

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 997 407**

51 Int. Cl.:

C07D 317/72 (2006.01)

C07C 229/48 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07C 233/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2019 PCT/EP2019/058354**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019 WO19197231**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2019 E 19715090 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024 EP 3774761**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres de aminoácidos de ciclohexano y cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal**

30 Prioridad:

10.04.2018 EP 18166442

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

17.02.2025

73 Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.00%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS;
BRÜCHNER, PETER;
LINDNER, WERNER;
HAHN, JULIA, JOHANNA;
MORADI, WAHED, AHMED;
FISCHER, REINER y
DOCKNER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 997 407 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).

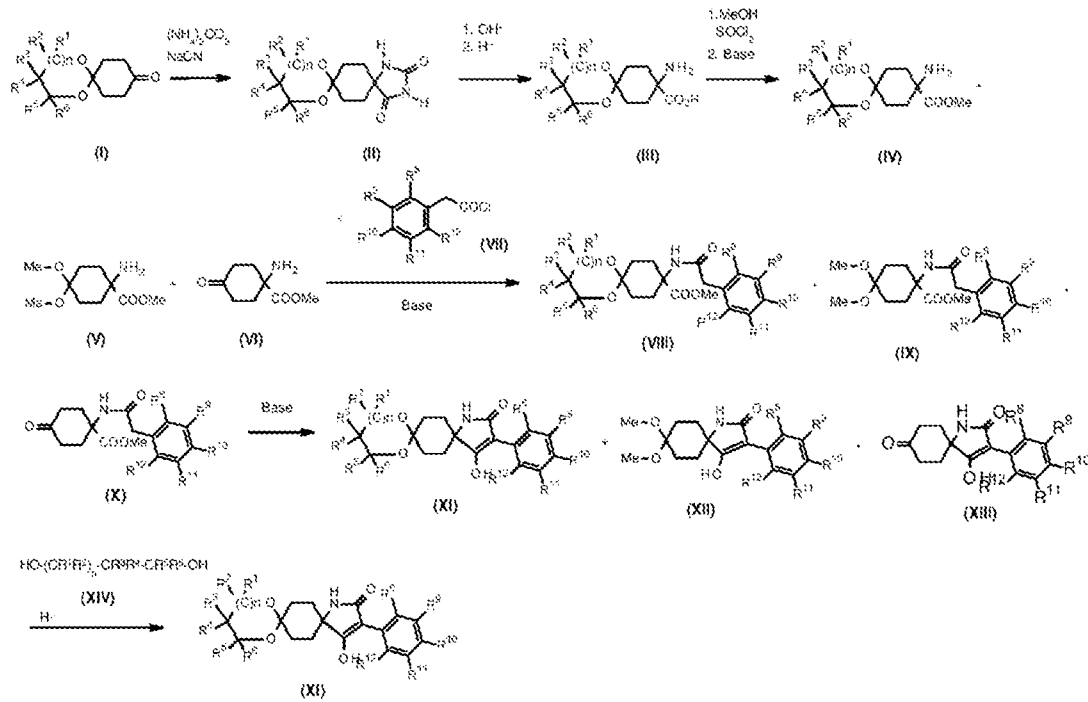
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ésteres de aminoácidos de ciclohexano y cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos y cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal, ya nuevos compuestos intermedios o de partida que se pasan a través o se utilizan en el procedimiento de acuerdo con la invención. Los ésteres de aminoácidos de ciclohexano cíclicos sustituidos son intermediarios importantes para la síntesis de ingredientes activos insecticidas, acaricidas y herbicidas.
- 10 Ya se sabe que ciertos cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetales tienen actividad insecticida, acaricida o herbicida (WO 99/16748; WO 06/089633). Una síntesis conocida (A) (WO 2018/024659) de tales cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal procede de ciclohexanonas sustituidas con espirocetal correspondiente de la Fórmula general (I), que se convierten en una reacción de Bucherer-Bergs en la sustancia de hidantoínas sustituida con espirocetal de Fórmula general (II). La hidrólisis alcalina de estas hidantoínas proporciona los aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (III). A continuación, estos aminoácidos se esterifican por reacción con metanol y cloruro de tionilo para dar una mezcla de hidroccloruros de los ésteres metílicos de aminoácidos de ciclohexano sustituidos de Fórmulas generales (IV), (V) y (VI). Mediante bases, estos hidroccloruros se pueden utilizar para obtener los ésteres metílicos de aminoácidos de ciclohexano libres de Fórmulas generales (IV), (V) y (VI). Estos ésteres metílicos de aminoácidos se acilan luego en el nitrógeno con cloruros de fenilacetilo de Fórmula general (VII) para dar una mezcla de los compuestos de Fórmulas generales (VIII), (IX) y (X). A continuación, los compuestos de Fórmulas generales (VIII), (IX) y (X) se ciclan en una reacción de Dieckmann mediante la acción de una base fuerte como el terc-butóxido de potasio o el metóxido de sodio para dar una mezcla de cetoenoles cíclicos sustituidos de las Fórmulas generales (XI), (XII) y (XIII). En un último paso, estos compuestos se convierten luego por reacción con un α,ω -diol de Fórmula general (XIV) en el compuesto de Fórmula general (XV). Este proceso (A) se muestra en el Esquema 1. Una desventaja considerable de este proceso (A) es que la esterificación de los aminoácidos de Fórmula general (III) con metanol / cloruro de tionilo también da como resultado la formación de cloruro de metilo. Debido a su bajo punto de ebullición (-24°C), el cloruro de metilo se escapa con el gas de liberación. Su eliminación (por ejemplo, por combustión) puede constituir un problema técnico importante.
- 25 El documento EP 3301092 A2 describe un procedimiento para la preparación de ésteres de fenilacetilaminoácido sustituidos con espirocetal y cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal, no describiéndose compuestos sustituidos con n-propilo (R7 = n-propilo).

Esquema 1: Proceso A

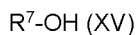


En las Fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV), $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ y n tienen las definiciones que se dan a continuación.

- 5 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de un proceso que tenga mejor rendimiento en condiciones industriales para preparar ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (VIII) y cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de Fórmula general (XI).

Se ha descubierto ahora que la síntesis de ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (VIII) y de cetoenoles cíclicos sustituidos con espirocetal de Fórmula general (XI) puede simplificarse utilizando alcoholes superiores en lugar de metanol, cuyos correspondientes cloruros de alquilo, debido a sus puntos de ebullición más altos, pueden eliminarse más fácilmente de la corriente de gases de liberación por procedimientos técnicos que son conocidos en principio, o ya no aparecen en ellos. También se ha encontrado que, sorprendentemente, en la reacción con alcoholes superiores al metanol, la formación de dialquil acetales se reduce claramente. Esto simplifica la secuencia de reacción y acorta la última etapa del proceso.

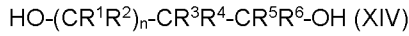
- 15 Una primera realización (proceso B) del proceso según la invención, se caracteriza porque los aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (III) se esterifican por reacción con un alcohol de Fórmula general (XV).



en donde

- 20 R^7 es n-propilo,

y cloruro de tionilo para dar mezclas de los hidroccloruros de los ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (IV'), ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con dialquilocetal de Fórmula general (V') y ésteres de aminoácidos de 4-ciclohexanona de la Fórmula general (VI'). Mediante bases, estos clorhidratos se pueden utilizar para obtener los ésteres de aminoácidos libres de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (IV'), ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con dialquilocetal de Fórmula general (V') y ésteres de aminoácidos de 4-ciclohexanona de Fórmula general (VI'). A continuación, estos ésteres de aminoácidos se acilan en el nitrógeno en presencia de una base con cloruros de fenilacetilo de Fórmula general (VII) para dar mezclas de los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X'). Estos compuestos se ciclan posteriormente en una reacción de Dieckmann por la acción de una base fuerte como *tert*-butóxido de potasio o metóxido de sodio para dar mezclas de los compuestos de Fórmulas generales (XI), (XII') y (XIII). Finalmente, estos compuestos se convierten luego por reacción en presencia de un ácido con un α,ω -diol de Fórmula general (XIV).



en donde

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

5 R^5 es hidrógeno,

R^6 es hidrógeno,

y

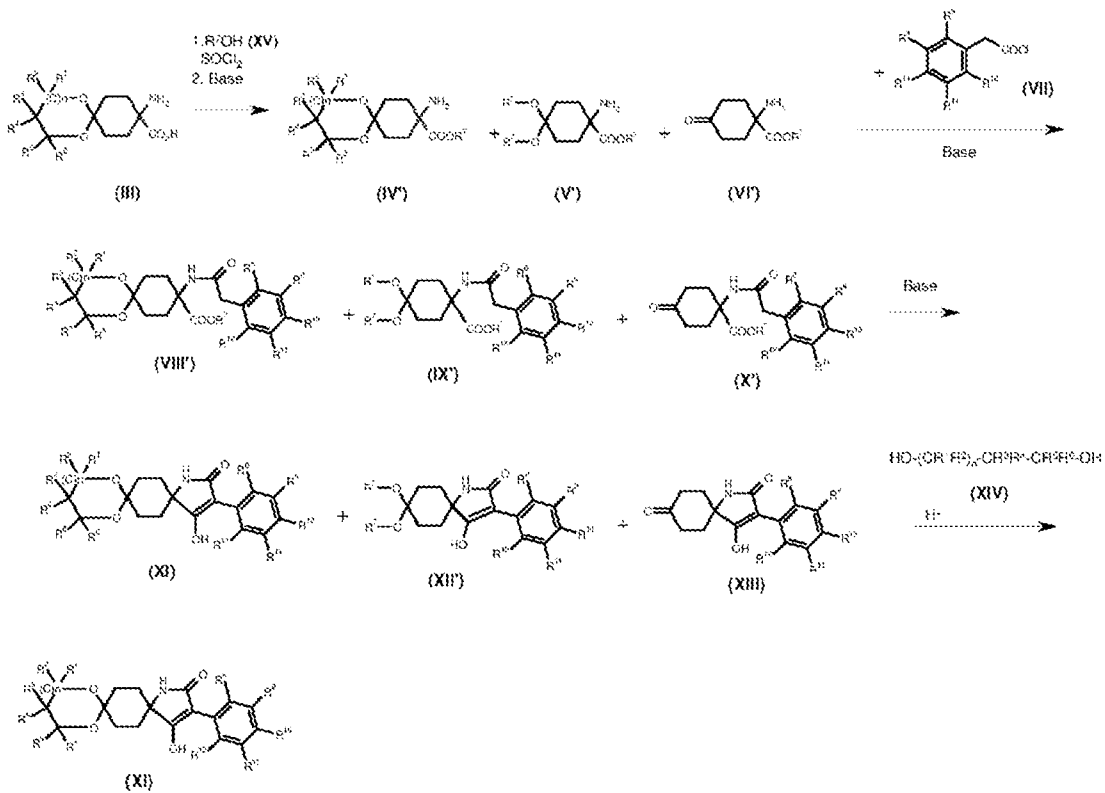
n representa 0,

dado que n significa 0, los sustituyentes R^1 y R^2 no están definidos,

10 en un cetoenol uniforme sustituido con espirocetal de fórmula general (XI)

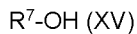
El proceso (B) según la invención, se describe en el Esquema 2.

Esquema 2: Proceso B según la invención



15

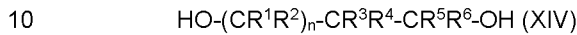
Una segunda realización (proceso C) del proceso según la invención, se caracteriza porque los aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (III) se esterifican por reacción con un alcohol de Fórmula general (XV).



20 en donde

R^7 es n-propilo,

y cloruro de tionilo para dar mezclas de los hidroclouros de los ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (IV'), ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con dialquilcetal de Fórmula general (V') y ésteres de aminoácidos de 4-ciclohexanona de la Fórmula general (VI'). Mediante bases, estos hidroclouros pueden utilizarse para obtener los ésteres de aminoácidos libres de ciclohexano sustituidos con espirocetal de Fórmula general (IV'), ésteres de aminoácidos de ciclohexano sustituidos con dialquilcetal de Fórmula general (V') y ésteres de aminoácidos de 4-ciclohexanona de Fórmula general (VI'). A continuación, estos ésteres de aminoácidos se acilan en el nitrógeno en presencia de una base con cloruros de fenilacetilo de Fórmula general (VII) para dar mezclas de los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X'). Estos compuestos luego se convierten por reacción en presencia de un ácido con un α,ω -diol de Fórmula general (XIV).



en donde

R³ es hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno,

15 R⁶ es hidrógeno,

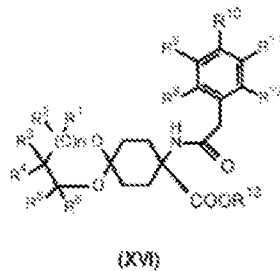
y

n representa 0,

dado que n significa 0, los sustituyentes R¹ y R² no están definidos,

en el compuesto uniformemente sustituido con espirocetal de fórmula general (XVI)

20



en donde

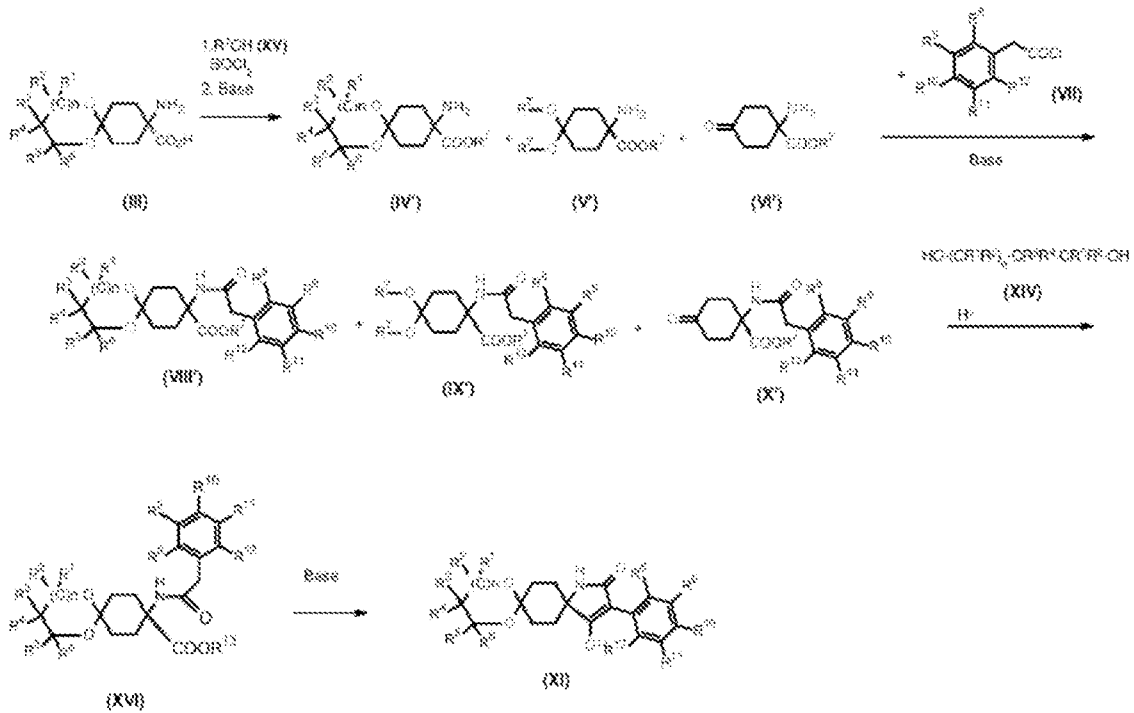
R¹³ es n-propilo o -CH₂CH₂-OH

25 Finalmente, el compuesto de Fórmula (XVI) se cicla luego en una reacción de Dieckmann mediante la acción de una base fuerte (por ejemplo, terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio) para dar el compuesto de Fórmula (XI).

El proceso (C) según la invención, se describe en el Esquema 3.

Esquema 3: Proceso C según la invención

30



En las fórmulas generales (III), (IV'), (V'), (VI'), (VII), (VIII'), (IX'), (X'), (XI), (XII'), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI)

R³ es hidrógeno,

5 R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es hidrógeno

R⁷ es n-propilo,

R⁸ es metilo,

10 R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno,

R¹² es metilo,

R¹³ es n-propilo o -CH₂CH₂-OH,

15 n es 0.

El procedimiento (B) según la invención se explica con más detalle a continuación.

Primera etapa (1) del proceso (B) según la invención: la reacción de compuestos de fórmula general (III) con un alcohol de fórmula general (XV) y cloruro de tionilo para dar los hidrocloruros de los compuestos de fórmula general (XV). Las fórmulas (IV'), (V') y (VI') se pueden utilizar sin diluyente o, dado el caso, en presencia de un diluyente inerte como, por ejemplo, tolueno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, heptano, isooctano, metilciclohexano,

20

Se puede realizar anisól o acetonitrilo. Se prefiere trabajar sin diluyentes, es decir, el alcohol utilizado para la esterificación se utiliza en exceso como diluyente.

La cantidad de cloruro de tionilo se puede variar dentro de amplios límites. Normalmente se utilizan de 0,5 a 5 equivalentes molares de cloruro de tionilo, referido al compuesto de fórmula general (III). Se prefiere utilizar de 0,9 a 3 equivalentes molares de cloruro de tionilo. Se prefiere especialmente utilizar de 1,2 a 3 equivalentes molares de cloruro de tionilo.

25

La temperatura de reacción está entre -10 y 150°C, preferentemente entre 0 y 120°C.

En principio, la reacción también se puede llevar a cabo a presión reducida o aumentada.

El tratamiento se puede realizar, por ejemplo, eliminando por destilación el alcohol y el exceso de cloruro de tionilo. De esta forma se obtienen los clorhidratos de los compuestos de fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), que pueden utilizarse como tales en la siguiente etapa del procedimiento (B) según la invención. .

Sin embargo, también es posible convertir los hidroccloruros de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), mediante la adición de una base, en los compuestos de aminoéster libres de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') y aislarlos mediante procedimientos de tratamiento habituales, como filtración o extracción.

Las bases utilizadas pueden ser bases inorgánicas y orgánicas inertes, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco, trietilamina, tributilamina, piridina o 2-metil-5-etilpiridina o mezclas de estas bases. Se da preferencia al uso de carbonato de sodio. Asimismo, se prefiere utilizar la mezcla de carbonato de sodio con hidróxido de sodio.

La cantidad de base se elige de modo que se neutralice la proporción de clorhidrato (HCl) en la mezcla de los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI').

Segunda Etapa (2) Del Procedimiento (B) según la invención: Los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') o los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') se hacen reaccionar en presencia de un diluyente inerte y una base con un cloruro de ácido de las Fórmulas generales (VII) para dar compuestos de las Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X').

Los diluyentes utilizados pueden ser, por ejemplo, diclorometano, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, heptano, isooctano, metilciclohexano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, anisol o butironitrilo. Se da preferencia al uso de tetrahidrofurano (THF), anisol, tolueno, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. Se da especial preferencia al uso de tolueno, clorobenceno o anisol.

Las bases utilizadas pueden ser inorgánicas u orgánicas. Los Ejemplos aquí incluyen: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, trietilamina, tributilamina, morfina, piperidina, piridina, 2-metil-5-etilpiridina o mezclas de estas bases. Se da preferencia al uso de carbonato de sodio o carbonato de potasio. Se da especial preferencia al uso de carbonato de sodio. Asimismo, se da especial preferencia al uso de la mezcla de carbonato de sodio con hidróxido de sodio.

La cantidad de base depende de si los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') o los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') están siendo usados. Si se utilizan los hidroccloruros de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), se utilizarán al menos dos equivalentes molares de base para convertir los hidroccloruros in situ en los compuestos libres de las Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') y luego realizar la reacción de acilación. Si, por el contrario, se utilizan directamente los compuestos libres de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), se utiliza al menos un equivalente molar de base.

El cloruro de ácido de Fórmula general (VII) se puede utilizar en cualquier proporción molar deseada basada en la mezcla de los compuestos (IV'), (V') y (VI'). Normalmente se usan entre 0,9 y 2 equivalentes molares de cloruro de ácido, preferentemente entre 0,95 y 1,3 equivalentes molares.

La temperatura de reacción se encuentra entre -10 y 120°C, preferentemente entre 0 y 100°C.

En principio, la reacción también se puede llevar a cabo a presión reducida o elevada.

El tratamiento se realiza mediante procedimientos conocidos en química orgánica, por ejemplo, mediante filtración o extracción.

Tercera etapa (3) del proceso (B) según la invención: Los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X') se convierten en presencia de un diluyente inerte y una base fuerte en compuestos de Fórmulas generales (XI), (XII') y (XIII).

Ejemplos de diluyentes útiles incluyen: tolueno, orto-, meta- o para- xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, anisol, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, metil terc-butilo éter, terc-amil metil éter, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, 1-butanol, terc-butanol o mezclas de estos disolventes. Se da preferencia a N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida (DMAc), N-metilpirrolidona (NMP), metanol, terc-butanol, clorobenceno, orto-diclorobenceno, anisol o mezclas de estos disolventes. Se da particular preferencia a DMAc, NMP, tolueno, clorobenceno y anisol.

Las bases utilizadas pueden ser, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio. Se da

preferencia al metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. Se da especial preferencia al uso de metóxido de sodio.

Las bases se emplean en una cantidad de 0,9 a 4 equivalentes molares, con referencia a los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X'). Se da preferencia al uso de 1 a 3,5 equivalentes molares.

5 La temperatura se encuentra entre 20 y 170°C. Se da preferencia a trabajar entre 40 y 150°C.

Después de ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 0 y 8, los compuestos de Fórmulas generales (XI), (XII') y (XIII) se aíslan mediante procedimientos habituales conocidos en química orgánica tales como filtración, fase separación o extracción.

10 Cuarto etapa (4) del proceso (B) según la invención: La mezcla de los compuestos de Fórmulas generales (XI), (XII') y (XIII) se hace reaccionar en presencia de un diluyente inerte y un ácido con un α,ω -diol de Fórmula general (XIV) para dar el compuesto de Fórmula general (XI).

15 Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo: diclorometano, tolueno, orto-, meta- o para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil-terc-butil. éter, terc-amilmetiléter, 1,4-dioxano, anisol o mezclas de estos disolventes. Se prefieren tolueno, orto-, meta- o para-xileno, clorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter, metil-terc-butil-éter, ter-amil-metil-éter o mezclas de estos disolventes.

El α,ω -diol de fórmula general (XIV) se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, referido a 1 mol de los compuestos de fórmula general (XII') y (XIII). También es posible trabajar en cualquier exceso de α,ω -diol de fórmula general (XIV) y así utilizarlo al mismo tiempo como disolvente.

20 La cuarta etapa del procedimiento según la invención se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido. Ácidos posibles incluyen, por ejemplo: cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico o resinas de intercambio iónico ácidas tales como Amberlite. Preferentemente se utiliza ácido sulfúrico o ácido para-toluensulfónico. De manera especialmente preferente se utiliza ácido sulfúrico.

25 El ácido se utiliza en cantidades de 0,01 a 20 por ciento en peso, referido a los compuestos de fórmulas generales (XII') y (XIII). Se prefiere del 0,05 al 10 por ciento en peso.

La cuarta etapa del proceso según la invención se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 150°C; preferentemente entre 50 y 120°C.

30 Para conseguir la mayor conversión posible, puede ser ventajoso eliminar el agua de reacción resultante, por ejemplo mediante destilación.

Los compuestos de fórmula general (XI) se aíslan mediante procedimientos habituales conocidos de química orgánica, como por ejemplo filtración, separación de fases o extracción.

El procedimiento (C) según la invención se explica con más detalle a continuación.

35 **Primera Etapa (1) Del Proceso (C) según la invención:** La reacción de compuestos de Fórmula general (III) con un alcohol de Fórmula general (XV) y cloruro de tionilo para dar los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales. (IV'), (V') y (VI') pueden realizarse sin diluyente u opcionalmente en presencia de un diluyente inerte, por ejemplo, tolueno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, heptano, isooctano, metilciclohexano, anisol o acetonitrilo. Se da preferencia al trabajo sin diluyente, lo que significa que el alcohol usado para la esterificación se usa en exceso como diluyente.

40 La cantidad de cloruro de tionilo se puede variar dentro de amplios límites. Normalmente, se emplean de 0,5 a 5 equivalentes molares de cloruro de tionilo, basados en el compuesto de Fórmula general (III). Se da preferencia al uso de 0,9 a 3 equivalentes molares de cloruro de tionilo. Se da particular preferencia al uso de 1,2 a 3 equivalentes molares de cloruro de tionilo.

La temperatura de reacción se encuentra entre -10 y 150°C, preferentemente entre 0 y 120°C.

45 En principio, la reacción también se puede llevar a cabo a presión reducida o elevada.

El tratamiento se puede realizar, por ejemplo, mediante la eliminación por destilación del alcohol y el exceso de cloruro de tionilo. De esta forma se obtienen los hidrocloruros de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), que pueden utilizarse como tales en la siguiente etapa del proceso (C) según la invención.

50 Sin embargo, también es posible convertir los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), mediante la adición de una base, en los compuestos de aminoácidos libres de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') y aislarlos mediante procedimientos de tratamiento habituales, como filtración o extracción.

Las bases utilizadas pueden ser bases inorgánicas y orgánicas inertes, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco, trietilamina, tributilamina, piridina o 2-metil-5-etilpiridina o mezclas de estas bases. Se da preferencia al uso de carbonato de sodio. Asimismo, se prefiere utilizar la mezcla de carbonato de sodio con hidróxido de sodio.

5

La cantidad de base se elige de manera que se neutralice la proporción de clorhidrato (HCl) en la mezcla de clorhidratos de los compuestos de fórmulas generales (IV'), (V') y (VI').

Segunda Etapa (2) Del Procedimiento (C) según la invención: Los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') o los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') se hacen reaccionar en presencia de un diluyente inerte y una base con un cloruro de ácido de las Fórmulas generales (VII) para dar compuestos de las Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X').

10

Los diluyentes utilizados pueden ser, por ejemplo, diclorometano, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, heptano, isooctano, metilciclohexano, acetato de etilo, acetonitrilo, anisol, tetrahidrofurano o butironitrilo. Se da preferencia al uso de tetrahidrofurano, anisol, tolueno, xileno, clorobenceno o acetonitrilo. Se da especial preferencia al uso de tolueno, clorobenceno o anisol.

15

Las bases utilizadas pueden ser inorgánicas u orgánicas. Los Ejemplos aquí incluyen: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, trietilamina, tributilamina, morfolina, piperidina, piridina, 2-metil-5-etilpiridina. Se da preferencia al uso de carbonato de sodio o carbonato de potasio. Se da especial preferencia al uso de carbonato de sodio. Asimismo, se da especial preferencia al uso de la mezcla de carbonato de sodio con hidróxido de sodio.

20

La cantidad de base depende de si los clorhidratos de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') o los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') Están siendo usados. Si se utilizan los hidrocloruros de los compuestos de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), se utilizarán al menos dos equivalentes molares de base para convertir los hidrocloruros in situ en los compuestos libres de las Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI') y luego realizar la reacción de acilación. Si, por el contrario, se utilizan directamente los compuestos libres de Fórmulas generales (IV'), (V') y (VI'), se utiliza al menos un equivalente molar de base.

25

El cloruro de ácido de Fórmula general (VII) se puede utilizar en cualquier proporción molar deseada basada en la mezcla de los compuestos (IV'), (V') y (VI'). Normalmente se usan entre 0,9 y 2 equivalentes molares de cloruro de ácido, preferentemente entre 0,95 y 1,3 equivalentes molares.

30

La temperatura de reacción se encuentra entre -10 y 120°C, preferentemente entre 0 y 100°C.

En principio, la reacción también se puede llevar a cabo a presión reducida o elevada.

El tratamiento se realiza mediante procedimientos conocidos en química orgánica, por ejemplo, mediante filtración o extracción.

Tercera Etapa (3) Del Proceso (C) según la invención: La mezcla de los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X') se hace reaccionar en presencia de un diluyente inerte y un ácido con un α,ω -diol de Fórmula general (XIV) para dar el compuesto de Fórmula general (XVI).

35

Ejemplos de diluyentes útiles incluyen: diclorometano, tolueno, orto-, meta- o para- xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, metil terc-butilo éter, amil metil éter, 1,4-dioxano, anisol o mezclas de estos disolventes. Se da preferencia al anisol, tolueno, orto-, meta- o para- xileno, clorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter, metil terc-butiléter, terc-amilmetiléter o mezclas de estos disolventes. Se da especial preferencia al anisol, tolueno, clorobenceno.

40

El α,ω -diol de Fórmula general (XIV) se usa en una cantidad de al menos 0,5 mol basado en 1 mol de los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X'). También es posible trabajar en cualquier exceso de α,ω -diol de Fórmula general (XIV) y, por tanto, utilizarlo simultáneamente como disolvente.

45

La tercera etapa del proceso (C) según la invención, se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido. Los ácidos posibles incluyen, por ejemplo: cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico o resinas de intercambio iónico ácidas como, por ejemplo, Amberlite. Se da preferencia al uso de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido para-toluenosulfónico. Se da especial preferencia al uso de ácido clorhídrico o ácido para-toluenosulfónico.

50

El ácido se utiliza en cantidades del 0,01 al 20 por ciento en peso, con referencia a los compuestos de Fórmulas generales (VIII'), (IX') y (X'). Se da preferencia del 0,05 al 10% en peso.

La tercera etapa del proceso (C) según la invención, se realiza a temperaturas entre 20 y 150°C; preferentemente entre 50 y 140°C.

Para conseguir la máxima conversión, puede resultar ventajoso eliminar el agua de reacción formada, por ejemplo, mediante destilación.

El compuesto de Fórmula general (XVI) se aísla mediante procedimientos habituales conocidos en química orgánica tales como filtración, separación de fases o extracción.

- 5 **Cuarta Etapa (4) Del Proceso (C) Según La Invención:** El compuesto de Fórmula general (XVI) se convierte en presencia de un diluyente inerte y una base fuerte en el compuesto de Fórmula general (XI).

10 Ejemplos de diluyentes útiles incluyen: tolueno, orto-, meta- o para- xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, acetonitrilo, butironitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, metil terc-butilo éter, terc-amil metil éter, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, 1-butanol, terc-butanol, anisol o mezclas de estos disolventes. Se da preferencia a N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, metanol, terc-butanol, anisol, clorobenceno, orto-diclorobenceno o mezclas de estos disolventes. Se da particular preferencia a DMAc, NMP, xileno, tolueno, clorobenceno, anisol. Se da una preferencia muy particular a DMAc, tolueno, clorobenceno, anisol.

15 Las bases utilizadas pueden ser, por ejemplo, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio. Se da preferencia al hidróxido de sodio, metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. Se da especial preferencia al uso de metóxido de sodio.

Las bases se utilizan en una cantidad de 0,9 a 4 equivalentes molares, con referencia a los compuestos de Fórmula general (XVI). Se da preferencia al uso de 1 a 3,5 equivalentes molares.

20 La temperatura se encuentra entre 20 y 170°C. Se da preferencia a trabajar entre 40 y 150°C.

Después de ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 0 y 8, los compuestos de Fórmula general (XI) se aíslan por procedimientos habituales conocidos en química orgánica tales como filtración, separación de fases o extracción.

25 En una realización preferente de la invención, se usa tolueno como disolvente en la segunda, tercera y cuarta etapas del proceso C.

En una realización preferente de la invención, se utiliza tolueno como disolvente en la segunda y tercera etapa y DMAc como disolvente en la cuarta etapa del proceso C.

En una realización preferente de la invención, se usa clorobenceno como disolvente en la segunda, tercera y cuarta etapas del proceso C.

30 En una realización preferente de la invención, se usa clorobenceno como disolvente en la segunda y tercera etapa y DMAc como disolvente en la cuarta etapa del proceso C.

En una realización preferente de la invención, se usa anisol como disolvente en la segunda, tercera y cuarta etapas del proceso C.

35 En una realización preferente de la invención, se usa clorobenceno como disolvente en la primera, segunda, tercera y cuarta etapas del proceso C.

Asimismo, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula general (V'):



(V')

40 caracterizado porque el radical

R⁷ es n-propilo.

Asimismo, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula general (VI'):

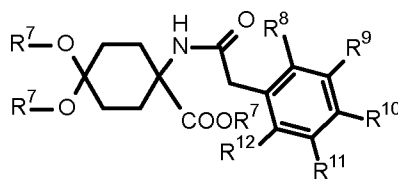


(VI')

en donde

R⁷ es n-propilo.

5 Asimismo, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula general (IX')



(IX')

en donde

10 R⁷ es n-propilo.

R⁸ es metilo,

R⁹ es hidrógeno,

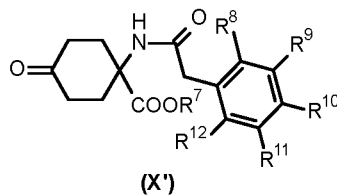
R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno

15 y

R¹² es metilo.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (X')



(X')

20

en donde

R⁷ es n-propilo.

R⁸ es metilo,

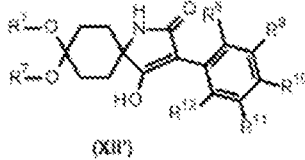
R⁹ es hidrógeno,

25 R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno y

R¹² es metilo.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (XII')



5

en donde

R⁷ es n-propilo.

R⁸ es metilo,

10 R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno y

R¹² es metilo.

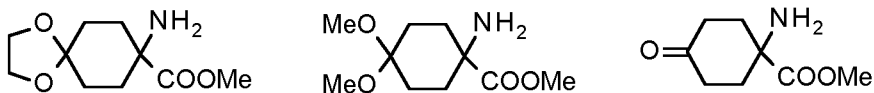
15 Las definiciones y aclaraciones generales de radicales enumeradas anteriormente o las enumeradas en los intervalos preferentes pueden combinarse arbitrariamente entre sí, en otras palabras, incluyendo combinaciones entre los intervalos respectivos y los intervalos preferentes. Se aplican tanto a los productos finales como, en consecuencia, a los precursores e intermedios.

La presente invención se ilustra a detalle mediante los Ejemplos que siguen sin limitarse a ellos.

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1 (no inventivo)

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo, 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo y 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



25

29,1 g [0,145 mol] de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico forman una carga inicial en 160 g de metanol. A 0-5°C, mientras se enfría, se dosifican 34,4 g [0,289 mol] de cloruro de tionilo. La mezcla se deja calentar hasta 20°C y se agita a 20°C durante 16 horas y luego a reflujo (64°C) durante otras 4 horas. El metanol y el cloruro de tionilo se eliminan por destilación a presión reducida. El residuo se ajusta a un pH 8 con solución de hidróxido de sodio (32%) y se extrae dos veces con 100 ml cada vez, de metil terc-butilo éter (MTBE). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen 19,5 g de residuo que, mediante el análisis de ¹H y ¹³C RMN, consta de los tres compuestos del título.

30

Composición por ¹H RMN cuantitativo: 61% de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo; 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo al 9%; 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo al 21%.

35

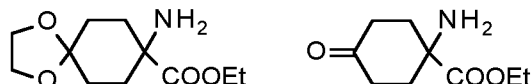
8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo: ¹³C-RMN (150 MHz, d-DMSO): δ = 30,2 (CH₂), 32,5 (CH₂), 51,8 (Me-OCO), 55,9 (C(NH₂)COOMe), 63,7 (O-CH₂-C), 63,8 (O-CH₂-C), 107,8 (C-OCCO-), 177,6 (C(=O)OMe) ppm.

Metil 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato: ^{13}C -RMN (150 MHz, d-DMSO): $\delta = 27,7$ (CH_2), $31,5$ (CH_2), $47,0$ (MeO-C(OMe)), $47,1$ (MeO-C(OMe)), $51,8$ (Me-OCO), $56,2$ ($\text{C(NH}_2\text{)COOMe}$), $99,2$ (C(OMe)_2), $177,6$ (C(=O)OMe) ppm.

5 Metil 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato: ^{13}C -RMN (150 MHz, d-DMSO): $\delta = 34,1$ (CH_2), $36,6$ (CH_2), $52,0$ (Me-OCO), $55,7$ ($\text{C(NH}_2\text{)COOMe}$), $177,1$ (C(=O)OMe), $210,1$ (C-C(=O)-C) ppm.

Ejemplo 2 (no inventivo)

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo y 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo



10

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, excepto que se usa etanol en lugar de metanol. Se obtienen 29 g de mezcla que, mediante el análisis de ^1H y ^{13}C RMN, consta de los dos compuestos del título.

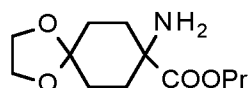
Composición por ^1H RMN cuantitativo: 83,6% de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo; 16,7% de 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo.

15 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo: ^{13}C -RMN (150 MHz, d-DMSO): $\delta = 14,2$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O(CO)}$), $30,3$ (CH_2), $32,5$ (CH_2), $55,9$ ($\text{C(NH}_2\text{)COOMe}$), $60,3$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O(CO)}$), $63,8$ ($\text{O-CH}_2\text{-C}$), $107,8$ (C-OCCO-), $177,1$ (C(=O)OMe) ppm.

1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo: ^{13}C -RMN (150 MHz, d-DMSO): $\delta = 14,2$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O(CO)}$), $34,2$ (CH_2), $36,6$ (CH_2), $55,6$ ($\text{C(NH}_2\text{)COOMe}$), $60,5$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O(CO)}$), $176,6$ (C(=O)OMe), $210,2$ (C-C(=O)-C) ppm.

Ejemplo 3

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de n-propilo



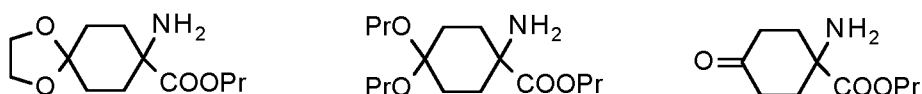
25 El procedimiento es como en el Ejemplo 1, excepto que se usa 1-propanol en lugar de metanol. Esto da 29,5 g del compuesto del título.

Pureza por ^1H RMN cuantitativo: 90%.

30 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de n-propilo: ^{13}C -RMN (150 MHz, d-DMSO): $\delta = 10,4$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O(CO)}$), $21,7$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O(CO)}$), $30,3$ (CH_2), $32,5$ (CH_2), $56,0$ ($\text{C(NH}_2\text{)COOMe}$), $63,8$ ($\text{O-CH}_2\text{-C}$), $65,7$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O(CO)}$), $107,8$ (C-OCCO-), $177,1$ (C(=O)OMe) ppm.

Ejemplo 4

n-propilo 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato, n-propilo 1-amino-4,4-dipropoxiciclohexanocarboxilato y n-propilo 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato



35

99 g [0,492 mol] de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico forman una carga inicial en 200 g de 1-

5 propanol. A 0-5°C, mientras se enfría, se dosifican 76,1 g [0,64 mol] de cloruro de tionilo en una hora. La mezcla se deja calentar hasta 20°C y se agita a 20°C durante 16 horas y luego a reflujo durante otras 6 horas. El propanol y el cloruro de tionilo se eliminan por destilación a presión reducida. El residuo se ajusta a un pH 8 con una solución acuosa de carbonato de sodio y se extrae dos veces con 150 ml cada vez, de metil terc-butilo éter (MTBE). Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen 100 g de residuo que, mediante el análisis de ¹H y ¹³C RMN, consta de los tres compuestos del título.

Composición por ¹H RMN cuantitativo: 69% de n-propilo 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato; 16% de 1-amino-4,4-dipropoxiciclohexanocarboxilato de n-propilo; 10% de n-propilo 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato.

10 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de n-propilo: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,4 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 21,7 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 30,3 (CH₂), 32,5 (CH₂), 56,0 (C(NH₂)COOMe), 63,8 (O-CH₂-C), 65,7 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 107,8 (C-OCCO-), 177,1 (C(=O)OMe) ppm.

15 n-propilo 1-amino-4,4-dipropoxiciclohexanocarboxilato: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,5 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 11,0/11,1 (C(OCH₂CH₂CH₃)₂), 21,7 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 23,0 (2xCH₂), 30,3 (2xCH₂), 32,6 (2xCH₂), 56,0 (C(NH₂)COOPr), 60,7/60,8 (C(OcH₂CH₂CH₃)₂), 65,7 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 98,9 (C(OCH₂CH₂CH₃)₂), 177,2 (C-CO-OPr) ppm.

n-propilo 1-amino-4-oxo-ciclohexanocarboxilato: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,4 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 21,5 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 29,6 (2xCH₂), 35,8 (2xCH₂), 57,3 (C(NH₂)COOPr), 67,9 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 170,9 (C-CO-OPr), 207,8 (C-(C=O)-C) ppm.

20 **Ejemplo 5 (no inventivo)**

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de n-butilo y 1-amino-4,4-dibutoxiciclohexanocarboxilato de n-butilo



25

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, excepto que se usa 1-butanol en lugar de metanol. Se obtienen 39 g de mezcla que, por análisis de ¹H y ¹³C RMN, consta de los dos compuestos del título.

Composición por ¹H RMN cuantitativo: 69% de n-butilo 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato y 23% de n-butilo 1-amino-4,4-dibutoxiciclohexanocarboxilato.

30 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de n-butilo: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 13,7 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 18,8 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 30,4 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 30,4 (CH₂), 32,6 (CH₂), 56,0 (C(NH₂)COOMe), 63,7 (O-CH₂-C), 63,9 (CH₃CH₂CH₂-CH₂O(CO)), 107,8 (C-OCCO-), 177,1 (C(=O)OMe) ppm.

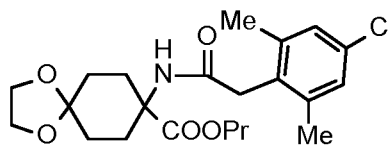
35 n-butilo 1-amino-4,4-dibutoxiciclohexanocarboxilato: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 13,7 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 14,0 (CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(OBu)), 18,8 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 19,3 (CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(OBu)), 28,7 (CH₂), 30,4 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)), 31,6 (CH₂), 31,9 (CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(OBu)), 56,2 (C(NH₂)COOBu), 58,8 (CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(OBu)), 63,8 (CH₃-CH₂CH₂CH₂O(CO)),

98,9 (C(OBu)₂), 177,2 (C(=O)OBu) ppm.

Ejemplo 6

8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4,5] decano-8-carboxilato de n-propilo

40



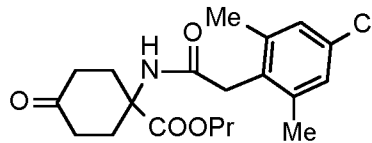
27 g [0,111 mol] de n-propilo 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato (compuesto del Ejemplo 3) forman una carga inicial en 70 g de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 20%. A aproximadamente 5°C, se dosifica una solución de 24,1 g [0,111 mol] de cloruro de acetilo (4-cloro-2,6-dimetilfenil) en 20,3 g de tolueno en aproximadamente 2 horas. Durante esta dosificación se añaden a la mezcla de reacción 35 g de agua y 50 g de tolueno. Una vez finalizada la adición dosificada, se continúa la agitación a 20°C durante otra hora, y los sólidos se filtran mediante succión, se lavan con agua y se secan. Esto da 29,5 g del compuesto del título.

Pureza por ¹H RMN cuantitativo: 92%.

¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,4 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 19,9 (CH₃-Ar), 21,7 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 29,9 (CH₂), 30,2 (CH₂), 35,2 (N-CO-CH₂-Ar), 57,5 (C(NHCO)COOPr), 63,8 (O-CH₂CH₂O), 65,9 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 107,3 (C(OCH₂CH₂O)), 127,1 (C_{Ar}-H), 130,4 (C_{Ar}-Cl), 133,0 (COCH₂-C_{Ar}), 139,6 (C_{Ar}-Me), 169,6 (N-CO-CH₂), 173,7 (C-CO-OPr) ppm.

Reprecipitación:

1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexano carboxilato de n-propilo

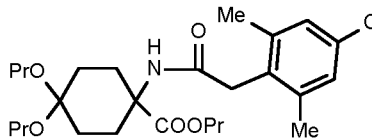


15

n-propilo 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexanocarboxilato: ¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,4 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 19,9 (CH₃-Ar), 21,7 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 31,5 (CH₂), 35,2 (N-CO-CH₂-Ar), 36,4 (CH₂), 57,2 (C(NHCO)COOPr), 66,2 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 127,0 (C_{Ar}-H), 130,4 (C_{Ar}-Cl), 132,9 (COCH₂-C_{Ar}), 139,7 (C_{Ar}-Me), 170,0 (N-CO-CH₂), 173,1 (C-CO-OPr), 209,1 (C-CO-C) ppm.

20

n-propilo 1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxyciclohexanocarboxilato



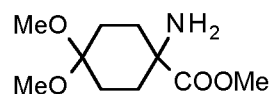
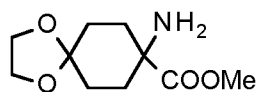
¹³C-RMN (150 MHz, d6-DMSO): δ = 10,4 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 11,0 (2x C(OCH₂CH₂CH₃)₂), 20,1 (2x Aryl-CH₃), 21,6 (CH₃-CH₂CH₂O(CO)), 22,9/23,0 (2xCH₂), 28,6 (2xCH₂), 28,9 (2xCH₂), 35,2 (Aryl-CH₂-(CO)N), 57,8 (C(NH₂)COOPr), 60,8/60,9 (C(OCH₂CH₂CH₃)₂), 65,8 (CH₃CH₂-CH₂O(CO)), 98,5 (C(OCH₂CH₂CH₃)₂), 126,6 (2x C_{Ar}-H), 128,8 (C_{Ar}-Cl), 136,3 (COCH₂-C_{Ar}), 138,9 (2x C_{Ar}-Me), 169,4 (N-CO-CH₂), 173,7 (C-CO-OPr) ppm.

25

Ejemplo 7 (no inventivo)

8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo y 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo

30



2748 g [11,56 mol] de hidrocloreto del ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico forman una carga inicial en 50 l de metanol y luego, a 5-10°C, 2050 g [17,23 mol] de cloruro de tionilo se dosifican en 1 hora. La mezcla se agita a 40-45°C durante 48 horas, luego se enfría a 5°C, la mezcla se filtra y los sólidos se lavan con 3

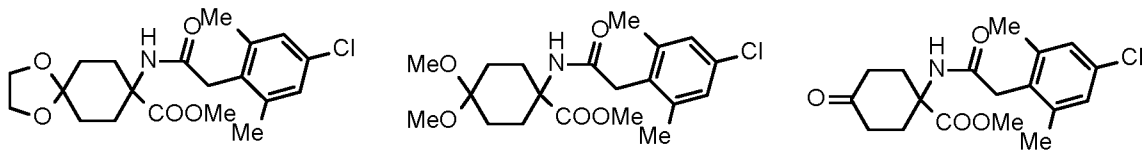
35

l de metanol. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se agita en una solución de 1900 g de carbonato potásico en 8 l de agua y se extrae cinco veces con 8 l cada vez, de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen 2240 g de aceite que, por análisis GC-MS, contiene 65,4% de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo y 31,1% de 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 8 (no inventivo)

8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro

[4,5]decano-8-carboxilato de metilo, 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo y 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo

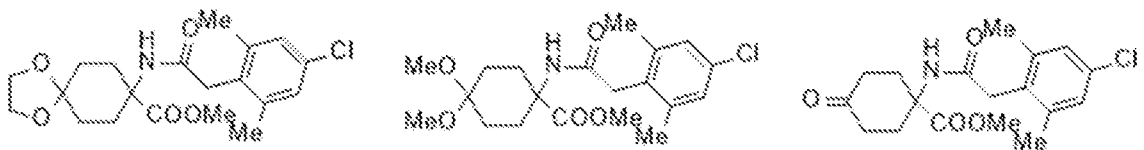


100 g de una mezcla de 67,5% de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo [0,313 mol], 30,1% de 1-amino-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo [0,138 mol] y 0,5%, de 1-amino-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo [0,003 mol] se disuelven en 1,44 l de acetonitrilo. Mientras se agitan, se añaden 121 g de carbonato de potasio y luego se separan por destilación aproximadamente 90 ml de acetonitrilo humedecido en agua para el secado azeotrópico. A continuación, la mezcla se enfría a 5°C y se añade gota a gota una solución de 95,5 g [0,44 mol] de cloruro de acetilo (4-cloro-2,6-dimetilfenil) en 2 horas. Después, la mezcla se agita a 5°C durante otras 2 horas y a 20°C durante 16 horas, luego la mezcla de reacción se agita en 6,6 l de agua y se filtra, y los sólidos se lavan con 0,7 l de agua y se secan. El resultado son 165 g de sólido blanco que, por análisis GC-MS, consiste en un 69,2% de 8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo, 20,1% de 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo y 7,8% de 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 9 (no inventivo)

8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro

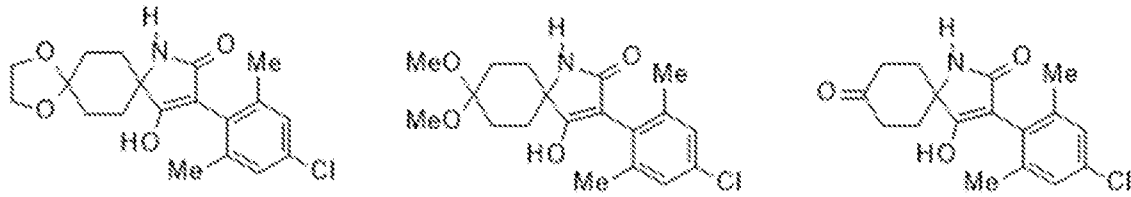
[4,5]decano-8-carboxilato de metilo, 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo y 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



A una carga inicial de 5 g de ácido 8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico de pureza 84,6% (4,23 g, 11,1 mmol) en 50 ml de metanol se añaden 0,11 g de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se obtienen 5,5 g de residuo que, por análisis GC-MS, consiste en un 57,6% de 8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo y 35,2% de 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4,4-dimetoxiciclohexanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 10

11-(4-Cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,2,4,8,25]tetradec-11-en-10-ona, 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8,8-dimetoxi-1-azaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona y 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-azaespiro[4,5]dec-3-eno-2,8-diona

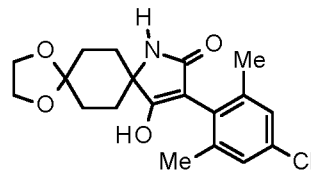


5 Se disuelven 5491 g [48,934 mol] de KOtBu en 31 l de dimetilformamida (DMF), y luego 6550 g de una mezcla de 68,3% de 8-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-1, 4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo, 16,8% de 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4,4-dimetoxiciclo hexanocarboxilato de metilo y se añade 12,1% de 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetamido]-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo en porciones durante 2 horas, en el transcurso de las cuales la mezcla de reacción se calienta hasta 40°C. La mezcla se agita a 40°C durante otras 3 horas y a temperatura ambiente durante la noche, se destilan 26 l de DMF a presión reducida, se añaden 75 l de agua helada al residuo, se añaden 4 l de ácido acético glacial y la mezcla se agita a 15°C durante la noche. Los sólidos precipitados se filtran mediante succión, se lavan tres veces con 5 l cada vez, de agua y se secan. El resultado es 5720 g de la siguiente composición por análisis HPLC:

10 71,8% de 11-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxa-9-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-11-en-10-ona; 13,4% de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8,8-dimetoxi-1-azaespiro[4,5]dec-3-en-2-ona y 8,3% de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-azaespiro[4,5]dec-3-eno-2,8-diona.

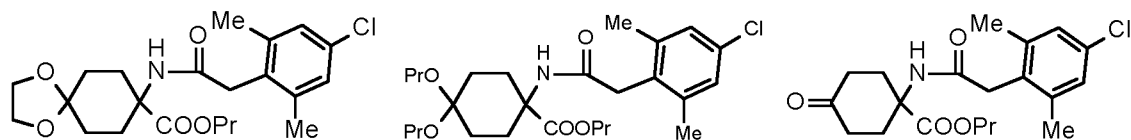
15 **Ejemplo 11**

11-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxa-9-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-11-en-10-ona



20 Se suspenden los 5720 g de mezcla de productos del Ejemplo 10 en 27 l de etilenglicol y se añaden 95 g de ácido para-toluenosulfónico. La mezcla se calienta a aproximadamente 130°C (temperatura del baño 155°C) durante dos horas con agitación. Posteriormente, a la misma temperatura del baño, se dosifican 4 l de acetonitrilo, lo que da como resultado una caída de la temperatura interna a aproximadamente 111°C. La mezcla se agita a la misma temperatura del baño durante tres horas y el acetonitrilo se separa por destilación primero a presión estándar, luego a una presión reducida a aproximadamente 200 mbar, hasta que la temperatura interna vuelve a ser de aproximadamente 130°C. La mezcla se agita a 130°C durante la noche, luego se enfría a temperatura ambiente y los sólidos se filtran mediante succión, se agitan en 30 l de agua durante una hora, se filtran nuevamente mediante succión, se lavan con 10 l de agua y se secan. Se obtienen 5080 g de un sólido de color beige pálido que, por análisis HPLC, consiste en un 99,3% del compuesto del título.

30 **Ejemplo 12**



35 Una carga inicial de 60 g [0,296 mol] de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico (99%) en 154 g de 1-propanol se calienta a 80-85°C, y se dosifican 24,8 g de cloruro de tionilo a 0,5 ml/min. Una vez finalizada la adición dosificada, la mezcla se agita a 90°C durante 3 h más y luego se enfría a 40-45°C. A aproximadamente 30 mbar, se eliminan 89 g de destilado, luego se rompe el vacío y la mezcla se enfría a 5-10°C. A continuación, se

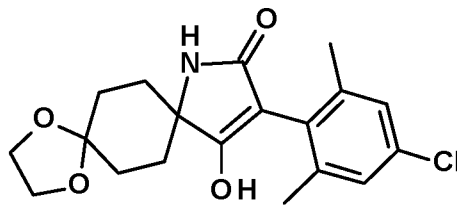
5 dosifica una mezcla de 9,3 g de NaOH y 61,9 g de Na₂CO₃ disueltos en 300 g de agua a una velocidad tal que la temperatura interna siempre permanece por debajo de 10°C. Luego se dosifican 128,6 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo en THF (solución al 42,2%) a la mezcla de reacción a 2,5 ml/min. Se añaden 200 g de THF y la mezcla se ajusta a un pH 7-8 con HCl diluido. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 125 g de una mezcla de n-propil 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5] decano-8-carboxilato (65%)

/n-propil 1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxi-ciclohexano carboxilato (8%)

/n-propilo 1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexano carboxilato (13%).

Rendimiento: 86%.

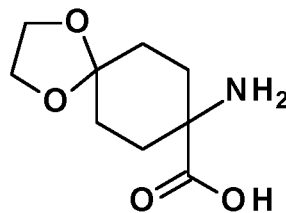
10 Ejemplo 13



15 Se agitan 20 g [0,041 mol] del producto bruto aislado del Ejemplo 12 en 60 g de xileno, 3,9 g de etanodiol y 0,3 g de ácido para-toluenosulfónico a 130°C durante 4 h, otros 0,9 g de ácido para-toluenosulfónico se añaden y 3,9 g de etanodiol se calienta a reflujo durante 8 h más. A continuación, el xileno se separa por destilación en el evaporador rotatorio y el residuo se recoge en 80 g de DMAc. DMAc se destila incipientemente y, después de la eliminación de 25 g de destilado, se añaden 8 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) a una temperatura interna de 110°C. La destilación del incipiente se repite a 250 mbar y a una temperatura interna de 20 aproximadamente 100-110°C, luego la mezcla se enfría a 80°C y se agregan 50 g de agua, seguidos de 10 g de ácido acético. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtra mediante succión y se lava con 30 g de agua. Esto da 9,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro [4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona, en un rendimiento del 64% y una pureza del 97%.

25 Ejemplo 14

25



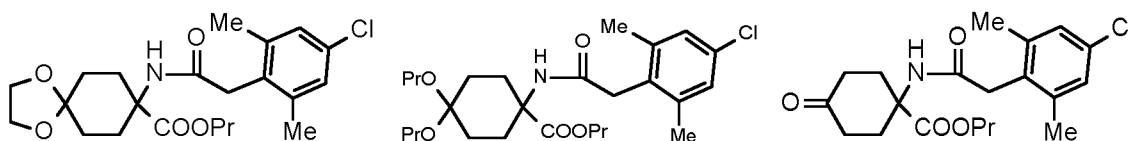
30 Se cargan inicialmente 550 g de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de sodio (pureza de ~78%) en 724 g de agua a temperatura ambiente. Se agrega gradualmente HCl al 20% a la mezcla hasta que el pH es de 5-6. La suspensión se filtra mediante succión, la torta de filtración se lava con 212,6 g de agua y luego se seca.

Rendimiento: 356,7 g (92%) de ácido 8-amino-1,4-

dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico, pureza 94% por cuant. RMN

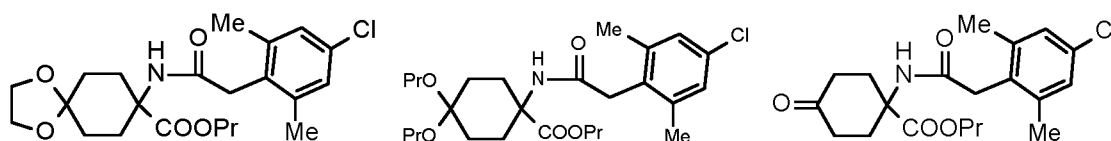
¹H-RMN (600 MHz, d-D₂O + 1 gota NaOD): δ = 1,55-1,60 (m, 2H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 4,021 (s, 4H) ppm.

35 Ejemplo 15



5 Una carga inicial de 370,7 g [0,296 mol] de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico (96,7%) en 1178 g de 1-propanol se calienta a 80-85°C, y se dosifican 233 g de cloruro de tionilo en 2 h. Una vez finalizada la adición dosificada, la mezcla se agita a 90°C durante 3 h más y la solución de ~22-25% (p/p) se usa para reacciones adicionales.

Ejemplo 16

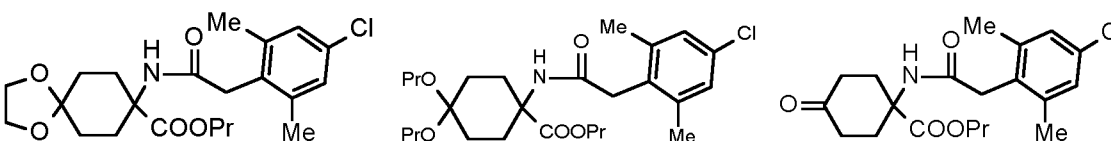


10 Se destilan de forma incipiente 235,3 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 25-30°C y 25 mbar. Después de eliminar 128,9 g del destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Después de que la mezcla se ha enfriado a 0-5°C, se dosifican 43,8 g de Na₂CO₃ disueltos en 400 g de agua con suficiente lentitud para que la temperatura permanezca siempre por debajo de 5°C. Una vez finalizada la adición dosificada, se añaden 121,9 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno, 0,85 eq.), en una hora a una velocidad tal que la temperatura interna no exceda 5°C. La mezcla se agita a 0-5°C durante 1 hora más y luego se calienta a 73°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 98,8 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro

15 [4,5]decano-8-carboxilato de propilo (84%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (7%) /1-[[2-(4-cloro-2,6)-dimetilfenil]acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (7%). El rendimiento es cuantitativo.

20

Ejemplo 17

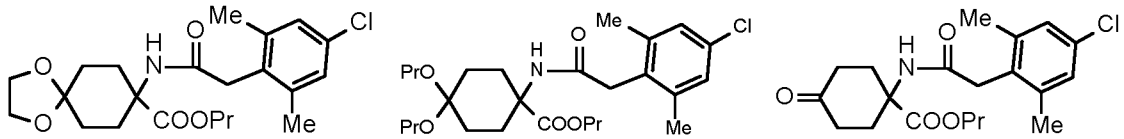


25 Se destilan de forma incipiente 232,4 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 25-30°C y 25 mbar. Después de eliminar 126,8 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Después de que la mezcla se ha enfriado a 0-5°C, se dosifican 43,7 g de Na₂CO₃ disueltos en 400 g de agua con suficiente lentitud para que la temperatura permanezca siempre por debajo de 5°C. Una vez finalizada la dosificación, se añaden 133,6 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno) en el plazo de una hora, a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los 5°C. La mezcla se agita a 0-5°C durante 3 h más y luego se calienta a 75°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 103,5 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5] decano-8-carboxilato de propilo (79%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-

30 dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano

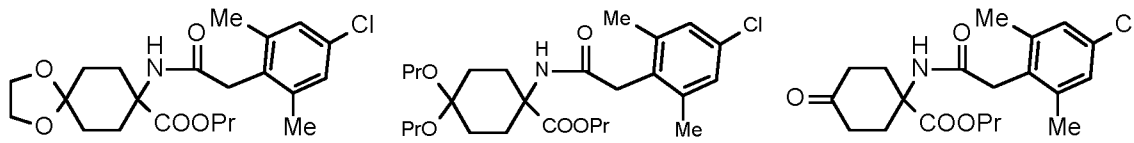
35 carboxilato de propilo (8%) /1-[[2-(4-cloro-2,6)-dimetilfenil]acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (7%). El rendimiento es del 97%.

Ejemplo 18



5 Se destilan de forma incipiente 233,2 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 25-30°C y 25 mbar. Después de eliminar 130,6 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Después de enfriar la mezcla a 0-10°C, se dosifican 43,8 g de Na₂CO₃ disueltos en 381,7 g de agua y 32,6 g de solución de hidróxido de sodio al 32% con suficiente lentitud para que la temperatura permanezca siempre por debajo de 5°C. Una vez finalizada la dosificación, se añaden 121,9 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno) en el plazo de una hora a una velocidad tal, que la temperatura interna no supere los 5°C. La mezcla se agita a 0-5°C durante 30 min más y luego se calienta a 72°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 97,1 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5] decano-8-carboxilato de propilo (78%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (8%). El rendimiento es del 89%.

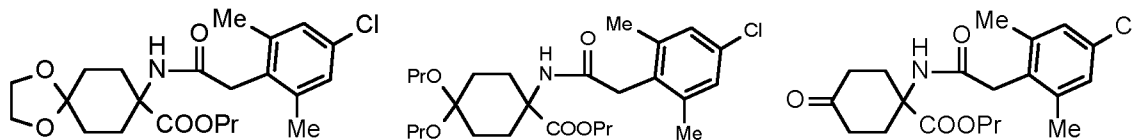
15 **Ejemplo 19**



20 Una carga inicial de 227,8 g de la solución descrita en el Ejemplo 15 se calienta a 40°C, se añaden 400 g de tolueno y se efectúa una destilación incipiente a presión reducida hasta 25 mbar. Después de eliminar 126,1 g de destilado, se añaden 400 g de tolueno y se eliminan otros 265,8 g de destilado a 54-70 mbar. Se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. La mezcla se enfría a 0-5°C y se dosifica una solución de 41,7 g de Na₂CO₃ en 208 g de agua durante 40 min. Se dosifican 128,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,9% en tolueno) en la suspensión blanca obtenida a 0-5°C en 2 h. Una vez completada la adición dosificada, la mezcla se calienta a 77,4°C, las fases se separan entre sí y la fase orgánica se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 100,6 g de una mezcla de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro

25 [4,5]decano-8-carboxilato de propilo (87%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (1%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil) acetil]amino]-4-oxociclohexano carboxilato de propilo (9%). El rendimiento es del 99%.

30 **Ejemplo 20**

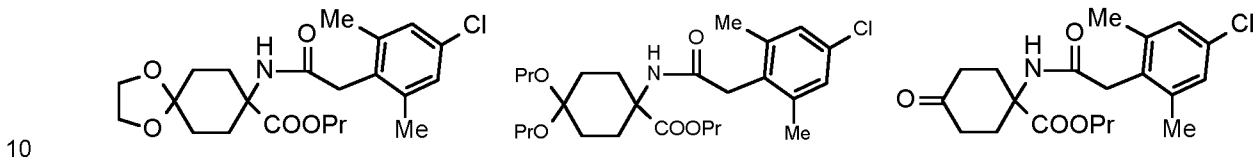


35 Se destilan incipientemente 225,4 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 25-30°C y 25 mbar. Después de eliminar 119,8 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 400 g de tolueno y se repite la destilación incipiente a 50-80 mbar. El tolueno se repone constantemente durante la destilación. De esta forma se obtuvieron otros 279,9 g de destilado y se reponen un total de 250 g de tolueno. Después, la mezcla se ventiló a presión estándar y se enfrió a 15-20°C. A esta temperatura, primero se dosifican 41,4 g de Na₂CO₃ en 208,6 g de agua durante 30 min,

seguido de la adición gota a gota de 128,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno), durante 90 min a tal velocidad que la temperatura no exceda los 20°C. La mezcla se agita a 20°C durante 1 hora más y luego se calienta a 78°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 98,1 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro

- 5 [4,5]decano-8-carboxilato de propilo (87%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxyciclohexano carboxilato de propilo (2%) /1-[[2-(4-cloro-2,6)-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (9%). El rendimiento es del 98%.

Ejemplo 21

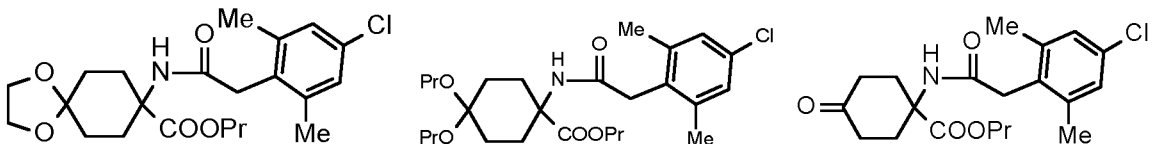


15 Se destilan incipientemente 225,6 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 120,5 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 400 g de tolueno y se repite la destilación incipiente a 50-80 mbar. El tolueno se repone constantemente durante la destilación. De esta forma se obtienen 191,5 g más de destilado y se reponen en total 189 g de tolueno. La mezcla se ventila a presión estándar y se calienta a 40°C. A esta temperatura, primero se dosifican 41,4 g de Na₂CO₃ en 208,6 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 128,16 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno), durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no exceda los 40°C. La mezcla se agita a 40°C durante 15 min más y luego se calienta a 77°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 101,92 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-

20 carboxilato de propilo (88%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxyciclohexano

carboxilato de propilo (7%) /1-[[2-(4-cloro-2,6)-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (3%). El rendimiento es del 99%.

25 **Ejemplo 22**

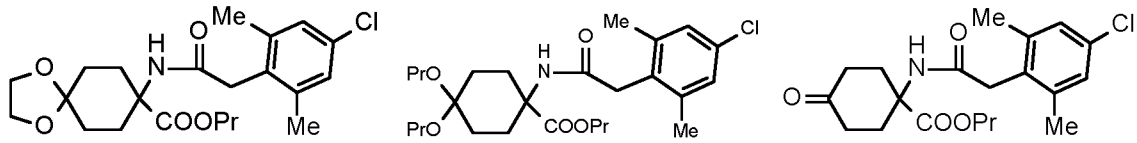


30 Se destilan incipientemente 223,5 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 123,7 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 400 g de tolueno y se repite la destilación incipiente a 50-80 mbar. El tolueno se repone constantemente durante la destilación. De esta manera se obtienen otros 231,75 g de destilado y se reponen en total 200 g de tolueno. A continuación, la mezcla se ventila a presión estándar y se calienta a 40°C. A esta temperatura, primero se dosifican 41,4 g de Na₂CO₃ en 208,6 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 133,65 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno), durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no exceda los 40°C. La mezcla se agita a 40°C durante 15 min más y luego se calienta a 77°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 103,4 g de un sólido amarillo pálido compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro [4,5]decan-8-carboxilato de propilo (87%) /1-[[2-(4-cloro- 2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-

35 dipropoxyciclohexano carboxilato de propilo (1%) /1-[[2-(4-cloro-2,6)-dimetilfenil)acetil]amino]-4-

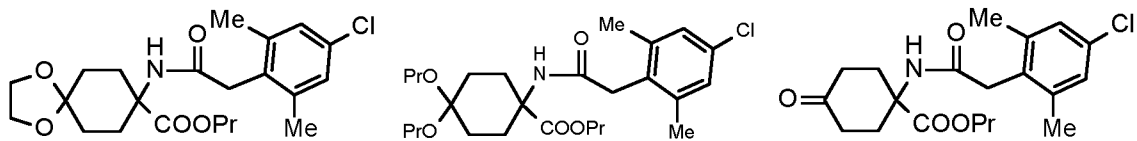
40 oxociclohexanocarboxilato de propilo (8%). El rendimiento es del 98%.

Ejemplo 22^a



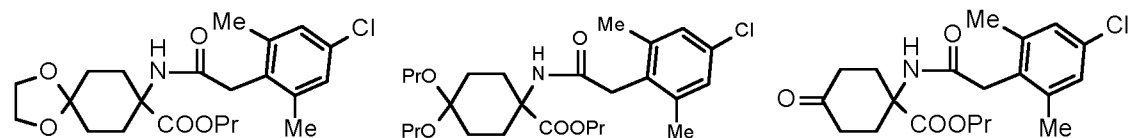
5 Se destilan de forma incipiente 183,22 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 102,13 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 330 g de tolueno y la mezcla se calienta a 60°C y se destila de nuevo incipientemente a 100-300 mbar. El tolueno se repone constantemente durante la destilación. De esta forma se obtienen 127,5 g más de destilado y se reponen un total de 107,6 g de tolueno. La mezcla se ventiló luego a presión estándar y, a 60°C, se dosificaron primero 33,5 g de Na₂CO₃ en 171,3 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 133,65 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno) durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no supere los 60°C. La mezcla se agita a 40°C durante 15 min más y luego se calienta a 77°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 84,5 g de un sólido amarillo compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de propilo (89%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (0%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (7%). Rendimiento del 97%.

Ejemplo 23



20 Se destilan de forma incipiente 180,4 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 94,5 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 330 g de tolueno y la mezcla se calienta a 70-80°C y se destila de nuevo incipientemente a 300-400 mbar. El tolueno se repone constantemente durante la destilación. De esta forma se obtienen otros 100 g de destilado y se reponen en total 69,9 g de tolueno. La mezcla se ventiló luego a presión estándar y, a 60-80°C, se dosificaron primero 33,5 g de Na₂CO₃ en 171,3 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 107,9 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,5% en tolueno) durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no supere los 80°C. La mezcla se agita a 80°C durante 15 min más y luego se calienta a 77°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 81,9 g de un sólido amarillo compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de propilo (88%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (0%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (6%). El rendimiento es del 93%.

Ejemplo 24

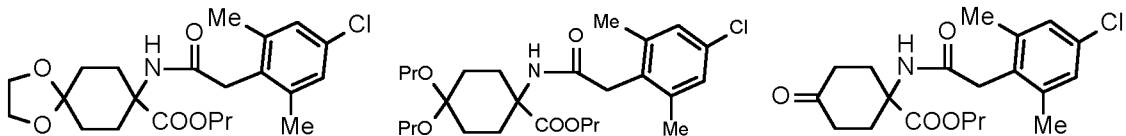


35 Se destilan incipientemente 184,4 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 99,2 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 330 g de clorobenceno y la mezcla se calienta a 40°C y se destila incipientemente de nuevo hasta 35 mbar. El clorobenceno se repone constantemente durante la destilación. De esta forma se obtienen 193,2 g más de destilado y se reponen en total 200 g de clorobenceno.

Después, la mezcla se ventiló a presión estándar y, a 40°C, se dosificaron primero 33,7 g de Na²CO³ en 171,3 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 109,6 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,8% en tolueno) durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no supere los 40°C. La mezcla se agita a 40°C durante 30 min más y luego se calienta a 75°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 81,4 g de un sólido amarillo compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaspiro[4,5]

decano-8-carboxilato de propilo (86%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexano carboxilato de propilo (3%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo (5%). El rendimiento es del 90%.

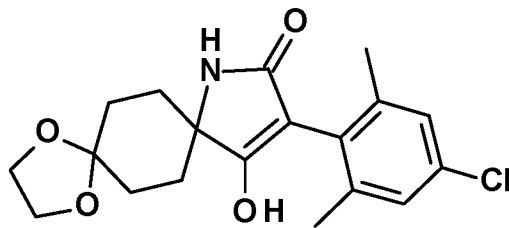
10 **Ejemplo 25**



Se destilan incipientemente 184,4 g de una solución que se ha preparado de forma análoga al Ejemplo 15 a una temperatura interna de 30-40°C y 25 mbar. Después de eliminar 99,5 g de destilado, se rompe el vacío con nitrógeno y se lleva la mezcla a presión estándar. Se añaden 330 g de clorobenceno y la mezcla se calienta a 40°C y se destila incipientemente de nuevo hasta 35 mbar. El clorobenceno se repone constantemente durante la destilación. De este modo se obtienen 122 g más de destilado y se reponen en total 120 g de clorobenceno. A continuación, la mezcla se ventila a presión estándar y, a 40°C, se dosifican primero 33,7 g de Na₂CO₃ en 171,3 g de agua en 20 min, seguido de la adición gota a gota de 111,9 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (39,1% en clorobenceno) durante 90 min a una velocidad tal que la temperatura no supere los 40°C. La mezcla se agita a 40°C durante 30 min más y luego se calienta a 75°C. La fase orgánica se retira y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 86,7 g de un sólido amarillo compuesto de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]

amino]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de propilo (82%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclohexanocarboxilato de propilo (7%) /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexano carboxilato de propilo(4%). El rendimiento es del 95%.

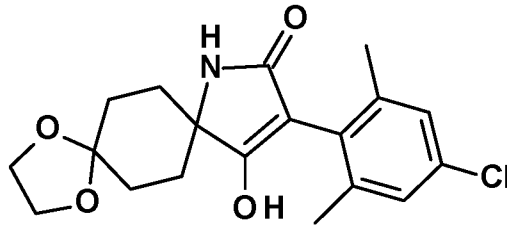
Ejemplo 26



Una carga inicial de 60 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 196 g de 1-propanol se calienta a 70-80°C. Se añaden gota a gota 39 g de cloruro de tionilo a la mezcla durante 30 minutos. El gas formado se elimina mediante un lavador que contiene una solución de hidróxido de sodio. La mezcla se agita a 80-90°C durante 4 h más. La mezcla se enfría a 45°C y se destila incipientemente a presión reducida. Esto da 120 g de destilado. Se añaden 455 g de tolueno al fondo de destilación y se eliminan 164 g más de destilado. La mezcla se enfría de -5 a 5°C, y se dosifican 50 g de carbonato de sodio disueltos en 274 g de agua durante 40 min. A continuación, se dosifican 152,8 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (40% en tolueno) a una velocidad tal que no se superen los 5°C. La suspensión formada se calienta a 70-80°C, la fase acuosa inferior se retira y la fase orgánica superior se lava una vez con 70 g de agua a 80°C. Se añaden 9 g de etanodiol y 2,8 g de ácido clorhídrico al 7% a la fase orgánica y se separa agua de la mezcla a 102-110°C. Después de 3 h, el tolueno se separa por destilación y los residuos del fondo se recogen en 123 g de DMAc y se destilan incipientemente una vez más a aproximadamente 100°C a presión reducida. Se añaden 101,4 g de una solución de metóxido de sodio al 30% a la mezcla de reacción restante en el plazo de una hora. A presión ligeramente reducida se destila el

metanol y el propanol que se obtienen de forma continua. La mezcla se agita durante 4 h más, luego se añaden 352 g de agua y la mezcla se agita a 95°C durante 1 h más. La solución se enfría a 80°C y se dosifican 56 g de ácido clorhídrico al 37%. La mezcla se enfría a temperatura ambiente en 2 h, la suspensión formada se filtra y la torta de filtración se lava con 2 x 120 g de agua y se seca a 50°C a presión reducida. Esto da 96 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro [4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 94%. El rendimiento es del 88%.

Ejemplo 27



10

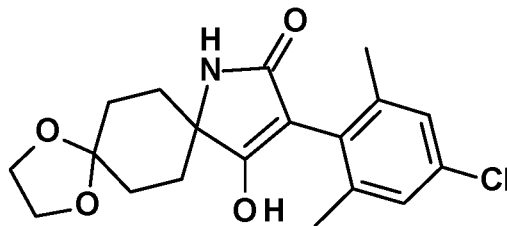
100 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico forman una carga inicial en 319 g de 1-propanol, a 70-85°C, se dosifican 63,2 g de cloruro de tionilo en una hora y luego la mezcla se agita a 80-90°C durante 1 h más. La mezcla se enfría a 30°C y se destila incipientemente a presión reducida a 30-50 mbar. Esto da 130 g de destilado. Se añaden 470 g de tolueno y se eliminan por destilación incipiente otros 333 g de destilado. Los residuos del fondo se enfrían de -5 a 5°C, se dosifican 87 g de Na₂CO₃ disueltos en 435 g de agua en una hora y luego se mezclan 265 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo dosificado como una solución al 39,6% en tolueno durante 40 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora más y se calienta a 80°C. Una vez eliminada la fase acuosa inferior, la fase orgánica restante se lava con 50 g de agua. A continuación, se añaden 9,2 g de ácido para-toluensulfónico y 30 g de etanodiol, se calienta a reflujo y se separa agua durante 3 h. La mezcla de reacción se destila luego incipientemente (308 g de destilado) y se añaden 100 g de DMAc. La mezcla se destila de nuevo incipientemente y se retiran 15 g de destilado. Se dosifican 135 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) en la mezcla restante a 110°C durante 30 min, y el metanol y el 1-propanol obtenidos a presión ligeramente reducida se separan por destilación durante 3 h. Se añaden 235 g de agua y la mezcla se agita a 90-100°C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfría a 80°C, luego se añaden 46,4 g de ácido acético durante 30 minutos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente en 3 h, y la suspensión formada se filtra. La torta de filtración se lava con 2 x 150 g de agua. Esto da 165 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 87%. El rendimiento es del 82%.

15

20

25

Ejemplo 28



30

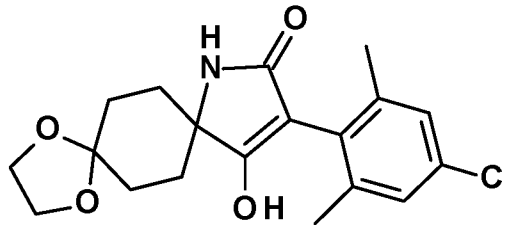
109 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico (96,9%) forman una carga inicial en 357 g de 1-propanol. A 70-80°C, se dosifican 71 g de cloruro de tionilo en 50 min y, una vez finalizada la adición dosificada, la mezcla se agita durante aproximadamente 4 h más. La destilación incipiente se efectúa a una temperatura máxima de la camisa de 45°C y al vacío hasta 23 mbar. Después de eliminar 178 g de destilado, se añaden 830 g de tolueno, se eliminan otros 462 g de destilado y la mezcla se enfría de -5 a 5°C. Se añaden 91 g de Na₂CO₃ en 500 g de agua en el plazo de una hora, seguidos de 280 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (40% en tolueno), igualmente durante 1 h. La mezcla se calienta a 80-90°C, la fase acuosa se elimina y la fase orgánica se mezcla con 9 g de ácido para-toluenosulfónico y 32 g de etanodiol. Con un separador de agua acoplado, la mezcla se calienta a reflujo a presión estándar durante 5 h. El tolueno se separa por destilación y el fondo restante se recoge en 224 g de DMAc. La mezcla se destila incipientemente en un grado menor y se dosifican 185 g de

35

40

metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) a 100-120°C. El metanol y el 1-propanol se separan por destilación a 100-120°C bajo presión ligeramente reducida en el transcurso de 2 h. Se añaden 600 g de agua a la mezcla, que se agita a 85-100°C durante 1 h más. La mezcla se enfría a 80°C y se añaden 97 g de ácido acético durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, la suspensión se filtra mediante succión y la torta de filtración se lava con 2 x 180 g de agua. Después de secar a presión reducida, se obtienen 171,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-1-en-3-uno con 94% de pureza y 86% de rendimiento.

Ejemplo 29



10

Una carga inicial de 60 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 130 g de 1-propanol y 140 g de clorobenceno se calienta a 70-80°C. Se añaden gota a gota a la mezcla 70 g de cloruro de tionilo durante 30 minutos. El gas formado se elimina mediante un lavador que contiene una solución de hidróxido de sodio. La mezcla se agita a 80-90°C durante 12 h más. La mezcla se enfría a 45°C y se destila incipientemente a presión reducida. Esto da 160 g de destilado. Se dosifican 50 g de carbonato de sodio, disueltos en 274 g de agua, durante 40 min. A continuación, se dosifican 152,8 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)cloruro de acetilo (40% en tolueno). La suspensión formada se calienta a 70-80°C, se elimina la fase acuosa inferior y la fase orgánica superior se lava una vez con 150 g de agua a 80°C. Se añaden 9 g de etanodiol y 2,8 g de ácido para-toluenosulfónico a la fase orgánica y se separa agua de la mezcla a 100-110°C bajo presión ligeramente reducida. Después de 2 h, se añaden otros 9 g de etanodiol y se separa agua durante 4 h más. A continuación, a 110°C, se añaden 105 g de una solución de metóxido de sodio al 30% en el plazo de una hora. A presión ligeramente reducida se destila el metanol y el propanol que se obtienen de forma continua. La mezcla se agita durante 4 h más, luego se añaden 325 g de agua y la mezcla se agita a 95°C durante 1 h más. Se enfría la solución a 80°C y se dosifican 43 g de ácido acético. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente en el transcurso de varias horas, se filtra la suspensión formada y se lava la torta de filtración con 2 x 60 g de agua y se secó a 50°C a presión reducida. Esto da 87 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 89%. El rendimiento es del 77%.

15

20

25

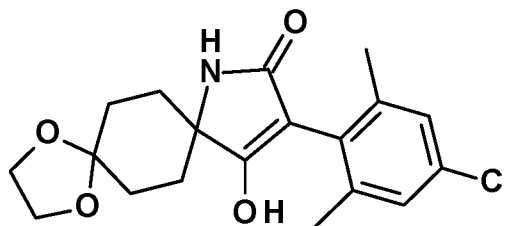
Los Ejemplos que siguen proceden de la mezcla de productos de 8-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de propilo /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4,4-dipropoxiciclo

30

hexanocarboxilato de propilo /1-[[2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetil]amino]-4-oxociclohexanocarboxilato de propilo, pero, como en los Ejemplos 26 a 29, también puede realizarse sin ningún aislamiento intermedio a partir del ácido 8-amino-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxílico o sus sales de sodio o potasio correspondientes.

Ejemplo 30

35



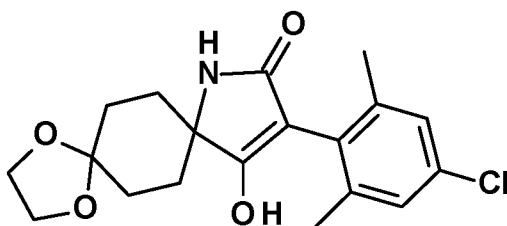
A 50 g de una mezcla preparada análogamente a los Ejemplos 15-25 en 116,7 g de clorobenceno se añaden 1,5 g de ácido clorhídrico al 37% y 3,8 g de etanodiol, la mezcla se calienta a reflujo, se añaden otros 1,5 g de ácido clorhídrico después de 4 h, y la mezcla se agita a reflujo durante 3 h más. La mezcla se enfría a 115°C y se

40

5 dosifican 42,8 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) a presión ligeramente reducida durante 30 min. El metanol y el 1-propanol obtenidos se destilan constantemente durante 2 h. Se añaden 118 g de agua a la mezcla, que se agita a 90-100°C durante 1 h. La mezcla se enfría a 80°C y se dosifican 23,2 g de ácido clorhídrico al 37% durante 30 min. La mezcla se enfría a temperatura ambiente en el transcurso de varias horas, se añaden otros 50 g de agua a la suspensión formada para obtener agitabilidad y luego se filtra. La torta de filtración se lava con 3 x 60 g de agua. Esto da 33,9 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro[4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 95%. El rendimiento es del 87%, con referencia a la mezcla utilizada.

Ejemplo 31

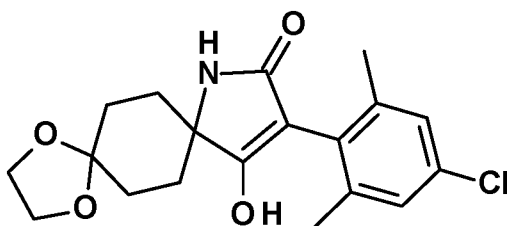
10



15 A 50 g de una mezcla preparada análogamente a los Ejemplos 15-25 en 116,7 g de clorobenceno se añaden 1,5 g de ácido clorhídrico al 37% y 3,8 g de etanodiol, y la mezcla se agita a reflujo con un separador de agua acoplado durante 3 h. El clorobenceno se destila incipientemente en un grado menor, se añaden 100 g de DMAc y el clorobenceno se separa por destilación a una temperatura de la camisa de 130°C a presión reducida. A 94°C, se añaden 42,8 g de metóxido de sodio a la mezcla durante 30 min, y se separan por destilación 1-propanol y metanol a presión ligeramente reducida durante 2 h. Luego se añaden 118 g de agua a la mezcla, que se agita a 90-100°C durante 1 h más. La mezcla se enfría a 80°C y se añaden 23,2 g de ácido clorhídrico al 37% durante 30 min. La mezcla se enfría a 10°C y se filtra. La torta de filtración se lava con 60 g de agua y se seca a presión reducida a 50°C. Esto da 39,2 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro[4,2,48,25] tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 90%. El rendimiento es del 95%, con referencia a la mezcla utilizada.

20

Ejemplo 32

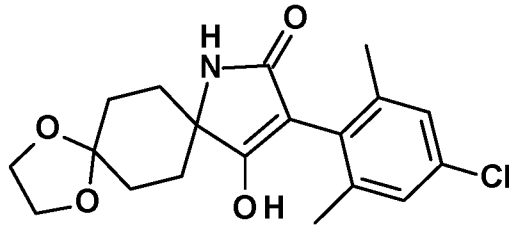


25

30 A 50 g de una mezcla preparada análogamente a los Ejemplos 15-25 en 116,7 g de anisol se añaden 5,3 g de ácido para-toluensulfónico y 6,5 g de etanodiol y la mezcla se agita a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a 115°C y se dosifican 42,8 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) a presión ligeramente reducida durante 30 min. El metanol y el 1-propanol obtenidos se destilan constantemente durante 2 h. Se añaden 118 g de agua a la mezcla, que se agita a 90-100°C durante 1 h. La mezcla se enfría a 80°C y se dosifican 20,8 g de ácido acético durante 30 min. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente en el transcurso de varias horas y se filtra la suspensión formada. La torta de filtración se lava con 2 x 60 g de agua. Esto da 35 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro [4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 87%. El rendimiento es del 80%, con referencia a la mezcla utilizada.

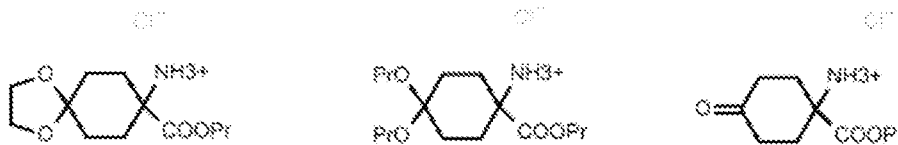
35

Ejemplo 33



5 A 40 g de una mezcla preparada análogamente a los Ejemplos 15-25 y 115 g de tolueno se añaden 1,5 g de ácido para-toluenosulfónico y 5,4 g de etanodiol, la mezcla se calienta a reflujo, la mayor parte del tolueno se destila después de 2°C. h, y se añaden 40 g de DMAc al fondo. Se retiran ~8 g de destilado de la mezcla, que se enfría a 115°C, y se dosifican 28,1 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) a presión ligeramente reducida durante 30 min. El metanol y el 1-propanol obtenidos se destilan constantemente durante 3 h. Se añaden 95 g de agua a la mezcla, que se agita a 90-100°C durante 1 h. La mezcla se enfría a 80°C y se dosifican 19 g de ácido acético durante 30 min. La mezcla se enfría a 10°C en el transcurso de 3 h, luego se filtra la suspensión formada. 10 La torta de filtración se lava con 2 x 50 g de agua. Esto da 31,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxa-4-azadispiro [4,2,4,8,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 97%. El rendimiento es del 91%, con referencia a la mezcla utilizada.

Ejemplo 34



15

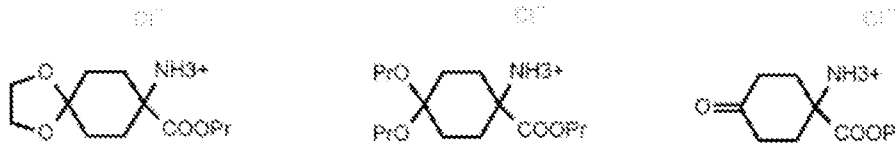
Una carga inicial de 50 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 59 g de 1-propanol y 100 g de tolueno se calienta a 80°C, y 29 g de cloruro de tionilo se dosifican en la mezcla en una hora. Después de 5 h, la comprobación de conversión todavía indica un 20% de reactivo.

20 Ejemplo 35



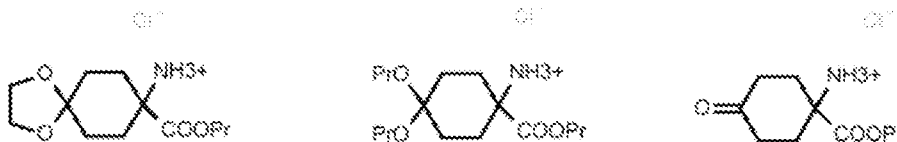
25 Una carga inicial de 60 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 86 g de 1-propanol y 120 g de clorobenceno se calienta a 80°C, y se toma una muestra de la mezcla: La comprobación de conversión indica un contenido de reactivo de ~25%. Se dosifican 39 g de cloruro de tionilo a la mezcla en una hora. Después de 5 ha 80-90°C, la verificación de conversión muestra ~11% p/p de reactivo. Se añaden 15 g más de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a 80-90°C durante 5 h más. Otro control de conversión muestra 3,8% p/p de reactivo. Se añaden otros 0,5 eq de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a 80-90°C durante 4 h más. La comprobación de 30 conversión indica 0,3% p/p de reactivo en la mezcla de reacción.

Ejemplo 36



5 Una carga inicial de 51 g de ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 101 g de 1-propanol se calienta a 80°C y se toma una muestra de la mezcla: Una conversión la comprobación muestra un contenido de reactivo del 23% p/p. Se dosifican 28,9 g de cloruro de tionilo a la mezcla en el plazo de una hora. Después de 5 ha 80-90°C, el control de conversión muestra 1,4% de reactivo en la mezcla de reacción.

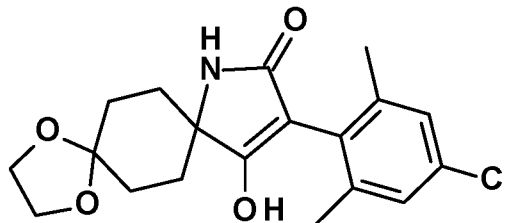
Ejemplo 37



10

Una carga inicial de 50 g de 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de sodio en 130 g de 1-propanol se calienta a 80-90°C y se toma una muestra de la mezcla: Una verificación de conversión muestra ~23% p/p de reactivo. Se dosifican 46,9 g de cloruro de tionilo a la mezcla en una hora. Después de 5 ha 80-90°C, la comprobación de conversión muestra un 1,5% de reactivo en la mezcla de reacción.

15 **Ejemplo 38**



20 A 50 g de una mezcla (aproximadamente 0,081 mmol) preparada de forma análoga a los Ejemplos 15-25 en 94 g de tolueno se añade 1 g de ácido sulfúrico al 96% y 5,9 g de etanodiol, y la mezcla se calienta a reflujo con un separador de agua adjunto. Después de 5 h, se destila la mayor parte del tolueno y se añaden 50 g de DMAc. Después de otra destilación incipiente de la mezcla, a 115°C, se dosifican 34 g de metóxido de sodio (solución al 30% en metanol) bajo presión ligeramente reducida durante 30 min. El metanol y el 1-propanol obtenidos se destilan constantemente durante 2 h. Se añaden 95 g de agua a la mezcla, que se agita a 90-100°C durante 1 h.

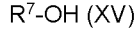
25 La mezcla se enfría a 80°C y se dosifican 11,3 g de ácido acético durante 30 min. La mezcla se enfría a temperatura ambiente en el transcurso de varias horas, luego se filtra la suspensión formada. La torta de filtración se lava con 2 x 50 g de agua. Esto da 28,5 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-hidroxi-9,12-dioxaspiro[4,2,48,25]tetradec-1-en-3-ona con una pureza de 94%. El rendimiento es del 90%, con referencia a la mezcla utilizada.

La abreviatura "Pr" en las imágenes de la Fórmula significa n-propilo.

30 La abreviatura "Bu" en las imágenes de la Fórmula significa n-butilo.

REIVINDICACIONES

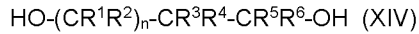
1. Proceso para preparar compuestos de Fórmula (XI), **caracterizado porque** los compuestos de Fórmula (III) se convierten por reacción con compuestos de Fórmula (XV)



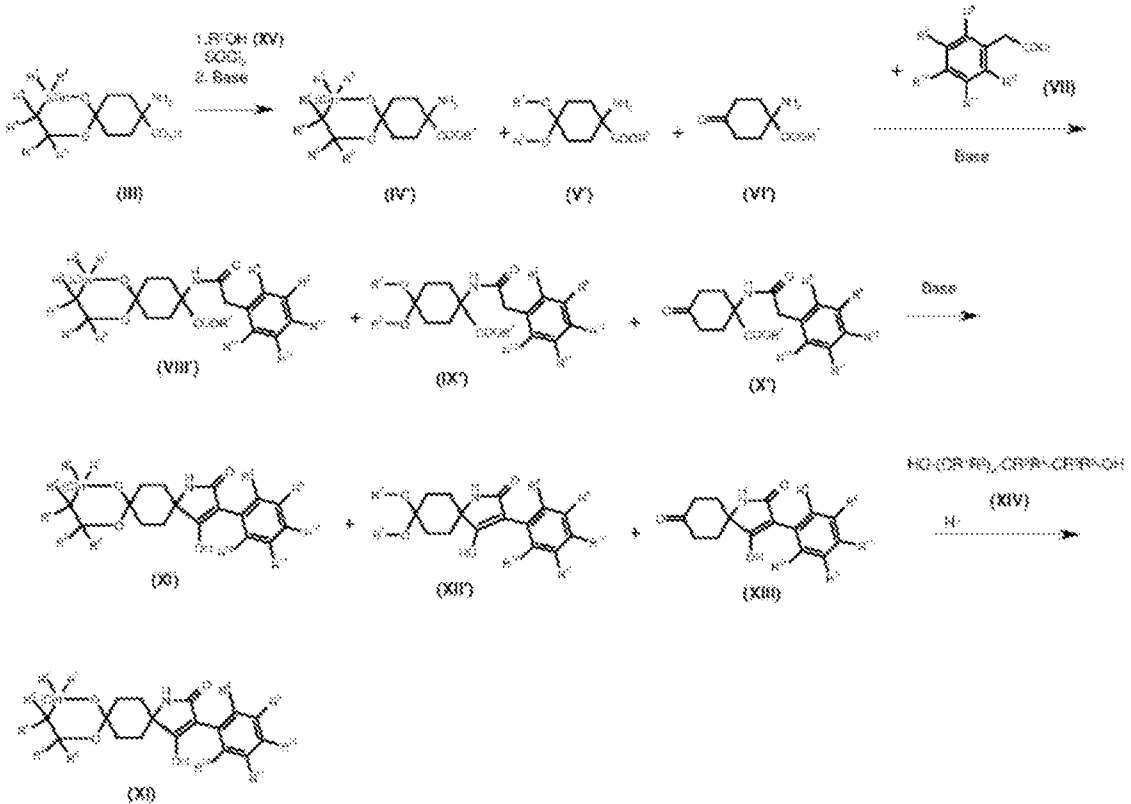
5

y cloruro de tionilo para dar mezclas de los hidrocloruros de los compuestos de Fórmulas (IV'), (V') y (VI'), estos hidrocloruros se convierten mediante bases en los compuestos libres de Fórmulas (IV), (V) y (VI), a continuación se acilan en presencia de una base con compuestos de Fórmula (VII) para obtener mezclas de los compuestos de Fórmulas (VIII'), (IX') y (X'), estos compuestos luego se ciclan en una reacción de Dieckmann por la acción de una base fuerte para dar mezclas de los compuestos de Fórmulas (XI), (XII') y (XIII), luego estos compuestos se hacen reaccionar en presencia de un ácido con compuestos de Fórmula (XIV):

10



para dar compuestos de Fórmula (XI):



15

dónde

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

20

R^5 es hidrógeno,

R^6 es hidrógeno,

R^7 es n-propilo,

R^8 es metilo,

R⁹ es hidrógeno,

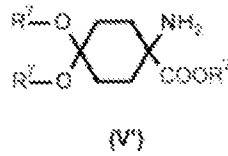
R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno,

n es 0;

5 como n es 0, los sustituyentes R¹ y R² no están definidos.

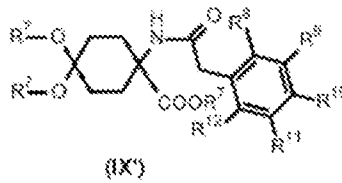
2. Compuestos de fórmula (V')



10 en la que

R⁷ tiene la definición dada en la reivindicación 1.

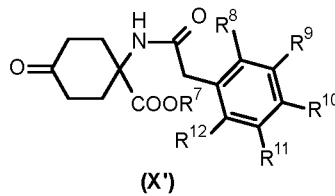
3. Compuestos de fórmula (IX')



15

en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² tienen las definiciones descritas anteriormente.

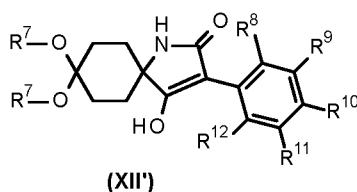
4. Compuestos de Fórmula (X')



20

en donde R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² tienen las definiciones descritas anteriormente.

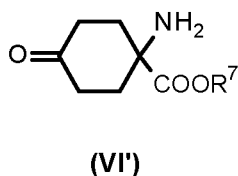
5. Compuestos de Fórmula (XII')



en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} tienen las definiciones descritas anteriormente.

6. Compuestos de Fórmula (VI')

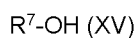
5



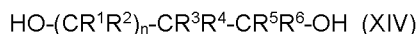
en donde

R^7 tiene la definición dada en la reivindicación 1.

- 10 7. El proceso para preparar compuestos de Fórmula (XI), **caracterizado porque** los compuestos de Fórmula (III) se convierten por reacción con compuestos de Fórmula (XV).

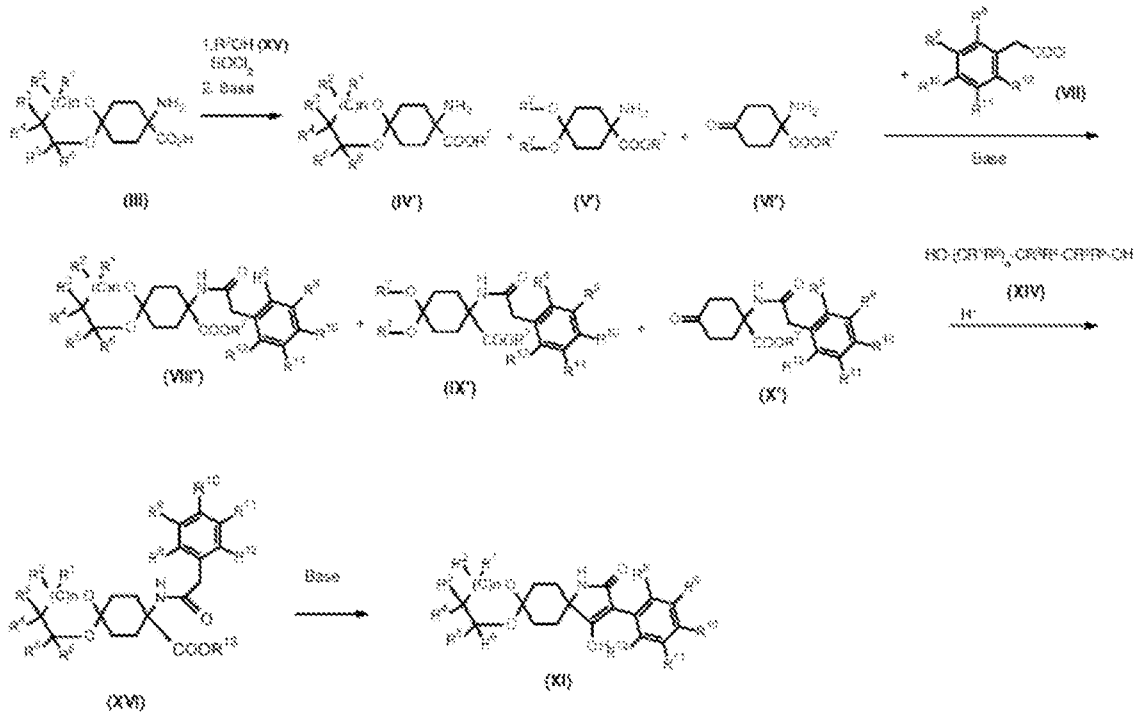


- 15 y cloruro de tionilo para dar mezclas de los hidroccloruros de los compuestos de Fórmulas (IV'), (V') y (VI'), estos hidroccloruros se convierten mediante bases en los compuestos libres de Fórmulas (IV'), (V') y (VI'), a continuación, se acilan en presencia de una base con compuestos de Fórmula (VII) para obtener mezclas de los compuestos de Fórmulas (VIII'), (IX') y (X'), estos compuestos se hacen reaccionar en presencia de un ácido con compuestos de Fórmula (XIV)



para dar compuestos de Fórmula (XVI)

- 20 y estos compuestos luego se ciclan en una reacción de Dieckmann por la acción de una base fuerte para dar compuestos de Fórmula (XI):



Dónde

R³ es hidrógeno,

5 R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es hidrógeno,

R⁷ es n-propilo,

R⁸ es metilo,

10 R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es cloro,

R¹¹ es hidrógeno,

R¹² es metilo,

R¹³ es n-propilo o -CH₂CH₂-OH,

15 n es 0.

como n es 0, los sustituyentes R¹ y R² no están definidos.