

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 898**

51 Int. Cl.:

C07C 319/22 (2006.01) **C07C 51/60** (2006.01)
C07C 323/40 (2006.01)
C07C 51/48 (2006.01)
C07C 51/353 (2006.01)
C07C 61/08 (2006.01)
C07C 319/06 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01)
C07C 321/24 (2006.01)
C07C 321/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07848018 .3**
96 Fecha de presentación: **10.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094636**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexancarboxílico**

30 Prioridad:

20.12.2006 EP 06126724

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:

HOFFMANN, URSULA y
LOHRI, BRUNO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 392 898 T3

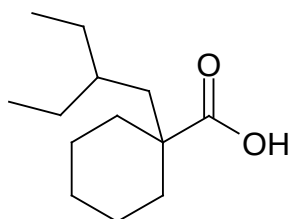
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexancarboxílico

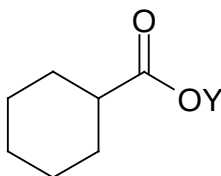
La presente invención se refiere a un proceso para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexancarboxílico, que es útil como compuesto intermedio para la obtención de compuestos activos farmacéuticos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexancarboxílico de la fórmula (I):



(I)

que consiste en hacer reaccionar el derivado ácido ciclohexancarboxílico de la fórmula (II):

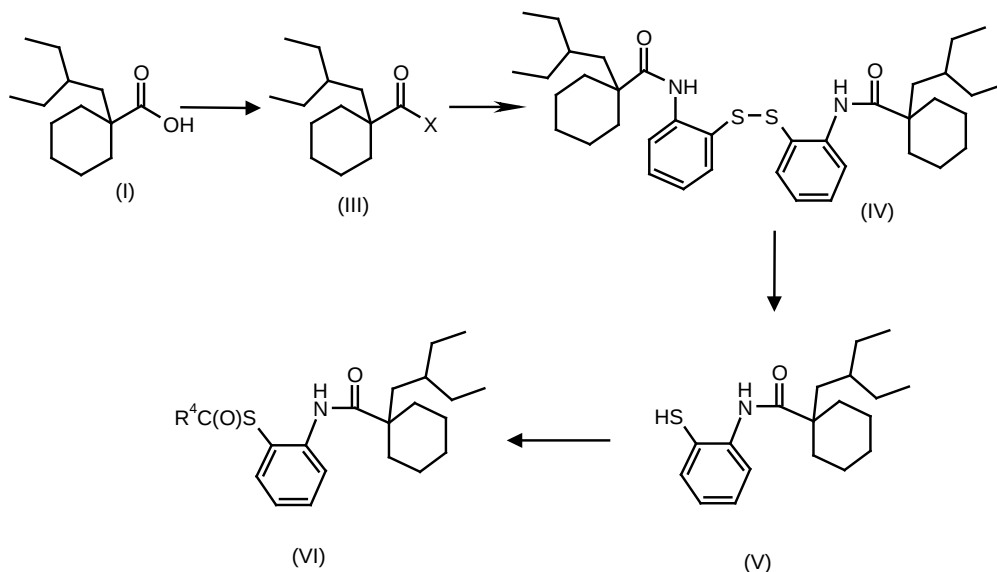


(II)

en la que Y es un metal alcalino, con un agente alquilante del tipo 1-halo-2-etilbutano o un éster sulfonato del 2-etil-1-butanol, en presencia de una amina secundaria y (alquil C_1-C_6)-litio, (cicloalquil C_3-C_6)-litio o fenil-litio.

El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como compuesto intermedio para la síntesis de compuestos farmacéuticos valiosos, por ejemplo los descritos en el documento EP-1,020,439.

Por consiguiente, en otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso que consiste en los pasos de síntesis representados en el esquema siguiente:



en el que X es I, Br, Cl o F y R^4 es alquilo C_1-C_8 . En particular, el proceso consiste en hacer reaccionar el ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexancarboxílico (I) con un agente halogenante del tipo PX_3 , PX_5 , SOX_2 o NCX , para obtener el haluro de acilo de la fórmula (III). El paso de la halogenación se lleva a cabo con preferencia en presencia de una tri-(alquil C_1-C_5)-amina. El proceso consiste además en hacer reaccionar el haluro de acilo con el disulfuro de bis(2-aminofenilo) para acilar los grupos amino del disulfuro de (2-aminofenilo), reducir el producto disulfuro de amino-acilado con un agente reductor del tipo trifenilfosfina, cinc o borhidruro sódico para obtener el producto tiol y acilar el grupo tiol del producto tiol con $R^4C(O)X'$, en el que X' es I, Br, Cl o F.

Pueden realizarse pasos adicionales, p.ej., con arreglo a los procedimientos descritos en Shinkai y col., J. Med. Chem. 43, 3566-3572, 2000 y WO 2007/051714.

- 5 El agente halogenante se elige con preferencia entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y fluoruro de cianurilo, con preferencia especial el cloruro de tionilo. Es preferido en especial el haluro de de la fórmula (III), en la que X es Cl.

- 10 En el paso de la acilación del tiol, el agente acilante es con preferencia el $R^4C(O)X'$, en el que X' es Cl. R^4 es con preferencia especial isopropilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes que se emplean en la descripción y en las reivindicaciones tienen los significados que se definen a continuación:

- 15 El término "halógeno" significa cloro, bromo o yodo.

El término "metal alcalino" incluye al litio, sodio, potasio, rubidio y cesio. El metal alcalino es con preferencia litio o sodio. De ellos es especialmente preferido el sodio.

- 20 "(Alquilo C_1-C_6)" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, pentilo, hexilo.

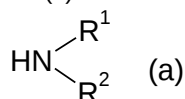
"(Cicloalquilo C_3-C_6)" significa un anillo carbocíclico saturado individual, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 25 "(Alquil C_1-C_6)-litio" significa una cadena de alquilo (C_1-C_6) ya definida, sustituida por un átomo de litio, por ejemplo el butil-litio, hexil-litio, sec-butil-litio.

"(Alcoxi C_1-C_6)" indica un resto $-O$ -(alquilo C_1-C_6), en el que (alquilo C_1-C_6) tiene el significado definido antes, por ejemplo el metoxi, etoxi, isopropoxi.

- 30 "Fenilo sustituido" significa un fenilo sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por (alquilo C_1-C_3), nitro y un átomo de halógeno, por ejemplo flúor, bromo, cloro.

"Amina secundaria" significa una amina de la fórmula (a)

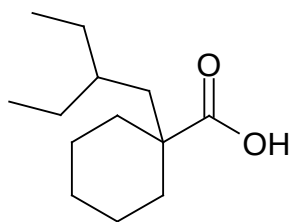


- 35 en la que R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y se eligen con independencia entre (alquilo C_1-C_6) y (cicloalquilo C_3-C_6), o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un (heterocicloalcano C_4-C_8) que contiene opcionalmente un heteroátomo elegido entre O y N. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina y metilpropilamina. La amina secundaria se elige con preferencia entre dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina y morfolina. La amina secundaria más preferida es la dietilamina.

- 45 "(Heterocicloalcano C_4-C_8)" significa un compuesto cíclico saturado no aromático, de 4 a 8 átomos en el anillo, entre ellos uno o dos átomos de anillo son heteroátomos elegidos entre N y O, y el heterocicloalcano puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (alquilo C_1-C_3), con preferencia por un (alquilo C_1-C_3).

- 50 "Éster sulfonato del 2-etil-1-butanol" indica un fenil-sulfonato sustituido o sin sustituir, un naftaleno-sulfonato sin sustituir o un derivado éster de (alquil C_1-C_6)-sulfonato del 2-etil-1-butanol, en los que fenilo sustituido y la cadena (alquilo C_1-C_6) tienen los significados definidos anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: bencenosulfonato de 2-etil-butilo, 1-naftalenosulfonato de 2-etil-butilo, 2-naftalenosulfonato de 2-etil-butilo, tolueno-4-sulfonato de 2-etil-butilo, 4-nitro-bencenosulfonato de 2-etil-butilo, 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 2-etil-butilo, etanosulfonato de 2-etil-butilo, metanosulfonato de 2-etil-butilo y butanosulfonato de 2-etil-butilo.

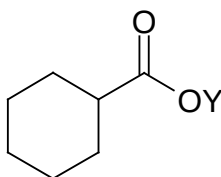
- 55 La presente invención se refiere también a un proceso para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de la fórmula (I):



(I)

que consta de los pasos siguientes:

a) alquilar un derivado ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II):

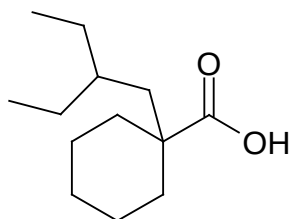


(II)

en la que Y es un metal alcalino, con un agente alquilante, en presencia de una amina secundaria y (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio y

b) purificar el compuesto de la fórmula (I) por extracción con una solución acuosa de un pH comprendido entre 7,5 y 11.

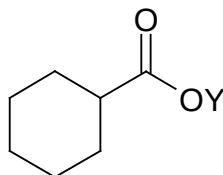
En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a un proceso para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de la fórmula (I):



(I)

que consta de los pasos siguientes:

a) hacer reaccionar el ácido ciclohexanocarboxílico con un compuesto de metal alcalino básico, por ejemplo un hidruro de metal alcalino (p.ej. NaH, KH), una amida de metal alcalino (p.ej. NaNH₂, LiNH₂), un alcóxido de metal alcalino (p.ej., NaOMe, LiOMe, NaOEt, LiOEt, KOEt, NaOiPr, KOiPr), un hidróxido de metal alcalino (p.ej. LiOH, NaOH, KOH), un carbonato de metal alcalino (p.ej. Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃) o un hidrogenocarbonato de metal alcalino (p.ej. NaHCO₃, KHCO₃) para obtener una sal alcalina de un ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II) :



(II)

en la que Y es un metal alcalino;

b) hacer reaccionar dicha sal alcalina del ácido ciclohexanocarboxílico con un agente alquilante en presencia de una amina secundaria y (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio;

c) purificar el compuesto de la fórmula (I) por extracción con una solución acuosa de un pH comprendido entre 7,5 y 11.

Con arreglo a la presente invención, el compuesto de metal alcalino preferido es el hidruro sódico cuando los anteriores pasos a), b) y c) se llevan a cabo en una síntesis realizada en un solo reactor.

Con preferencia se añade en primer lugar el (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio a la sal alcalina del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II), en presencia de una amina secundaria, después se realiza la adición del agente alquilante.

- 5 Con arreglo a la presente invención, el compuesto preferido de metal alcalino que se emplea es el hidróxido sódico o el metóxido sódico. El metóxido sódico es el compuesto de metal alcalino más preferido.

- 10 La presente invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico de tipo éter (p.ej. tetrahidrofurano, éter de diisopropilo, éter de t-butil-metilo o éter de dibutilo), de tipo alcohol (p.ej. metanol o etanol), de tipo hidrocarburo alifático (p.ej. hexano, heptano o pentano), de tipo hidrocarburo alicíclico saturado (p.ej. ciclohexano o ciclopentano) o de tipo aromático (p.ej. tolueno o t-butil-benceno).

- 15 Además de los disolventes recién citados, el paso de la purificación puede realizarse en presencia de un disolvente clorado (p.ej. cloruro de metileno o cloroformo) o un disolvente mineral (agua).

- 15 Para la alquilación, el disolvente preferido es un disolvente orgánico no prótico, por ejemplo el tetrahidrofurano, solo o en combinación con otro disolvente no prótico, p.ej. elegido entre el grupo de disolventes no polares: hexano, heptano y t-butil-benceno. El disolvente no prótico más preferido es el tetrahidrofurano.

- 20 La presente invención se lleva a cabo con preferencia en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de una amina secundaria.

- 25 El presente proceso se lleva a cabo con preferencia con de 0,05 a 1,0 equivalentes, con mayor preferencia de 0,1 a 0,3 equivalentes de una amina secundaria con respecto a la sal alcalina del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II). Con mayor preferencia se emplean 0,1 equivalentes de una amina secundaria con respecto al compuesto de la fórmula (II).

El agente de litio preferido es el (alquil C₁-C₆)-litio y el más preferido es el butil-litio.

- 30 Para los pasos de alquilación se emplean con preferencia de 1,1 a 1,3 equivalentes de butil-litio con respecto a la sal alcalina del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II). Con mayor preferencia se emplean de 1,1 a 1,2 equivalentes. Con preferencia especial se utilizan 1,2 equivalentes.

- 35 Con arreglo a la presente invención puede agregarse (alquil C₁-C₆)-litio adicional a la mezcla reaccionante después del paso de la alquilación y antes de la extracción.

La solución acuosa preferida para el paso de extracción tiene un pH comprendido entre 7,5 y 10, con mayor preferencia entre 8,5 y 9,5 y con preferencia especial tiene un pH de 9.

- 40 Con arreglo a la presente invención, la solución acuosa para el paso de extracción se elige con preferencia entre las bases inorgánicas o las bases orgánicas, una mezcla de las mismas, o entre las soluciones tampón conocidas habitualmente que tengan un pH adecuado. La base inorgánica preferida es una base alcalina, por ejemplo un carbonato alcalino, un bicarbonato alcalino, un borato alcalino, un fosfato alcalino, un hidróxido alcalino. Una solución acuosa más preferida se elige entre bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, borato sódico, hidróxido sódico o una mezcla de los mismos. La solución acuosa más preferida es una solución de bicarbonato sódico, hidróxido sódico o una mezcla de las mismas.

La concentración preferida de la solución de butil-litio se sitúa entre 1,6 y 2,5 M, con mayor preferencia en 1,6 M.

- 50 La temperatura preferida para la adición del BuLi es 15-40°C. La temperatura más preferida para la adición del butil-litio es 20-25°C

El butil-litio se añade con preferencia durante un período de 1 a 5, con preferencia especial de 3-4 h.

- 55 El agente alquilante preferido es un 1-halo-2-etilbutano, con preferencia especial el 1-bromo-2-etilbutano.

El éster sulfonato preferido de 2-etil-1-butanol es el tolueno-4-sulfonato de 2 etil-butilo.

Se emplean con preferencia 1,2 equivalentes de 1-bromo-2-etilbutano.

- 60 La temperatura de adición preferida del 1-bromo-2-etilbutano es 8-12°C

El tiempo requerido para la reacción se sitúa entre 5 y 24 horas, con preferencia entre 6 y 7 horas.

- 65 El agente alquilante se añade con preferencia a la mezcla reaccionante inmediatamente después de haberse finalizado la adición del alquil-litio, a una temperatura entre 8 y 12°C.

La temperatura de reacción preferida, después de haber finalizado la adición del agente alquilante, se sitúa entre 0 y 40°C, con preferencia especial entre 33 y 37°C.

- 5 La alquilación se realiza con preferencia en atmósfera de gas inerte, con preferencia de gas argón o nitrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] que consiste en la formación de un compuesto de la fórmula (I) obtenido por uno cualquiera de los procesos y condiciones mencionados anteriormente.

10

Los siguientes ejemplos se facilitan con el fin de proporcionar una ilustración mas amplia.

Se emplean las siguientes abreviaturas y definiciones: br (ancha); BuLi (butil-litio); CDCl₃ (cloroformo deuterado); sal Li de CHCA (sal de litio del ácido ciclohexanocarboxílico); sal Na de CHCA (sal sódica del ácido ciclohexanocarboxílico); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); eq. (equivalente); g (gramos); CG (cromatografía de gases); h (hora); HCl (ácido clorhídrico); M (molar); m (multiplete); Me (metilo); MeOH (metanol); ml (mililitros); NMR (resonancia magnética nuclear); PhLi (fenil-litio); t.amb. (temperatura ambiente); s (singulete); t (triplete); TBME (éter de t-butil-metilo); THF (tetrahidrofurano);

15

20 Ejemplo 1

Obtención de la sal Na de CHCA

Se añade por goteo a 5-10°C durante 30 min una solución del ácido ciclohexanocarboxílico (25,0 g, 195 mmoles) en MeOH (75 ml) a una solución 5,4 M de metóxido sódico (36,1 ml, 195 mmoles) que se ha diluido con MeOH (50 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h. Se añade por goteo heptano (100 ml). De la suspensión así formada se elimina la mayor parte del MeOH en un evaporador rotatorio. Se añade heptano (150 ml) y se agita la suspensión blanca a 0°C durante 2 h y se filtra. Se lava la torta del filtro con heptano y se seca, obteniéndose 27,41 g (94%) de la sal Na del CHCA en forma de cristales blancos. Análisis elemental calc. para el C₇H₁₁NaO₂ C, 55,99; H, 7,38; hallado: C, 55,69; H, 7,25.

25

30

Ejemplo 2

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de diisopropilamina (0,3 eq.)

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (2,34 g, 15,6 mmoles) en THF (30 ml). A la mezcla agitada se le añade la diisopropilamina (474 mg, 4,68 mmoles) y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (13,6 ml, 21,8 mmoles) durante 1,5 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a -0°C el 1-bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmoles) en THF (10 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia y de color anaranjado durante 10 min. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis de CG indica la presencia de un 7% de material de partida sin reaccionar. Se añade a la mezcla reaccionante durante 1 h otra porción de BuLi 1,6 M en hexano (2,9 ml, 4,6 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 h más.

35

40

Se añade por goteo y con precaución a 5°C H₂O enfriada con hielo (15 ml) sobre la mezcla reaccionante con agitación. Después se añade hexano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con hexano (2x60 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a ~pH 2 con HCl acuoso y se extrae con DCM (2x100 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,75 g de producto en bruto con un contenido de 5,4% del ácido ciclohexanocarboxílico y un 83,9% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico equivalentes a un rendimiento del 70%.

45

50

Ejemplo 3

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de diisopropilamina (0,1 eq.)

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (2,34 g, 15,6 mmoles) en THF (30 ml). A la mezcla agitada se le añade la diisopropilamina (158 mg, 1,56 mmoles) y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (11,2 ml, 17,9 mmoles) durante 2 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a -0°C el 1-bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmoles) en THF (10 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado durante 10 min. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 18 h.

55

60

Se añade por goteo y con precaución a 5°C el H₂O enfriada con hielo (15 ml) sobre la mezcla reaccionante con agitación. Después se añaden el hexano y el H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con hexano (2x60 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a ~pH 2 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x100 ml). Se lavan las fases de

65

diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,7 g de producto en bruto con un contenido de 4,7% del ácido ciclohexanocarboxílico y 87,9% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 72%.

5 Ejemplo 4

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de diisopropilamina (1,0 eq.)

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (12,0 g, 80 mmoles) en THF (150 ml). Se añade la diisopropilamina (8,09 g, 80 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (65 ml, 104 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo el 1-bromo-2-etilbutano (17,15 g, 104 mmoles) en THF (51 ml) sobre la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado a 10-15°C durante 30 min. Después de 1 h se calienta la mezcla reaccionante a 23°C y se agita a esta temperatura durante 15 h.

15 A 5°C se añade con precaución y agitando H₂O enfriada con hielo (90 ml). Después se añade el heptano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo acuoso con heptano (100 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con heptano (100 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a ~pH 2 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x150 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 14,35 g de producto en bruto que - según el % de áreas de la CG - contiene un 81,4% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 8,4% del ácido ciclohexanocarboxílico.

20 Se disuelve el producto en bruto en TBME (150 ml) y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (2x80 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME. Se lavan las fases orgánicas con salmuera diluida (120 ml), se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 12,97 g (72%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 93,7% con arreglo a la CG con patrón interno. En este producto solamente se detecta una cantidad muy pequeña del ácido ciclohexanocarboxílico (~0,1%).

Ejemplo 5

30 Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de diisopropilamina con 1-yodo-2-etilbutano como agente alquilante. Se hace reaccionar la sal Na del CHCA (1,20 g, 8,0 mmoles) en presencia de diisopropilamina (0,3 eq.) y THF con BuLi 1,6 M en hexano (1,4 eq + 0,3 eq.) y el agente alquilante (1,3 eq.) de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, excepto que el 1-bromo-2-etilbutano se sustituye por 1-yodo-2-etilbutano como agente alquilante. De la reacción se obtienen 1,35 g de producto en bruto con un contenido del 6% de ácido ciclohexanocarboxílico y un 74,4% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 59%.

Ejemplo 6

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de dicitclohexilamina (0,3 eq.)

40 En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (2,34 g, 15,6 mmoles) en THF (30 ml). Se añade la dicitclohexilamina (849 mg, 4,68 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (13,6 ml, 21,8 mmoles) durante 1,5 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a ~0°C durante 10 min el 1-bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmoles) en THF (10 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis de CG indica la presencia de un 7% de material de partida sin reaccionar.

50 Se añade por goteo y con precaución a 5°C H₂O enfriada con hielo (15 ml) sobre la mezcla reaccionante con agitación. Después se añaden hexano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con hexano (2x60 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a ~pH 2 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x100 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,3 g de producto en bruto con un contenido del 6,9% del ácido ciclohexanocarboxílico y un 87,0% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 60%.

Ejemplo 7

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.) con adición suplementaria de BuLi

60 En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (6,0 g, 40 mmoles) en THF (75 ml). Se añade la DEA (292 mg, 4 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (30 ml, 48 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (8,58 g, 52 mmoles) en THF (26 ml) sobre la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Pasada 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 h. El análisis de CG indica la presencia de un 12% de material de partida sin reaccionar. A la mezcla reaccionante se le agrega una porción

adicional de BuLi 1,6 M en hexano (6,2 ml, 10 mmoles) durante 1 h y se continúa la agitación a t.amb. durante 2 h más.

Se añade con precaución y agitando a 5°C H₂O enfriada con hielo (50 ml). Después se añaden heptano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con heptano. Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con heptano. Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH 1-2 con HCl acuoso y se extraen dos veces con DCM. Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 6,86 g de producto en bruto con un contenido del 93,6% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y del 3,7% del ácido ciclohexanocarboxílico.

Se disuelve el producto en bruto en TBME (60 ml) y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (2x40 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME (60 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera diluida, se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 6,62 g (77%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 99,4% con arreglo a la CG con patrón interno. Por análisis de CG se detecta solamente un 0,2% del ácido ciclohexanocarboxílico (del material de partida).
RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,81 (t, 6H), 1,15-1,65 (m, 15H), 2,05-2,15 (m, 2H), 11,9 (ancha s, 1H).

Ejemplo 8

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.) sin adición suplementaria de BuLi
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (24,0 g, 160 mmoles) en THF (300 ml). Se añade la DEA (1,17 g, 16 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (120 ml, 192 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (34,29 g, 208 mmoles) en THF (102 ml) sobre la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Pasada 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante 19 h a temperatura ambiente. El análisis de CG indica la presencia de un 13% de material de partida sin reaccionar. A diferencia del procedimiento descrito en el ejemplo 7, en este momento no se añade BuLi suplementario.

Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 28,98 g de producto en bruto con un contenido del 85,2% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 13,1% de material de partida.

Se disuelve el producto en bruto en TBME (100 ml) y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (2x120 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME (120 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera diluida (120 ml), se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 25,17 g (73%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 98,2% con arreglo a la CG con patrón interno. Se encuentra un contenido de ácido ciclohexanocarboxílico del 0,3%.

Ejemplo 9

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.) con tert-butilbenceno como co-disolvente
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (6,0 g, 40 mmoles) en una mezcla de THF (60 ml) y tert-butilbenceno (15 ml). Se añade la DEA (292 mg, 4 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (30 ml, 48 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10-15°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (8,58 g, 52 mmoles) en THF (26 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Pasada 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h.

Se añade con precaución y agitando a 5°C H₂O enfriada con hielo (30 ml). Después se añaden heptano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo acuoso con heptano (80 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con heptano (120 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH 1-2 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x150 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 7,1 g de producto en bruto con un contenido del 82,6% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 9% del ácido ciclohexanocarboxílico.

Se disuelve el producto en bruto en TBME (70 ml) y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (2x70 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME (70 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera diluida (80 ml), se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 6,36 g (71%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 95,3% con arreglo a la CG con patrón interno. En este producto se detecta solamente una cantidad muy pequeña de ácido ciclohexanocarboxílico (~0,1%).

Ejemplo 10

Alquilación en presencia de DEA (0,1 eq.) con generación "in situ" de la sal Na del CHCA

- 5 En atmósfera de argón se añade por goteo a 0°C durante 30 min el ácido ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 15,6 mmoles) en THF (15 ml) sobre una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% en aceite (811 mg, 20,3 mmoles). Después de otros 10 min a 0°C se agita la suspensión a t.amb. durante 40 min.

- 10 Se añade la DEA (114 mg, 1,56 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (11,7 ml, 18,7 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1 h. Se añade por goteo a 0°C durante 10 min el 1-bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmoles) en THF (10 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Pasada 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis de CG indica la presencia de un 11% de material de partida sin reaccionar. Se agrega una porción adicional de BuLi 1,6 M en hexano (1,95 ml, 3,12 mmoles) a la mezcla reaccionante durante 1 h y se continúa la agitación a t.amb. durante 1 h.

- 20 Se añade por goteo con precaución y agitando a 5°C H₂O enfriada con hielo (15 ml) a la mezcla reaccionante. Después se añaden heptano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con heptano (2x60 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH <3 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x100 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,75 g de producto en bruto con un contenido del 3,7% de ácido ciclohexanocarboxílico y un 87,6% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 73%.

- 25 Ejemplo 11

Preparación de la sal de litio del ácido ciclohexanocarboxílico

- 30 Con agitación se añade por goteo a 5-10°C durante 30 min una solución del ácido ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 78 mmoles) en MeOH (30 ml) a metóxido de litio 1 M en MeOH (78 ml, 78 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y después de 4 h a temperatura ambiente se añade lentamente heptano (75 ml). Se elimina la mayor parte del MeOH en un evaporador rotatorio. Se añade heptano (100 ml) a la suspensión viscosa blanca, que se agita a 0°C durante 2 h. Se filtra la suspensión, se lava la torta del filtro con heptano y se seca con vacío (<1 mbar), obteniéndose 10,5 g (100%) de la sal de litio del ácido ciclohexanocarboxílico. Análisis elemental calc. para el C₇H₁₁LiO₂ C, 62,70; H, 8,27; hallado: C, 62,03; H, 8,11; H₂O, 0,67.

Ejemplo 12

Alquilación de la sal Li del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.)

- 40 En atmósfera de argón se suspende la sal de litio del ácido ciclohexanocarboxílico (6,0 g, 44,7 mmoles, obtención: véase el ejemplo 11) en THF (75 ml). Se añade la DEA (327 mg, 4,47 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (33,6 ml, 53,7 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10-15°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (9,6 g, 58,2 mmoles) en THF (26 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 18 h.

- 50 Se añade por goteo con precaución y agitando a 5°C H₂O enfriada con hielo (30 ml) a la mezcla reaccionante. Después se añaden hexano y H₂O y se concentra la mezcla con vacío hasta que se haya eliminado la mayor parte del THF. Se extrae el residuo con hexano (80 + 120 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH ~2 con HCl acuoso y se extraen con DCM (2x150 ml). Se lavan las fases de diclorometano con salmuera diluida, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 6,75 g de producto en bruto con un contenido del 27,7% del ácido ciclohexanocarboxílico y un 68,3% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 49%.

- 55 Ejemplo 13

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.)

- 60 En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 20-25°C durante 4 h el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se enfría la mezcla reaccionante a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 35°C en 30 min y se agita a 33-37°C durante 19 h. El análisis de CG indica la presencia de un 10,8% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

- 65

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 10-20 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/400-100 mbar. Se lava dos veces la solución acuosa básica resultante con hexanos (240 y 120 ml) y se acidifica por adición a 0-15°C de HCl del 37% (35 ml). Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml) y se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml).

Se extrae la solución toluénica del producto en bruto 3 veces con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (ajustada a pH = 9 por adición de NaOH del 28%) (150 ml cada vez) y una vez con HCl 0,5N (50 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 51,8 g (rendimiento = 78,8%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 96,9% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,7% y de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,1%.

Ejemplo 14

Alquilación de sal Na del CHCA del modo descrito en el ejemplo 13 pero con un tiempo de actuación de la solución del dianión (90 min) y con una temperatura de 20-25°C

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 20-25°C durante 4 h el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 10-12°C durante 60 min más, se calienta a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 16,5 h. El análisis de CG indica la presencia de un 7,7% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 10-20 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante dos veces con hexanos (240 y 120 ml) y se acidifica por adición a 0-15°C de HCl del 37% (33 ml). Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml) y se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml).

Se extrae la solución toluénica del producto en bruto (89,0% de área del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 9,5 % de área del ácido ciclohexanocarboxílico) 3 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (ajustada a pH = 9 por adición de NaOH del 28%) y una vez con HCl 0,5N (50 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 50,2 g (rendimiento = 76,0 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 94,5% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,4% y de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,1%.

Ejemplo 15

Alquilación de la sal Na del CHCA del modo descrito en el ejemplo 14 pero con un tiempo reducido para la dosificación del BuLi (1,5 h) y con 1,3 eq. de 1-bromo-2-etilbutano. La solución acuosa básica se extrae solamente una vez con hexanos. Purificación por extracción con bicarbonato sódico del 7 %

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 20-25°C durante 90 min el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (65,0 g, 390 mmoles). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 20 h. El análisis de CG indica la presencia de un 9,3% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 5 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante con hexanos (240 ml) y se acidifica por adición de HCl del 37% (38 ml) a 10-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml) y se concentra con vacío.

Se disuelve el residuo en tolueno (220 ml) y se extrae la solución del producto en bruto 3 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % y una vez con HCl 0,29N (140 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 42,0 g (rendimiento = 61,70 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 92,3% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 4,5% y de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,1%.

Ejemplo 16

Alquilación de la sal Na del CHCA del modo descrito en el ejemplo 15, pero con 0,2 eq. de dietilamina y un período de dosificación de BuLi de 3 h. Purificación por extracción con bicarbonato sódico del 7 %

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (4,4 g, 60 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles) a 20-25°C durante 3 h. Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (65,0 g, 390 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 8-12°C durante 1 h, se calienta a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 19 h. El análisis de CG indica la presencia de un 13,7% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 5 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/ 400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante con hexanos (240 ml) y se acidifica por adición de HCl del 37% (38 ml) a 10-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml) y se concentran con vacío.

Se disuelve el residuo en tolueno (220 ml) y se extrae la solución del producto en bruto 2 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % y una vez con NaCl del 5% (55 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 45,2 g (rendimiento = 65,6 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 88,5% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 5,3% y de ácido ciclohexanocarboxílico del 4,3%.

20 Ejemplo 17

Alquilación de la sal Na del CHCA con 0,1 eq. de dietilamina, 1,1 eq. de BuLi, 1,2 eq. de 1-bromo-2-etilbutano y un tiempo de dosificación del BuLi de 3 h. Extracción de la fase acuosa básica con TBME. Purificación por extracción con bicarbonato sódico del 7 % o con fosfato sódico del 7% (ajustada a pH = 8,5 con ácido fosfórico)

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 20-25°C durante 3 h el BuLi 1,6 M en hexano (206 ml, 330 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 8-12°C durante 1 h, se calienta a 20-25°C en 30 min y se agita a 20-25°C durante 19 h. El análisis de CG indica la presencia de un 18,4% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 5 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/ 400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante con TBME (240 ml), formándose un sistema de 3 capas. Se acidifican las 2 capas inferiores por adición de HCl del 37% (38 ml) a 10-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml) y se concentra con vacío. Se divide el residuo (50,4 g), que contiene un 66,4% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 27,3 % de ácido ciclohexanocarboxílico, en 2 partes iguales.

Se disuelven 25,2 g del residuo en bruto en tolueno (110 ml). Después se extrae la solución toluénica 3 veces (75 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % y una vez con H₂O (50 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 17,5 g (rendimiento = 52,0 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 93,9% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,8% y de ácido ciclohexanocarboxílico del 0,33%.

Se disuelve la segunda parte del residuo en bruto (25,2 g) en 110 ml de tolueno. Después se extrae la solución toluénica dos veces (75 ml cada vez) con una solución acuosa de fosfato sódico al 7% (ajustada a pH = 8,5 con H₃PO₄). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 20,0 g (rendimiento = 52,8 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 83,5% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,0% y de ácido ciclohexanocarboxílico del 10,6%.

Ejemplo 18

Alquilación de la sal Na del CHCA con 0,1 eq. de dietilamina, 1,2 eq. de BuLi, 1,2 eq. de 1-bromo-2-etilbutano y un período de dosificación del BuLi de 3,5 h. La adición del BuLi se realiza a 35°C.

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 35°C durante 3,5 h el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 35°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 8-12°C durante 1 h, se calienta a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 19 h. El análisis de CG indica la presencia de un 12,7% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 5 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/ 400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica

restante con hexanos (240 ml y 120 ml) y se acidifica por adición de HCl 37% (38 ml) a 10-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml).

Se extrae la solución toluénica del producto en bruto (83,7% de área del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 15,2 % de área del ácido ciclohexanocarboxílico) 3 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (ajustado a pH = 9 por adición de NaOH del 28%) y una vez con HCl 1N (100 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 46,5 g (rendimiento = 69,6 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 95,3% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,9% y de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,10%.

Ejemplo 19

Alquilación de la sal Na del CHCA con 0,1 eq. de dietilamina, 1,2 eq. de BuLi, 1,2 eq. de 1-bromo-2-etilbutano y un tiempo de dosificación del BuLi de 3 h. La adición del BuLi se realiza a 30°C y 3 h de agitación de la solución del dianión.

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 30°C durante 3 h el BuLi 1,6 M en hexano (225 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 30°C durante 3 h más, se enfría a 10°C y se le añade a 8-12°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 8-12°C durante 1 h, se calienta a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 17 h. El análisis de CG indica la presencia de un 17,4% del área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 5 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/ 400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante con hexanos (240 ml y 120 ml) y se acidifica por adición de HCl 37% (38 ml) a 10-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml).

Se extrae la solución toluénica del producto en bruto (77,8% de área del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 21,5 % de área del ácido ciclohexanocarboxílico) 3 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (ajustada a pH = 9 por adición de NaOH del 28 %) y una vez con HCl 1N (50 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 41,4 g (rendimiento = 62,3 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 95,8% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 3,0% y de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,10%.

Ejemplo 20

Alquilación de la sal Na del CHCA del modo descrito en el ejemplo 14 pero con un tiempo de dosificación del BuLi de 3 h y utilizando BuLi 2,5M

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (45,0 g, 300 mmoles) en THF (420 ml). Se añade la DEA (2,2 g, 30 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade a 20-25°C durante 3 h el BuLi 2,5 M en hexano (144 ml, 360 mmoles). Una vez finalizada la adición del BuLi se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 90 min más, se enfría a 10°C y se le añade el 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmoles) a 8-12°C durante 30 min. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 10-12°C durante 60 min más, se calienta a 20-25°C durante 30 min y se agita a 20-25°C durante 18,5 h. El análisis de CG indica la presencia de un 19,9% de área de material de partida sin reaccionar (ácido ciclohexanocarboxílico).

Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añade a 0-15°C durante 10-20 min H₂O (400 ml). Se eliminan los componentes volátiles (THF, hexanos, etc.) por destilación a 45°C/400-100 mbar. Se lava la solución acuosa básica restante dos veces con hexanos (240 y 120 ml) y se acidifica por adición de HCl 37% (38 ml) a 0-15°C. Se extrae la solución acuosa ácida con tolueno (240 ml) y se lava la fase orgánica con H₂O (240 ml).

Se extrae la solución toluénica del producto en bruto (un 73,7% de área del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 25,7 % de área del ácido ciclohexanocarboxílico) 3 veces (150 ml cada vez) con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (ajustada a pH = 9 por adición de NaOH del 28 %) y una vez con HCl 0,5N (50 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 35,4 g (rendimiento = 54,6 %) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 98,4% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de tolueno del 1,7% y de ácido ciclohexanocarboxílico del 0,11%.

Ejemplo 21

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de DEA (0,1 eq.) con tolueno-4-sulfonato de 2-etil-butilo como agente alquilante

En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (3,0 g, 20 mmoles) en THF (37,5 ml). Se añade la DEA (146 mg, 2 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (15 ml, 24 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el tolueno-4-sulfonato de 2-etil-butilo (6,66 g, 26 mmoles) en THF (13 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h.

Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 3,2 g de producto en bruto con un contenido del 57% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y un 29,5% del material de partida.

Se disuelve el producto en bruto en TBME (30 ml) y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7 % (2 x 30 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME (40 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera diluida (50 ml), se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se repite este procedimiento de extracción, obteniéndose 1,79 g (37%) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico con un contenido del 87,7% con arreglo a la CG con patrón interno. Se halla un contenido de ácido ciclohexanocarboxílico de <0,1%.

Ejemplo 22

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de morfolina como amina secundaria
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (3,0 g, 20 mmoles) en THF (37,5 ml). Se añade la morfolina (174 mg, 2 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (15 ml, 24 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmoles) en THF (13 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h.

Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 4,16 g de producto en bruto con un contenido del 20,5% del ácido ciclohexanocarboxílico y un 74,5% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 73%.

Ejemplo 23

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de pirrolidina como amina secundaria
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (3,0 g, 20 mmoles) en THF (37,5 ml). Se añade la pirrolidina (142 mg, 2 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (15 ml, 24 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmoles) en THF (13 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h.

Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 3,92 g de producto en bruto con un contenido del 30% de ácido ciclohexanocarboxílico y un 65,1% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 60%.

Ejemplo 24

Alquilación de la sal Na del CHCA en presencia de 4-metilpiperidina como amina secundaria
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (3,0 g, 20 mmoles) en THF (37,5 ml). Se añade la 4-metilpiperidina (198 mg, 2 mmoles) a la mezcla agitada y después se añade el BuLi 1,6 M en hexano (15 ml, 24 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del BuLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmoles) en THF (13 ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia de color anaranjado. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h.

Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 3,73 g de producto en bruto con un contenido del 28,8% de ácido ciclohexanocarboxílico y un 69,6% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 61%.

Ejemplo 25

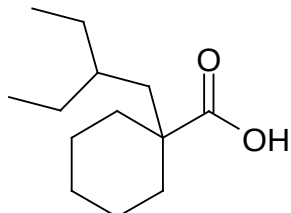
Alquilación de la sal Na del CHCA empleando como reactivo el fenil-litio
En atmósfera de argón se suspende la sal Na del CHCA (3,0 g, 20 mmoles) en THF (37 ml). Se añade la DEA (146 mg, 2 mmoles) a la mezcla agitada, después se añade el PhLi 1,9 M en hexano (12,6 ml, 24 mmoles) durante 3 h empleando una bomba con jeringuilla. Una vez finalizada la adición del PhLi se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 h. Se añade por goteo a 10°C durante 30 min el 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmoles) en THF (13

ml) a la mezcla reaccionante ligeramente turbia. Después de 1 h se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h.

- 5 Se purifica la mezcla reaccionante de manera similar a la descrita en el ejemplo 7, obteniéndose 3,59 g de producto en bruto con un contenido del 36,4% de ácido ciclohexanocarboxílico y del 60,7% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, equivalentes a un rendimiento del 51%.

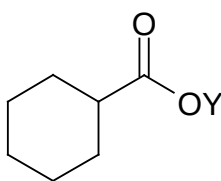
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (I):



(I)

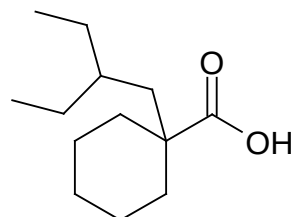
que consiste en hacer reaccionar el derivado ácido ciclohexanocarboxílico derivado de la fórmula (II):



(II)

en la que Y es un metal alcalino, con un agente alquilante, en presencia de una amina secundaria y (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio.

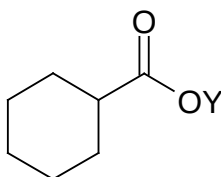
2. Un proceso con arreglo a la reivindicación 1 para la obtención del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (I):



(I)

que consta de los pasos siguientes:

a) alquilar un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II):

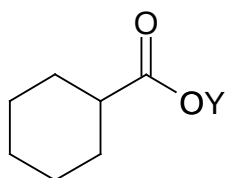


(II)

en la que Y es un metal alcalino, con un agente alquilante, en presencia de una amina secundaria y (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio, y

b) purificar el compuesto de la fórmula (I) por extracción en presencia de una solución acuosa de un pH comprendido entre 7,5 y 11.

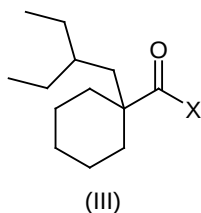
3. Un proceso con arreglo a una de reivindicaciones 1 ó 2, que consiste además en la obtención de una sal sódica del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II):



(II)

en la que Y es un metal alcalino, por reacción de ácido ciclohexanocarboxílico con un compuesto de metal alcalino básico.

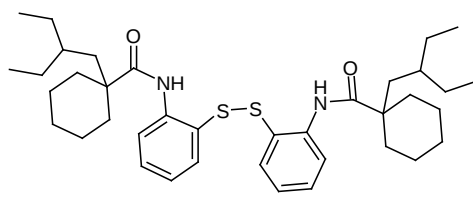
4. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que se añade en primer lugar el (alquil C₁-C₆)-litio, (cicloalquil C₃-C₆)-litio o fenil-litio a la sal alcalina del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II) en presencia de una amina secundaria y después se realiza la adición de un agente alquilante.
5. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, que consiste además en agregar un (alquil C₁-C₆)-litio adicional después de la alquilación y antes de la extracción.
6. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que se emplea una cantidad catalíticamente suficiente de una amina secundaria.
7. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que la amina secundaria es la dietilamina.
8. Un proceso con arreglo a la reivindicación 3, en el que el compuesto de metal alcalino básico es el metóxido sódico.
9. Un proceso con arreglo a la reivindicación 3, dicho proceso se lleva a cabo en una reacción en un solo reactor y el metal alcalino básico que se emplea es el hidruro sódico.
10. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que el metal alcalino es el sodio, en el compuesto de la fórmula (II).
11. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que se emplean de 0,1 a 0,3 equivalente de amina secundaria con respecto al compuesto de la fórmula (II).
12. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que el agente alquilante es el 1-bromo-2-etilbutano.
13. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que el (alquil C₁-C₆)-litio es el butil-litio.
14. Un proceso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 que consta adicionalmente del paso de la halogenación del compuesto de la fórmula (I) ya definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula (III), en la que X es I, Br, Cl o F:



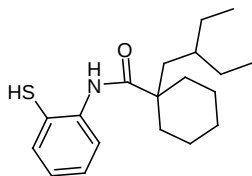
15. El proceso con arreglo a la reivindicación 14 que consta adicionalmente del paso de la acilación de un compuesto de la fórmula IV'



con el compuesto de la fórmula III para obtener un compuesto de la fórmula IV



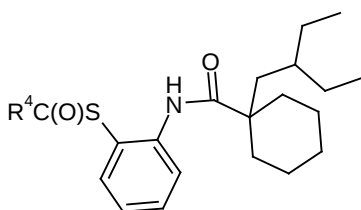
16. El proceso con arreglo a la reivindicación 15 que consta adicionalmente del paso de la reducción del compuesto de la fórmula IV para obtener un compuesto de la fórmula V



(V).

5

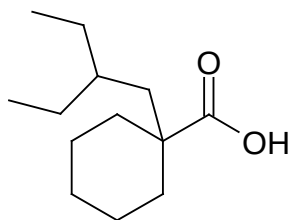
17. El proceso con arreglo a la reivindicación 16 que consta adicionalmente del paso de la acilación del compuesto de la fórmula V con $R^4C(O)X'$, en el que X' es I, Br, Cl o F y R^4 es alquilo C_1-C_8 , para obtener un compuesto de la fórmula VI



(VI).

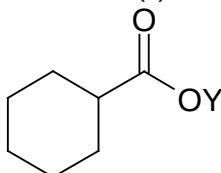
10

18. Un proceso para la obtención del 2-metilpropanoato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenil] que consiste en la formación de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

por reacción del ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (II):



(II)

15

en la que Y es un metal alcalino, con un agente alquilante, en presencia de una amina secundaria y (alquil C_1-C_6)-litio, (cicloalquil C_3-C_6)-litio o fenil-litio.