



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 305 090**

(51) Int. Cl.:
C07D 235/02 (2006.01)
C07C 227/24 (2006.01)
C07C 229/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01951627 .7**
(86) Fecha de presentación : **22.06.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1309562**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2003**

(54) Título: **Ésteres de ácido 4-alcoxi-ciclohexano-1-aminocarboxílico y procedimiento para su preparación.**

(30) Prioridad: **05.07.2000 DE 100 32 587**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(73) Titular/es: **Bayer CropScience AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es: **Himmeler, Thomas;**
Fischer, Reiner;
Gallenkamp, Bernd;
Knops, Hans-Joachim y
Mulder, Lubbertus

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 305 090 T3

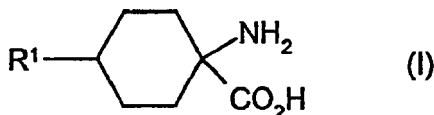
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

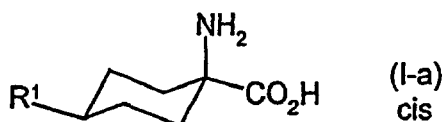
Ésteres de ácido 4-alcoxi-ciclohexano-1-aminocarboxílico y procedimiento para su preparación.

La invención se refiere a nuevos ésteres de ácido 4-alcoxi-ciclohexano-1-amino-carboxílico, productos intermedios y procedimiento para su preparación, así como su uso como productos intermedios para la síntesis de compuestos insecticidas, acaricidas y herbicidas o principios activos farmacéuticos.

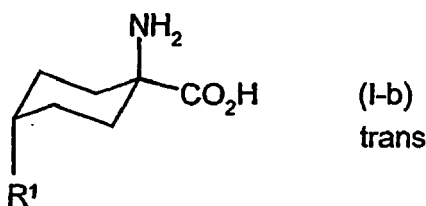
Los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos pueden obtenerse en general según la síntesis de Bucherer-Bergs o según la síntesis de Strecker y en estos casos se presentan respectivamente en diferentes formas isómeras. Así, según las condiciones de la síntesis de Bucherer-Bergs, en la preparación de ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (I)



se obtiene principalmente el isómero (I-a),

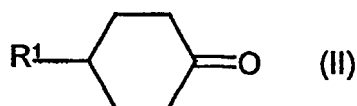


en el que el resto R¹ y el grupo amino están dispuestos permanentemente en cis, mientras que según las condiciones de la síntesis de Strecker se obtiene principalmente el isómeros trans (I-b)

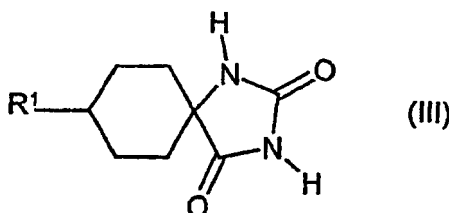


(J. Chem. Soc. 1961, 4372-4379; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 685-691; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 2460-2465; Can. J. Chem. 53 (1975) 3339-3350).

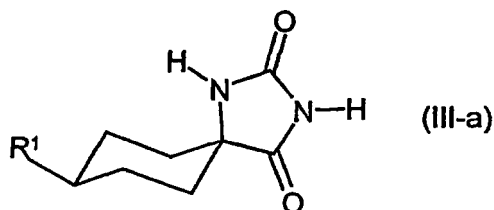
La reacción de Bucherer-Bergs se realiza en general haciendo reaccionar una cetona cíclica sustituida de fórmula general (II)



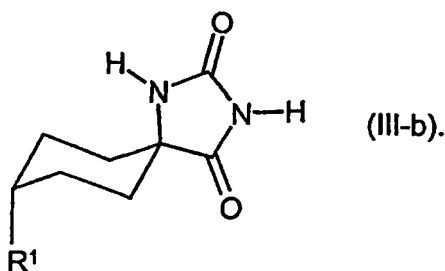
en un disolvente o mezcla de disolventes con carbonato de amonio y un cianuro alcalino, en general cianuro de sodio o de potasio, y se aísla la hidantoína formada de fórmula general (III)



En este sentido, las hidantoínas de fórmula general (III) normalmente se presentan como mezclas de los isómeros cis (III-a)

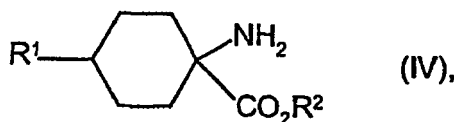


y los isómeros trans (III-b)

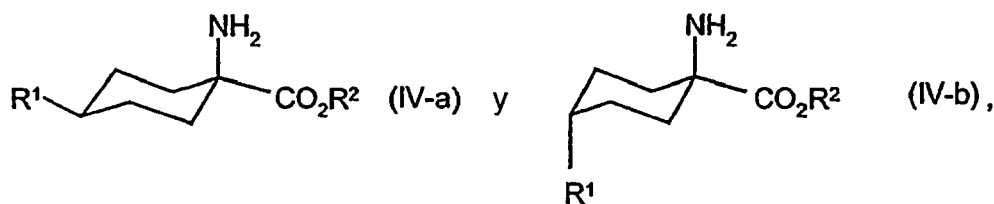


Las hidantoínas de fórmula general (III) se saponifican a continuación según procedimientos conocidos de forma ácida o básica para dar los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (I).

Entonces, los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (I) pueden esterificarse según procedimientos conocidos de la química orgánica para dar los ésteres de ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (IV)



Los compuestos de fórmulas (IV-a) y (IV-b)



en las que

R^1 representa OR^3 ,

R^2 representa alquilo y

R^3 representa alquilo,

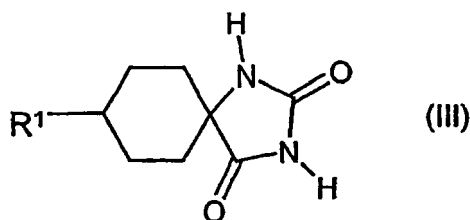
son en parte nuevos.

Para algunos compuestos (por ejemplo, de los documentos EP-A-596298; WO 95/20572, EP-A-668267; WO 95/26954; WO 96/25395; WO 96/35664; WO 97/02243; WO 97/01535; WO 97/36868; WO 98/05638) se necesitan ésteres de ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (IV) como precursores.

En este sentido, para determinados de estos compuestos dados a conocer, por ejemplo, de los documentos EP-A-596298; WO 95/20572; EP-A-668267; WO 95/26954; WO 96/25395; WO 96/35664; WO 97/02243; WO 97/01535; WO 97/36868; WO 98/05638, puede ser ventajoso prepararlos con uso de ésteres de ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (IV), en los que el isómero cis (IV-a) es el único isómero o al menos es claramente el predominante.

Como disolventes para la reacción de Bucherer-Bergs se usa en general metanol acuoso aproximadamente al 50% (J. Org. Chem. 53 (1988) 4069-4074) o etanol acuoso aproximadamente al 50% (J. Chem. Soc. 1961, 4372-4379; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 685-691; Chem. Pharm. Bull. 21 (1973) 2460-2465; Can. J. Chem. 53 (1975) 3339-3350; Can. J. Chem. 57 (1979) 1456-1461). En las optimizaciones de la reacción de Bucherer-Bergs también se usó etanol acuoso como disolvente (J. Heterocycl. Chem. 21 (1984) 1527-1531). Otro disolvente dado a conocer para la reacción de Bucherer-Bergs es N,N-dimetilformamida (Helv. Chim. Acta 67 (1984) 1291-1297). Sin embargo, el uso de este disolvente en la preparación de las hidantoínas de fórmula general (III) da rendimientos insuficientes. Además, los productos aislados están fuertemente impurificados con partes inorgánicas. Después de las operaciones de purificación adicionales se obtienen finalmente productos con composiciones fuertemente variables en lo referente a los isómeros cis y trans, de manera que no puede garantizarse una calidad de producto constante.

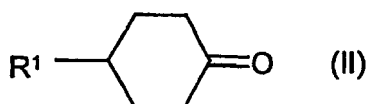
Se encontró que los compuestos de fórmula (III),



en la que

R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II)

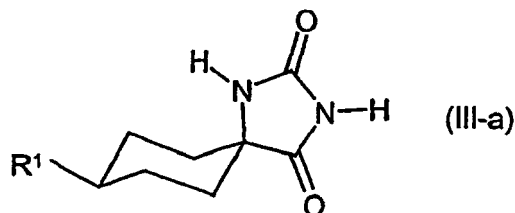


en la que

R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

con carbonato de amonio y cianuros alcalinos o cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en agua como disolvente.

De manera sorprendente, según el procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse en alto rendimiento y pureza, así como con una alta proporción y reproducible de isómero cis (III-a)



en la que

R¹ representa OR³,

en el que

R³ representa alquilo.

ES 2 305 090 T3

En las fórmulas generales (II), (III) y (III-a), el resto

R^1 representa OR^3 ,

en el que

R^3 representa preferiblemente alquilo C_1 - C_4 .

Con especial preferencia, R^3 representa metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o i-butilo.

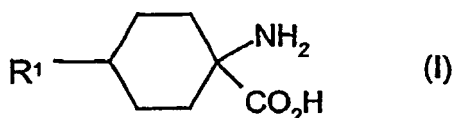
De manera muy especialmente preferida, R^3 representa metilo.

Destaca el compuesto de fórmula (III-a) en la que R^3 representa metilo.

Los compuestos de fórmula (III) y los isómeros de fórmula (III-a) y (III-b) son nuevos y objeto de esta invención.

En la fórmula general (III-b), la variable R^1 tiene el significado anteriormente indicado.

Los compuestos de fórmula (III) pueden hidrolizarse según procedimientos conocidos para dar los compuestos de fórmula (I)



en la que

R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

y a continuación esterificarse según procedimientos conocidos para dar compuestos de fórmula (IV).

Como cianuros alcalinos pueden utilizarse preferiblemente para la preparación de los compuestos de fórmula (III) cianuro de litio, cianuro de sodio o cianuro de potasio, se prefieren especialmente cianuro de sodio y de potasio.

La cantidad de cianuro alcalino o TMSCN referida a cetona se encuentra entre 0,9 y 3 mol por mol de cetona. Preferiblemente se utilizan cantidades entre 1 y 2,5 mol por mol de cetona; se prefieren especialmente cantidades entre 1,1 y 2 mol de cianuro alcalino por mol de cetona.

La cantidad de carbonato de amonio asciende a entre 0,5 y 7 mol de carbonato de amonio por mol cetona. Preferiblemente se utilizan cantidades entre 0,8 y 5 mol por mol de cetona; se prefieren especialmente cantidades entre 1 y 5 mol de carbonato de amonio por mol de cetona.

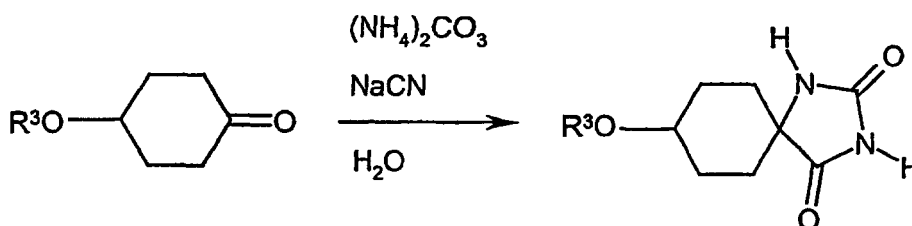
La temperatura de reacción del procedimiento según la invención se encuentra 20 y 100°C; se prefiere un intervalo de temperatura de 30 a 70°C.

La reacción también puede realizarse a presión elevada o reducida.

El aislamiento del producto de reacción se realiza de una manera sencilla mediante filtración de la mezcla de reacción y secado del residuo de filtración. La filtración se realiza a una temperatura entre 0 y 40°C, preferiblemente a una temperatura entre 15 y 30°C.

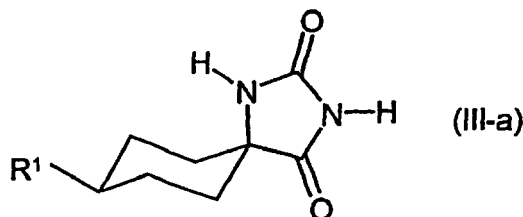
De esta manera se obtienen las hidantoínas deseadas de fórmula (III) con alto rendimiento y pureza con una relación de isómeros reproducible.

El procedimiento según la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema:



ES 2 305 090 T3

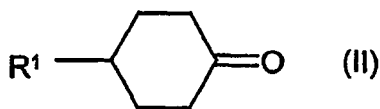
También es objeto de esta invención un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III-a),



15 en la que

R¹ tiene los significados anteriormente indicados,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II),



en la que

30 R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

con un cianuro alcalino y carbonato de amonio en agua.

Se prefiere especialmente un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III-a) en la que

35 R¹ representa OR³,

en el que

40 R³ representa metilo,

caracterizado porque se hace reaccionar 4-metoxiciclohexanona con un cianuro alcalino y carbonato de amonio en agua.

45 Como cianuros alcalinos pueden utilizarse cianuro de litio, cianuro de sodio o cianuro de potasio; se prefieren cianuro de sodio y de potasio. Se prefiere especialmente cianuro de sodio.

La cantidad de cianuro alcalino referida al compuesto de fórmula (II) se encuentra entre 0,9 y 3 mol por mol del compuesto de fórmula (II). Preferiblemente se utilizan cantidades entre 0,9 y 2,5 mol por mol del compuesto de fórmula (II); se prefieren especialmente cantidades entre 1 y 2 mol de cianuro alcalino por mol del compuesto de fórmula (II).

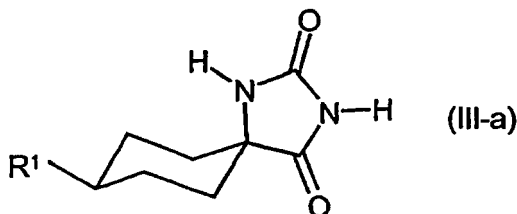
50 Al mismo tiempo, la cantidad de carbonato de amonio asciende a entre 0,8 y 2 mol de carbonato de amonio por mol del compuesto de fórmula (II). Preferiblemente se utilizan cantidades entre 1 y 1,8 mol por mol del compuesto de fórmula (II).

55 La cantidad de agua como disolvente se encuentra entre 500 y 3000 ml de agua por mol del compuesto de fórmula (II); se prefiere una cantidad de agua de 1000 a 2500 ml por mol del compuesto de fórmula (II).

60 La temperatura de reacción del procedimiento según la invención se encuentra entre 20 y 100°C; se prefiere un intervalo de temperatura de 30 a 70°C.

65 El aislamiento del producto de reacción se realiza de una manera sencilla mediante filtración de la mezcla de reacción y secado del residuo de filtración. La filtración se realiza a una temperatura entre 0 y 40°C, preferiblemente a una temperatura entre 0 y 20°C.

También es objeto de esta invención un procedimiento para aislar el compuesto de fórmula (III-a),



en la que

R^1 tiene los significados anteriormente indicados,

caracterizado porque se tratan compuestos de fórmula (III) (mezclas cis/trans (III-a)/(III-b)) con amoníaco acuoso y el sólido restante sin disolver se aísla de manera conocida.

La cantidad de amoníaco referida al isómero trans de fórmula (III-b) presente en la mezcla se encuentra entre 1 y 30 mol por mol del isómero trans de fórmula (III-b). Preferiblemente se utilizan cantidades entre 4 y 20 mol por mol del isómero trans de fórmula (III-b); se prefieren especialmente cantidades entre 6 y 15 mol de amoníaco por mol del isómero trans de fórmula (III-b).

La cantidad de agua como disolvente se encuentra entre 500 y 3000 ml de agua por mol del compuesto de fórmula (III); se prefiere una cantidad de agua de 1000 a 2500 ml por mol del compuesto de fórmula (III).

La temperatura del procedimiento según la invención se encuentra entre 0 y 100°C; se prefiere un intervalo de temperatura de 10 a 60°C.

Las hidantoínas de fórmula general (III) pueden hidrolizarse según procedimientos conocidos para dar los aminoácidos de fórmula general (I) y a continuación esterificarse según procedimientos conocidos para dar compuestos de fórmula (IV).

También son objeto de la presente invención ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (I)



en la que

R^1 representa OR^3 ,

en el que

R^3 representa alquilo, preferiblemente alquilo C_1-C_4 .

Los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula general (I) pueden existir tanto como mezclas de isómeros cis (I-a) e isómeros trans (I-b) o como isómeros puros.

Los compuestos de fórmula (I) son nuevos y objeto de esta invención.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula general (I) en la que

R^1 representa OR^3 ,

en el que

R^3 representa metilo o etilo.

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula general (I-a) en la que

R^1 representa OR^3 ,

en el que

R³ representa metilo o etilo.

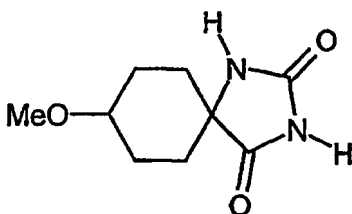
Los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos de fórmula (I) o ésteres de ácidos aminocarboxílicos de fórmula (IV) son productos intermedios en la preparación de otros compuestos que se usan, por ejemplo, como principios activos en la fitoprotección o como principios activos farmacéuticos.

Así por ejemplo, por los documentos EP-A-596 298, WO 95/20572, EP-A-668 267, WO 95/26954, WO 96/25395, WO 96/35664, WO 97/02243, WO 97/01535, WO 97/36868, WO 98/05638 se ha dado a conocer que los ácidos aminocarboxílicos cíclicos sustituidos se necesitan para la preparación de fenilcetoenoles sustituidos que pueden usarse como pesticidas y herbicidas.

Los siguientes ejemplos explican el objeto de la invención sin limitarla en ningún modo.

Ejemplos de preparación

Ejemplo comparativo 1

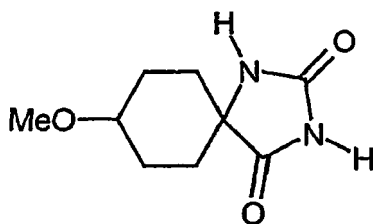


En 110 ml de agua se disponen 26,9 g [280 mmol] de carbonato de amonio y 5,88 g [120 mmol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añade gota a gota una disolución de 7,7 g [60 mmol] de 4-metoxi-ciclohexanona en 110 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita 16 horas a 55 a 60°C y a continuación se concentra completamente (la relación cis/trans asciende según HPLC a 66 : 34). El producto bruto se agita 1 hora con 100 ml de etanol acuoso al 50%, se enfría hasta 0 a 5°C, se agita 1 hora a 0 a 5°C y se filtra. Después de secar el residuo de filtración se obtienen 12,07 g de sólido con un contenido de producto del 57,8% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 58,7% del teórico; la relación cis/trans asciende a 91 : 9. El análisis elemental da un contenido de sodio del 16%.

Ejemplo comparativo 2

Se procedió como en el ejemplo comparativo 1. Después del tratamiento final se obtuvo un producto con una relación cis/trans de 80 : 20.

Ejemplo 1



En 560 ml de agua se disponen 134,6 g [1,4 mol] de carbonato de amonio y 29,4 g [0,6 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 16 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 57,88 g de sólido con un contenido de producto del 93,4% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 90,9% del teórico; la relación cis/trans asciende a 71 : 29. El análisis elemental da un contenido de sodio del 1,2%.

Ejemplo 2

En 560 ml de agua se disponen 134,6 g [1,4 mol] de carbonato de amonio y 22,05 g [0,45 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra

ES 2 305 090 T3

con succión y se seca. Se obtienen 57,64 g de sólido con un contenido de producto del 93,7% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 90,8% del teórico; la relación cis/trans asciende a 72 : 28. El análisis elemental da un contenido de sodio del 1,3%.

5 Ejemplo 3

En 560 ml de agua se disponen 134,6 g [1,4 mol] de carbonato de amonio y 16,17 g [0,33 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 61,02 g de sólido con un contenido de producto del 94,1% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 96,5% del teórico; la relación cis/trans asciende a 71 : 29.

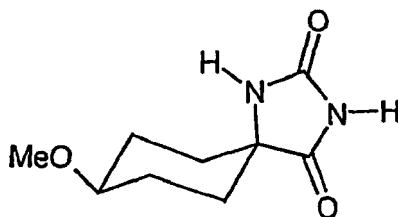
Ejemplo 4

Se procede como en el ejemplo 3. Se obtienen 59,54 g de sólido con un contenido de producto del 93,6% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 93,7% del teórico; la relación cis/trans asciende a 71 : 29.

Ejemplo 5

En 560 ml de agua se disponen 134,6 g [1,4 mol] de carbonato de amonio y 16,17 g [0,33 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se filtra con succión a temperatura ambiente y se seca. Se obtienen 58,5 g de sólido con un contenido de producto del 95,4% (HPLC frente a patrón), con lo que resulta un rendimiento del 93,9% del teórico; la relación cis/trans asciende a 71 : 29.

Ejemplo 6



En 560 ml de agua se disponen 43,2 g [0,45 mol] de carbonato de amonio y 29,4 g [0,6 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 26,4 g de sólido, con lo que resulta un rendimiento del 44,4% del teórico; la relación cis/trans es > 99,7 : 0,3.

Punto de fusión: 267-268°C (sublimación).

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,38 - 1,48 (m; 2H), 1,57 - 1,68 (m; 4H), 1,91 - 1,95 (m; 2H), 3,14 - 3,17 (m; 1H), 3,23 (s; 3H), 8,37 (s; 1H) ppm.

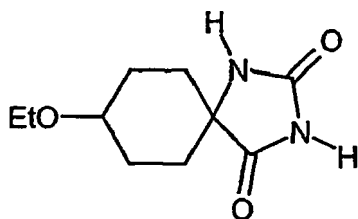
50 Ejemplo 7

En 560 ml de agua se disponen 34,6 g [0,36 mol] de carbonato de amonio y 29,4 g [0,6 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 18,8 de sólido, con lo que resulta un rendimiento del 31,6% del teórico; la relación cis/trans es 99,4 : 0,6.

Ejemplo 8

En 560 ml de agua se disponen 28,8 g [0,3 mol] de carbonato de amonio y 16,2 g [0,33 mol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 38,5 g [0,3 mol] de 4-metoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 15,5 g de sólido, con lo que resulta un rendimiento del 26,1% del teórico; la relación cis/trans es 99,2 : 0,8.

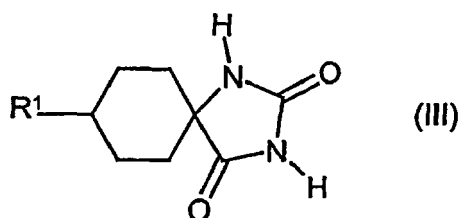
Ejemplo 9



En 56 ml de agua se disponen 13,5 g [140 mmol] de carbonato de amonio y 1,62 g [33 mmol] de cianuro de sodio. Empezando a temperatura ambiente se añaden gota a gota 4,3 g [30 mmol] de 4-etoxi-ciclohexanona. La mezcla de reacción se agita 4 horas a 55 a 60°C, se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 5,55 g de sólido (78,8% del teórico); la relación cis/trans asciende a 72 : 28.

RMN ^1H (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,09 (t; 3H, cis), 1,12 (t; 3H, trans), 1,3 - 1,48 (m; 2H, cis + trans), 1,57 - 1,64 (m; 4H, cis + trans), 1,77 - 1,95 (m; 2H, cis + trans), 3,25 - 3,3 (m; 1H, cis + trans), 3,40 (q; 2H, trans), 3,45 (q; 2H, cis), 8,40 (s, a; 1H, cis + trans) ppm.

Otros ejemplos de fórmula (III)



que son mencionar:

Ejemplo 10

$\text{R}^1 = \text{O}-^n\text{C}_3\text{H}_7$ Pf. > 250°C cis/trans = 87/13

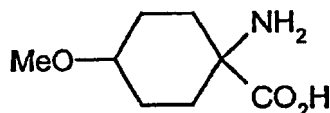
Ejemplo 11

$\text{R}^1 = \text{O}-^n\text{C}_4\text{H}_9$ Pf. > 250°C cis/trans = 85/15

Ejemplo 12

$\text{R}^1 = \text{O}-^i\text{C}_4\text{H}_9$ Pf. > 250°C cis/trans = 51/49

Ejemplo 13

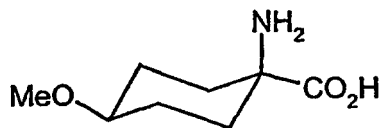


Se calientan 19,8 g [0,1 mol] de 4-metoxiciclohexano-1-espiro-5'-hidantoína (relación cis/trans 71 : 29), 4 g [0,1 mol] de hidróxido sódico y 400 ml de agua en un autoclave 24 horas a 160°C. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico con enfriamiento con hielo y se concentra considerablemente a presión reducida. El agua restante se elimina mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se obtienen 29,6 g de sólido.

Según CG/EM (después de sililación) hay todavía 3,7% de material de partida y 89,3% de ácido 4-metoxiciclohexano-1-amino-carboxílico; la relación cis/trans asciende a 70 : 30.

CG/EM (sil.): m/e = 302 (producto (dos veces sililado) - 15), 200 (pico base, producto (dos veces sililado) - CO_2SiMe_3), 168 (200 - MeOH).

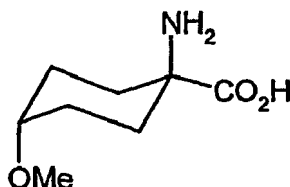
Ejemplo 14



Se calientan 7,9 g [40 mmol] de cis-4-metoxiciclohexano-1-espiro-5'-hidantoína, 160 ml de agua y 1,6 g [40 mmol] de hidróxido sódico en un autoclave 24 horas a 160°C. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico con enfriamiento con hielo y se concentra considerablemente a presión reducida. El agua restante se elimina mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se obtienen 11,2 g de sólido. Pf. >400°C.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,17 (m, 1H, CHOCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃) ppm.

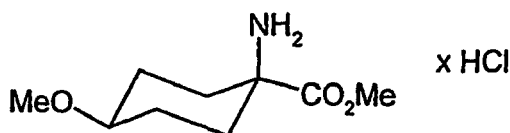
Ejemplo 15



Se calienta 1 g [5 mmol] de trans-4-metoxiciclohexano-1-espiro-5'-hidantoína, 20 ml de agua y 0,2 g [5 mmol] de hidróxido sódico en un autoclave 24 horas a 160°C. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico con enfriamiento con hielo y se concentra considerablemente a presión reducida. El agua restante se elimina mediante destilación azeotrópica con tolueno.

Se obtienen 0,8 g de sólido.

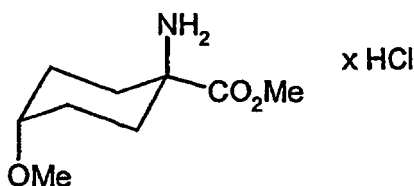
Ejemplo 16



Se suspenden 6,9 g [40 mmol] de ácido cis-4-metoxiciclohexano-1-aminocarboxílico en 50 ml de metanol anhidro. La mezcla se calienta brevemente hasta reflujo y luego se enfría hasta 0°C. A 0 a 5°C se añaden gota a gota 6,9 g [58 mmol] de cloruro de tionilo. Se agita media hora a 0 a 5°C, luego se deja llegar hasta temperatura ambiente, se calienta hasta 40°C y se agita durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se filtra, el residuo de filtración se lava con 20 ml de metanol y el filtrado se concentra. El residuo se agita con 50 ml de éter metil-terc-butílico, se filtra con succión y el residuo se seca. Se obtienen 5,6 g de clorhidrato del éster metílico del ácido cis-4-metoxiciclohexano-1-aminocarboxílico (63% del teórico). Pf. 298°C.

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): δ = 1,64 - 1,80 (m; 4H), 1,88 - 1,96 (m; 4H), 3,23 (s; 3H), 3,29 - 3,32 (m; 1H), 3,76 (s; 3H), 8,67 (s, a; 3H) ppm.

Ejemplo 17



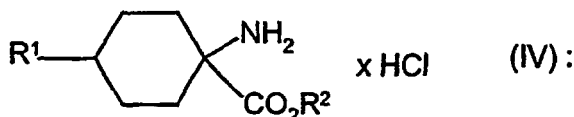
ES 2 305 090 T3

El clorhidrato del éster metílico del ácido trans-4-metoxiciclohexano-1-aminocarboxílico se prepara del mismo modo que se describe en el ejemplo 12.

Pf. 173°C

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,85 - 2,37 (4 m, 8H, CH_2), 3,32 (s, 3H, CHOCH_3), 3,50 ("d", 1H, CHOCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 8,94 (a, 3H, $^+\text{NH}_3$) ppm.

En analogía al ejemplo 15 se obtienen los siguientes ésteres de aminoácido de fórmula (IV)



Ejemplo 18

$\text{R}^1 = \text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Pf. > 220°C

Ejemplo 19

$\text{R}^1 = \text{O}-^n\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Pf. > 220°C

Ejemplo 20

$\text{R}^1 = \text{O}-^n\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Pf. 183°C

Ejemplo 21

$\text{R}^1 = \text{O}-^i\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Pf. 179°C

Ejemplo 22

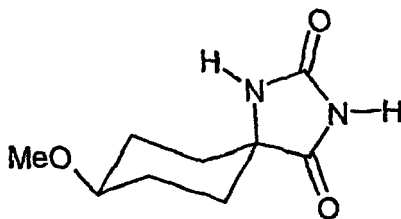
$\text{R}^1 = \text{OMe}$ $\text{R}^2 = \text{Et}$ EM (silil.): m/e = 273 (M^+)

Ejemplo 23

$\text{R}^1 = \text{OMe}$ $\text{R}^2 = ^n\text{Bu}$ RMN ^1H

RMN ^1H (400 MHz, d -DMSO): δ = 0,88 - 0,92 (t; 3 H), 1,32 - 1,41 (m; 2 H), 1,57 - 1,68 (m; 2 H), 1,69 - 2,1 (m; 10 H), 3,23 (s; 3 H), 3,27 - 3,31 (m; 1H), 4,14 - 4,18 (m; 2 H), 8,77 (s, a; 3 H) ppm.

Ejemplo 24



En 86 ml de agua y 9,8 g de amoníaco al 26% se agitan 10,2 g del compuesto de fórmula (III) con $\text{R}^1 = \text{OR}^3$, en el que R^3 representa metilo (8-metoxi-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona; 97%, relación cis/trans = 75 : 25) 4 horas a 55°C. La mezcla se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 5,37 de sólido; la relación cis/trans asciende a 98,3 : 1,7.

ES 2 305 090 T3

Ejemplo 25

Se procede como en el ejemplo 24, con la diferencia de que se agita 4 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 5,03 g de sólido con una relación cis/trans de 97,7 : 2,3.

Ejemplo 26

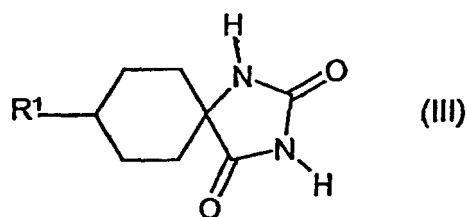
En 86 ml de agua y 6,5 g de amoníaco al 26% se agitan 10,2 g del compuesto de fórmula (III) con $R^1 = OR^3$, en el que R^3 representa metilo (8-metoxi-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona; 97%, relación cis/trans = 75 : 25) 4 horas a 55°C. La mezcla se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 5,73 g de sólido; la relación cis/trans asciende a 97,3 : 2,7.

Ejemplo 27

En 17 ml de agua y 0,69 g de amoníaco al 26% se agitan 10,4 g del compuesto de fórmula (III) con $R^1 = OR^3$, en el que R^3 representa metilo (8-metoxi-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona; 95,3%, relación cis/trans = 98,2 : 1,8) 4 horas a 55°C. La mezcla se enfría hasta 0 a 5°C y se agita 2 horas a esta temperatura. El sólido se filtra con succión y se seca. Se obtienen 9,58 g de sólido; la relación cis/trans es > 99,7 : 0,3.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (III)



en la que

R¹ representa OR³ y R³ representa alquilo.

2. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1,

en la que

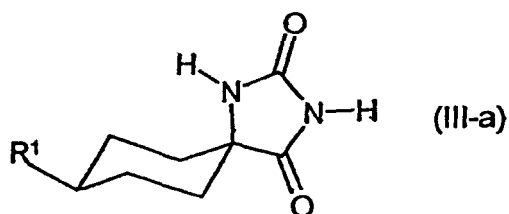
R³ representa alquilo C₁-C₄.

3. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1,

en la que

R³ representa metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o i-butilo.

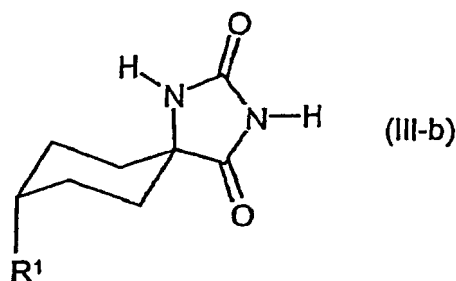
4. Compuestos de fórmula (III-a) según la reivindicación 1



en la que

R¹ tiene el significado anteriormente indicado.

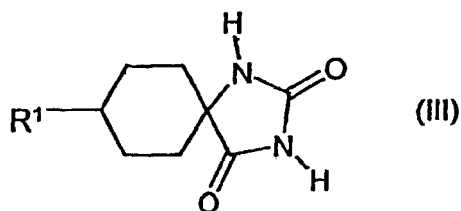
5. Compuestos de fórmula (III-b) según la reivindicación 1



en la que

R¹ tiene el significado anteriormente indicado.

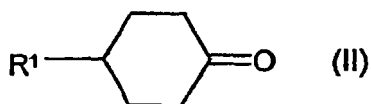
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III),



en la que

15 R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

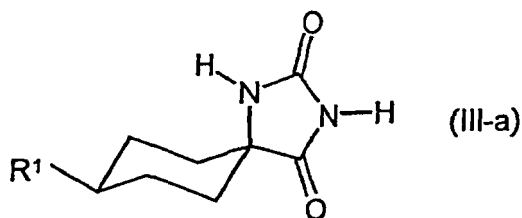


25 en la que

30 R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

con carbonato de amonio y cianuros alcalinos o cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en agua como disolvente.

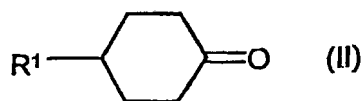
7. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (III-a) según la reivindicación 6



45 en la que

50 R¹ tiene los significados anteriormente indicados,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

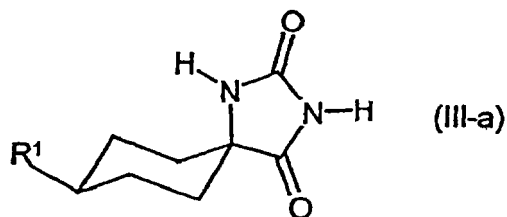


en la que

60 R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

con un cianuro alcalino y carbonato de amonio en agua.

8. Procedimiento para aislar compuestos de fórmula (III-a)

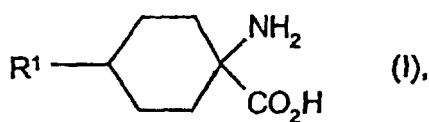


en la que

R¹ tiene el significado anteriormente indicado,

caracterizado porque se tratan compuestos de fórmula (III) con amoníaco acuoso.

9. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

R¹ representa OR³,

en el que

R³ representa alquilo.

10. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 9,

en la que

R¹ representa OR³,

en el que

R³ representa alquilo C₁-C₄.

11. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 9,

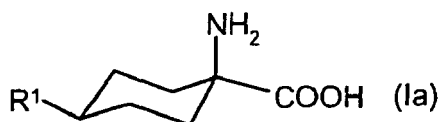
en la que

R¹ representa OR³,

en el que

R³ representa metilo o etilo.

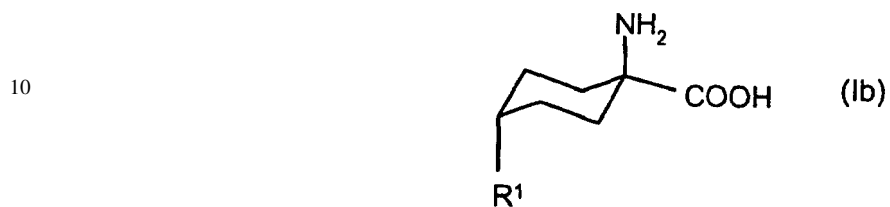
12. Compuestos de fórmula (Ia)



en la que

R^1 tiene los significados anteriormente indicados.

5 13. Compuestos de fórmula (Ib)



en la que

R^1 tiene los significados anteriormente indicados.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65