de agua con agitación y se agita durante unos 30 minutos. A continuación, extraer cinco veces con 200 ml de cloruro de metileno cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a 30 °C. Se obtienen 65,8 g de un aceite oscuro que, según GC/MS después de silylación, contiene aproximadamente 52,7 % de la sustancia objetivo y 35,7 % de metil-1-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexancarboxilato.

35 Ejemplo comparativo 2**Metil-8-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato**

40 A una solución de 33,4 g del producto del ejemplo comparativo 1 en 490 ml de acetonitrilo seco se añaden 38 g de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade lentamente una solución de 30 g de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetilcloruro en 60 ml de acetonitrilo seco a una temperatura de 5 a 10 °C durante 1 hora. Se sigue agitando durante 2 horas a 5 °C y durante la noche a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en aproximadamente 2 litros de agua, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtra el sólido precipitado, se lava con 250 ml de agua y se seca a 50 °C bajo vacío. Se obtienen 53,2 g de sólido blanco que, según GC, contiene 66,4% de la sustancia objetivo, 18,2 % de metil-1-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-4,4-dimetoxi-ciclohexancarboxilato y 12,4 % de metil-1-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-4-oxociclohexancarboxilato

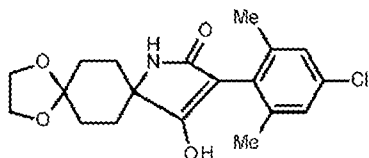
50 Ejemplo comparativo 3**Metil-8-[[[4-cloro-2,6-dimetilfenil]acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato**



Se enfría una solución de 28,0 g de clorhidrato de metil-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato crudo, que es aproximadamente 69% puro y contiene adicionalmente aproximadamente 21 % de metil-1-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexancarboxilato, en 90 ml de agua a 10 °C y se ajusta a un pH de aproximadamente 7,2 con 1 N de sosa cáustica. Se añaden 10,92 g de bicarbonato de sodio y 100 ml de xileno, y luego se agrega lentamente una solución de 23,88 g de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetilcloruro en 27 ml de xileno durante 1 hora a una temperatura de 5 a 10 °C. Después se agita durante 30 minutos más a 5-10 °C, luego se calienta a 65 °C y se agita durante 1 hora a esta temperatura, manteniendo el pH en 7 mediante la adición de hidróxido de sodio 1N. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra el sólido precipitado y se lava sucesivamente con 25 ml de xileno y dos veces con 25 ml de éter de petróleo cada vez. Tras secar en vacío a 50 °C, se obtiene un sólido beige que, según el análisis por HPLC, contiene 78,8 % de la sustancia objetivo, 6,6 % de metil-1-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino}-4,4-dimetoxi-ciclohexancarboxilato y 11,1 % de metil-1-[(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino}-4-oxociclohexancarboxilato.

Ejemplo comparativo 4

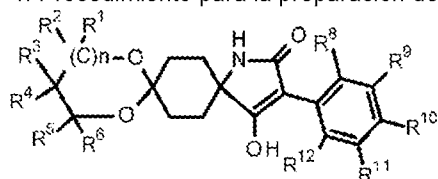
11-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-ona



Se enfría una solución de 42,0 g de clorhidrato de metil-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato crudo, que es aproximadamente 69% puro y contiene adicionalmente aproximadamente 21 % de metil-1-amino-4,4-dimetoxi-ciclohexancarboxilato, en 135 ml de agua a 10 °C y se ajusta a un pH de aproximadamente 7,2 con 1 N de sosa cáustica. Se añaden 16,4 g de bicarbonato de sodio y 150 ml de xileno, y luego se agrega lentamente una solución de 29,31 g de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetilcloruro en 36 ml de xileno durante 1 hora a una temperatura de 5 a 10 °C. Después se agita durante 30 minutos más a 5-10 °C, luego se calienta a 65 °C y se agita durante 1 hora a esta temperatura, manteniendo el pH en 7 mediante la adición de 1N de sosa cáustica. Después, se elimina el agua por destilación azeotrópica utilizando un separador de agua bajo un vacío de aproximadamente 250 a 110 mbar. Se deja enfriar el residuo a unos 50 °C y luego se añaden 110 ml de N,N-dimetilacetamida. Finalmente, se destila el xileno bajo un vacío ligero a una temperatura de ebullición de aproximadamente 70 °C. A continuación se enfría a 50 °C y se añaden 36,47 g de solución metanólica de metilato sódico al 30 % en 10 minutos. Se calienta a 70 °C y se destila el metanol en aproximadamente 2 horas bajo un vacío ligero. A continuación, se destila la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida bajo vacío. El residuo se disuelve en 500 ml de agua y se ajusta el pH a aproximadamente 5 mediante la adición de ácido acético. El sólido precipitado se aspira, se lava dos veces con 80 ml de agua cada vez y se seca a 50 °C al vacío. Se obtienen 51,95 g de un sólido beige que, según el análisis de LC/MS, contiene un 71,3% de la sustancia objetivo, un 11,1% de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8,8-dimetoxi-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona y un 1,9% de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2,8-diona.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XI),



(XI),

donde

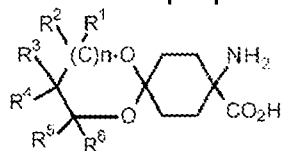
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo o fenilo,

$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, fluoroalquilo con uno o dos átomos de carbono y de uno a cinco átomos de flúor, halógeno, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi o halógeno

y

n es 0 o 1,

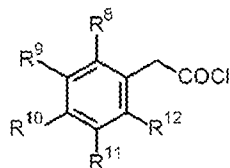
caracterizado porque los compuestos de fórmula (III).



(III),

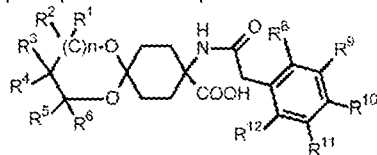
donde n y R^1 a R^6 tienen los significados indicados anteriormente,

se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula (VII)



(VII),

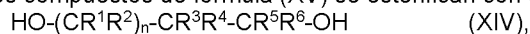
donde R^8 a R^{12} tienen los significados indicados anteriormente,
para producir compuestos de la fórmula (XV)



(XV),

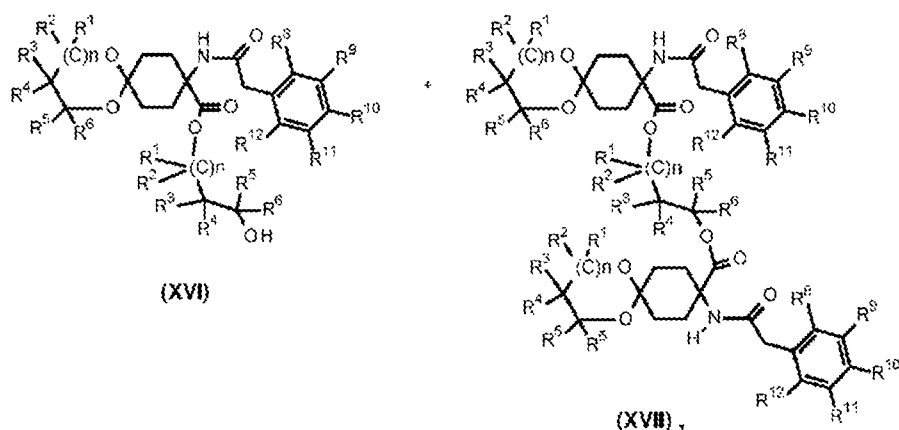
el que n R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados indicados anteriormente;

a continuación, los compuestos de fórmula (XV) se esterifican con compuestos de la fórmula (XIV)



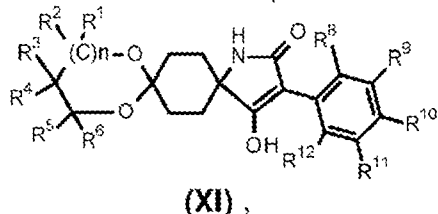
donde n y R^1 a R^6 tienen los significados indicados anteriormente y son idénticos a los correspondientes en el compuesto de la fórmula general (XV).

Esta esterificación se realiza en presencia de un ácido como catalizador a los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII)



en las que n , R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados mencionados anteriormente y tanto n como los radicales correspondientes R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII);

- 5 finalmente, los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) en los que n , R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados dados anteriormente, se convierten en los compuestos de fórmula (XI) por reacción con una base fuerte



donde n , R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados indicados anteriormente;

10

2. Procedimiento según la Reivindicación 1, donde

R^1 a R^6 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo,

R^8 a R^{12} son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo,

15

n es 0 o 1,

3. Procedimiento según la Reivindicación 1, donde

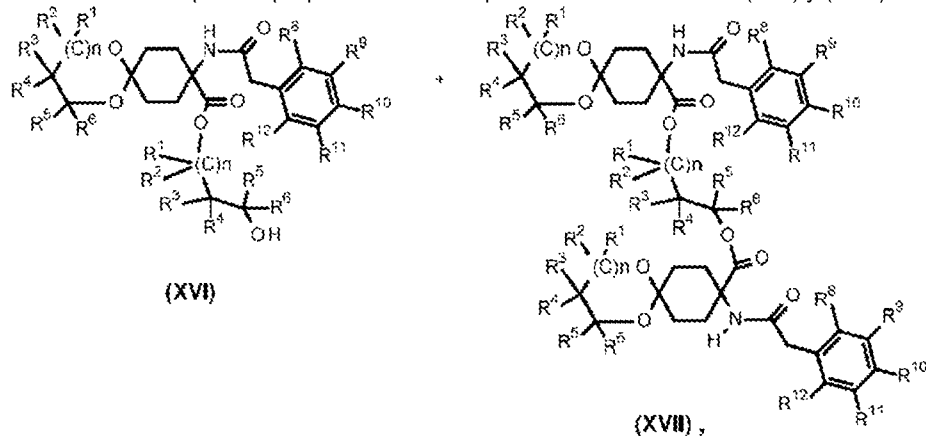
R^1 a R^6 son independientemente hidrógeno o metilo,

R^8 a R^{12} son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor o cloro,

20

n es 0 o 1,

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII)



25

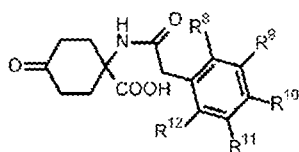
donde

R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} tienen los significados mencionados anteriormente y los radicales correspondientes R^1 a R^6 y R^8 a R^{12} son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas generales (XVI) o (XVII); y

n es 0 o 1 y es idéntico en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII),

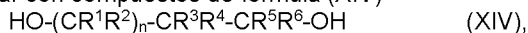
caracterizado porque un compuesto de la fórmula (XVIII).

30



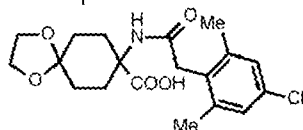
(XVIII),

donde R^8 a R^{12} tienen los significados indicados anteriormente,
se hace reaccionar con compuestos de fórmula (XIV)



- 5 donde n y R^1 a R^6 tienen los significados indicados anteriormente y son idénticos en el caso individual específico a los del compuesto de las fórmulas (XVI) o (XVII),
en presencia de un ácido como catalizador.

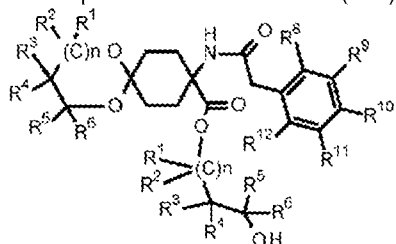
5. Compuestos de la fórmula (XV-I)



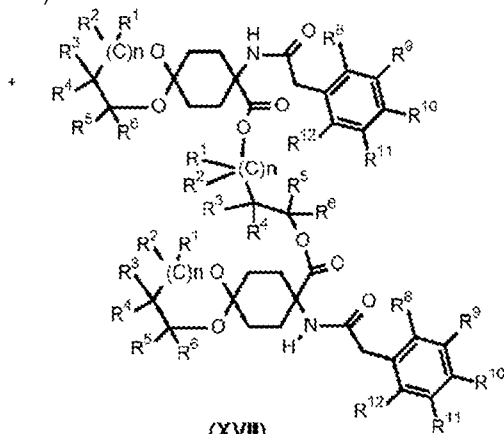
(XV-1)

10

6. Compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII)



(XVI)



(XVII),

donde

- 15 R^1 a R^6 independientemente son hidrógeno, metilo, etilo o fenilo y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII),
 n es 0, o 1,

y es idéntico en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII),

- 20 R^8 a R^{12} independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, fluoroalquilo con uno o dos átomos de carbono y uno a cinco átomos de flúor, halógeno, metoxi, etoxi, trifluorometoxi o fenilo posiblemente sustituido por metilo, etilo, metoxi, etoxi o halógeno, y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII).

7. Compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) según la Reivindicación 6, en los que

- 25 R^3 a R^6 independientemente son hidrógeno o metilo y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII),
 n es 0.

y

- 30 R^8 a R^{12} independientemente son hidrógeno, metilo, o cloro y son idénticos en ambas posiciones de los compuestos de las fórmulas (XVI) o (XVII),

8. Compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) según la Reivindicación 6,

donde

R^3 a R^6 son hidrógeno

n es 0 y

- 35 R^8 es metilo,

R^9 es hidrógeno,

R^{10} es cloro,

R^{11} es hidrógeno,

R^{12} es metilo,