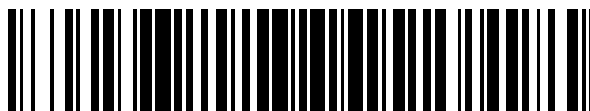


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 900**

51 Int. Cl.:

C07C 51/06 (2006.01)
C07C 51/08 (2006.01)
C07C 53/134 (2006.01)
C07C 323/40 (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01)
C07C 319/06 (2006.01)
C07C 319/22 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2009 E 09727723 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2274264**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexanocarboxílico mediante el correspondiente derivado ciclohexanocarboxamida**

30 Prioridad:

04.04.2008 EP 08154077
22.01.2009 EP 09151070

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HOFFMANN, URSULA;
JANSEN, MICHAEL;
REENTS, REINHARD y
STAHR, HELMUT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 460 900 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).

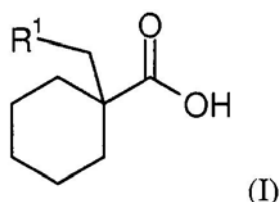
DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexanocarboxílico mediante el correspondiente derivado ciclohexanocarboxamida

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico que resulta útil como intermediario en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

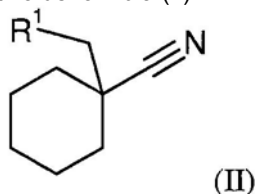
10 La patente US nº 3.320.305 da a conocer un método para preparar ácidos carboxílicos a partir de nitrilos. La patente US nº 4.283.420 da a conocer compuestos ciclohexilo farmacéuticamente activos y la preparación de los mismos. La patente US nº 4.515.960 da a conocer espiro-2-aza-alcano-3-carbonitrilos, y la preparación y utilización de los mismos.

15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

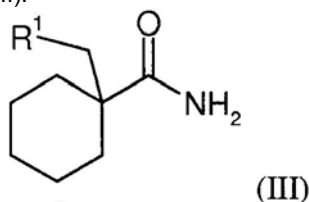


en la que R¹ es pent-3-ilo, que comprende:

a) hidrolizar un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II):



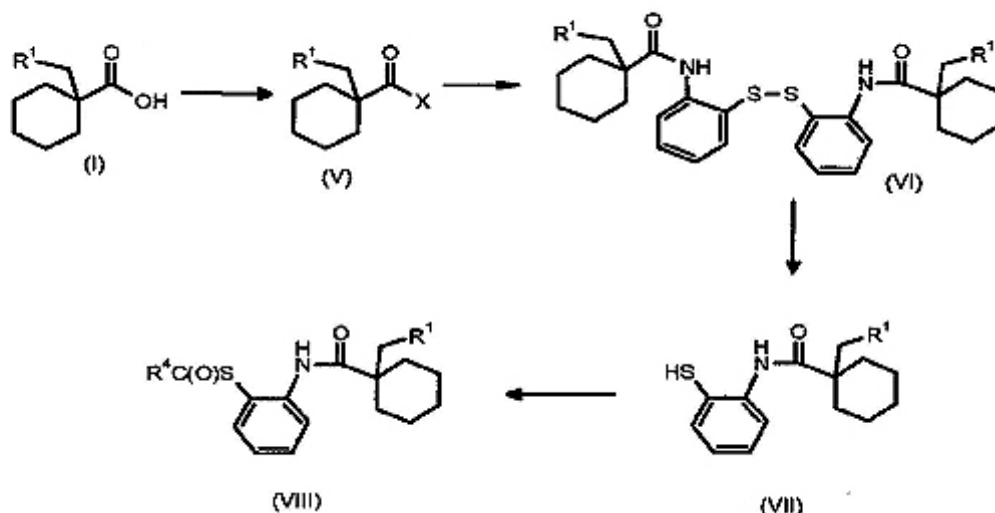
20 con H₂O en presencia de un ácido fuerte o con una base acuosa con el fin de obtener un derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (III):



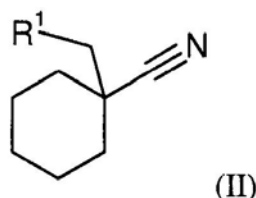
25 b) hacer reaccionar dicho derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico con un agente nitrosilante con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede utilizarse como intermediario en la síntesis de compuestos farmacéuticos valiosos. Por ejemplo, puede utilizarse el ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico en la síntesis de los indicados en la patente EP nº 1.020.439.

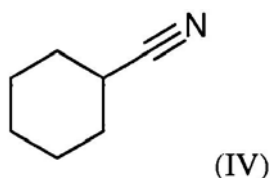
30 De acuerdo con lo anterior, en otra realización la presente invención proporciona un procedimiento que comprende las etapas sintéticas representadas en el Esquema 1 siguiente:

Esquema 1:

5 en la que X es I, Br, Cl o F; R¹ es tal como se ha definido anteriormente y R⁴ es alquilo-(C₁-C₅). En particular, el procedimiento comprende hacer reaccionar el derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (I) con un agente halogenante, tal como PX₃, PX₅, SOX₂ o NCX, con el fin de obtener el haluro de acilo de fórmula (V). La etapa de halogenación preferentemente se lleva a cabo en presencia de trialkilamina-(C₁-C₅). Además, el procedimiento comprende hacer reaccionar el haluro de acilo con bis(2-aminofenil)disulfuro para acilar los grupos amino del bis(2-aminofenil)disulfuro, reducir el producto disulfuro amino-acilado con un agente reductor, tal como trifenilfosfina, borohidruro de cinc o sodio, rindiendo el producto tiol, y acilar el grupo tiol en el producto tiol con R⁴C(O)X', en el que X' es I, Br, Cl o F. Las etapas adicionales pueden llevarse a cabo, por ejemplo, siguiendo los procedimientos descritos en Shinkai *et al.*, J. Med. Chem. 43:3566-3572, 2000, o en el documento n° WO 2007/051714. Preferentemente, el agente halogenante se selecciona de entre tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y fluoruro cianúrico, cloruro de oxalilo, Cl-trimetilpropenilamina, más preferentemente cloruro de tionilo. El haluro de acilo de fórmula (III), en la que X es Cl resulta más preferente. En la etapa de acilación de tiol, preferentemente el agente acilante es R⁴C(O)X', en la que X' es Cl. Más preferentemente, R⁴ es isopropilo. En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II):



20 en la que R¹ es pent-3-ilo, que comprende hacer reaccionar ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (IV):

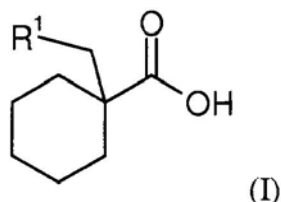


25 con un agente alquilante, tal como 1-halo-CH₂R¹, preferentemente 1-halo-2-etilbutano, o un éster de sulfonato de R¹CH₂-OH, preferentemente de 2-etil-1-butanol, en presencia de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio.

30 Preferentemente, alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio con una amina secundaria se añade al ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (IV), seguido de la adición de un agente alquilante.

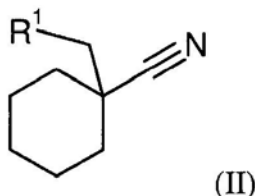
Preferentemente, después de la reacción de acoplamiento anteriormente indicada se lleva a cabo una desactivación con ácido mineral, tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fórmico o ácido sulfúrico, más preferentemente ácido clorhídrico.

- 5 En todavía otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

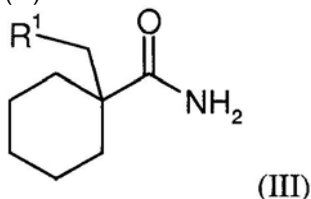


- 10 en la que R¹ es pent-3-ilo, que comprende:

- a) hidrolizar un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II):



- 15 con H₂O en presencia de un ácido fuerte o con una base acuosa con el fin de obtener un derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (III):



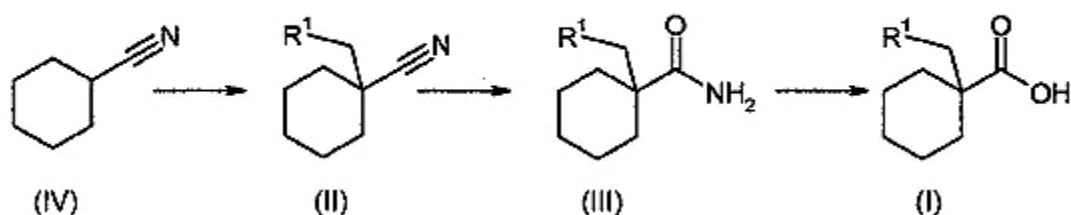
- 20 b) hacer reaccionar dicho derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico (III) con un agente nitrosilante, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I), c) extraer en solución el compuesto de fórmula (I), preferentemente a partir de un solvente orgánico mediante el ajuste de la solución a pH básico, preferentemente a un pH de entre 9 y 14, más preferentemente a un pH de entre 11 y 13,5, todavía más preferentemente a un pH de entre 12,5 y 13, mediante la adición de una solución acuosa básica, separando después las fases, descartando la fase orgánica, añadiendo nueva fase orgánica, ajustando la fase acuosa a un pH de entre 1 y 10, preferentemente a un pH de entre 3 y 8, más preferentemente a un pH de entre 6 y 7, mediante la acidificación de la solución, preferentemente mediante la adición de un ácido mineral, tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fórmico o ácido sulfúrico, más preferentemente ácido clorhídrico, y de esta manera extraer el compuesto de fórmula (I) en la fase orgánica.

- 30 Preferentemente, tras la hidrólisis del compuesto (II), etapas a) y b), la mezcla bifásica se separa, la solución en agua se reextrae con un solvente orgánico y se añade H₂O a las fases orgánicas agrupadas de la mezcla de reacción. A continuación, el pH de la solución bifásica se ajusta a un valor de entre 10 y 14, preferentemente a un pH de entre 11 y 13,5 mediante la adición de una solución acuosa básica tal como se define en la presente memoria, preferentemente durante un periodo de 10 min. Se descarta la fase orgánica y se añade una solución saturada de NaCl y un solvente orgánico, tal como se define en la presente memoria, más preferentemente tolueno, a la fase de agua, más preferentemente la fase orgánica se descarta y se añade agua y un solvente orgánico a la fase de agua. A continuación, se ajusta el pH de la mezcla a un valor de entre 6 y 7 mediante la adición de un ácido mineral tal como se ha definido anteriormente. Se descarta la fase de agua y se concentra la capa orgánica.

- 40 En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), que comprende la preparación de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II) seguido de las etapas de hidrólisis tal como se ha indicado anteriormente y según el Esquema 2, en el que R¹ es tal como se ha definido anteriormente.

45

Esquema 2:



A menos que se indique lo contrario, los términos y expresiones utilizados en la presente solicitud y reivindicaciones presentan las definiciones proporcionadas a continuación. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro o bromo.

La expresión "metal alcalino" o "alcali" se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio y cesio. Preferentemente el metal alcalino es litio o sodio. De entre ellos resulta más preferentemente el sodio.

La expresión alquilo-(C_1-C_8) se refiere a una cadena hidrocarburo ramificada o lineal con uno a ocho átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptil-alquilo-(C_1-C_6) resulta preferente.

La expresión "cicloalquil-(C_3-C_6)" se refiere a un único anillo carbocíclico saturado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alquil-(C_1-C_6)-litio" se entiende que es un alquilo-(C_1-C_6) tal como se ha definido anteriormente, sustituido con un átomo de litio, tal como butil-litio, hexil-litio o sec-butil-litio.

La expresión "amina secundaria" se refiere a una amina de fórmula HNR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre alquilo-(C_1-C_6) o cicloalquil-(C_3-C_6), o R^2 y R^3 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, proporcionan un heterocicloalcano-(C_4-C_8) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre O o N. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina y metilpropilamina. Preferentemente, la amina secundaria se selecciona de entre dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina y morfolina. La amina secundaria más preferente es dietilamina o diisopropilamina, más preferentemente dietilamina.

La expresión "heterocicloalcano-(C_4-C_8)" se refiere a un compuesto cíclico no aromático saturado con 4 a 8 átomos anulares en el que uno o dos átomos anulares son heteroátomos seleccionados de entre N o O, y el heterocicloalcano puede sustituirse opcionalmente con uno o más alquilos-(C_1-C_3), preferentemente un alquilo-(C_1-C_3).

La expresión "agente nitrosilante" comprende ácido nitrosilsulfúrico o nitrito sódico o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, el agente nitrosilante es ácido nitrosilsulfúrico.

La expresión "éster de sulfonato de R^1CH_2-OH " se refiere a un fenilsulfonato sustituido o no sustituido, a un naftalén-sulfonato no sustituido o a un derivado éster de alquilsulfonato-(C_1-C_6) de R^1CH_2-OH en el que el fenilo sustituido y la cadena alquilo-(C_1-C_6) y R^1 son tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-etil-butil-éster de ácido bencenosulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido 1-naftalensulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido 2-naftalensulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido toluén-4-sulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido 4-nitro-bencenosulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido etanosulfónico, 2-etil-butil-éster de ácido metanosulfónico y 2-etil-butil-éster de ácido butanosulfónico.

La expresión "ácido fuerte" se refiere a un ácido que se disocia por completo en una solución acuosa con un $pH \leq 2$. Entre los ácidos fuertes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos: ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido hidrohlogénico (es decir, HX , en el que X es I, Br, Cl o F), ácido nítrico (HNO_3), ácido fosfórico (H_3PO_4) y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el ácido fuerte es H_2SO_4 o ácido hidrohlogénico, en el que X es Br o Cl. Más preferentemente, el ácido fuerte es H_2SO_4 . Preferentemente, la concentración de H_2SO_4 en agua se encuentra comprendida en el intervalo de entre 75% y 90%, más preferentemente de entre 78% y 83%, más preferentemente es de 82,5%. La expresión "base acuosa" se refiere a una solución que comprende una base y agua. Numerosas bases que se disuelven fácilmente en agua son conocidas de la técnica, tales como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$, preferentemente NaOH o KOH. Más preferentemente, la base acuosa presenta un pH de entre 12 y 14.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el solvente orgánico al que se hace referencia en la presente memoria comprende un solvente de tipo éter (por ejemplo tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter t-butilmetílico o éter dibutílico), un solvente hidrocarburo alifático (por ejemplo hexano, heptano o pentano), un solvente hidrocarburo alicíclico saturado (por ejemplo ciclohexano o ciclopentano) o solvente aromático (por ejemplo tolueno o t-butil-benceno). Un solvente orgánico no prótico es el solvente preferente durante la alquilación, tal como tetrahidrofurano, solo o en combinación con otro solvente no prótico, por ejemplo de entre el grupo de los solventes apolares hexano, heptano y t-butil-benceno. Más preferentemente, el solvente no prótico es tetrahidrofurano.
- 10 El agente de litio preferente es alquil-(C₁-C₆)-litio y resulta más preferente butil-litio.
- El agente alquilante preferente es 1-halo-2-etilbutano, más preferentemente 1-bromo-2-etilbutano.
- 15 La alquilación se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte, es decir, bajo argón o nitrógeno.
- En una realización adicional, la presente invención proporciona procedimientos tales como los indicados anteriormente, en los que se genera *in situ* agente nitrosilante, por ejemplo la mezcla de H₂SO₄ y ácido nitroso (NHO₂).
- 20 Preferentemente, el agente hidrolizante del derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II) es un ácido fuerte. El ácido fuerte más preferente para la etapa a) es H₂SO₄. La etapa de hidrólisis se lleva a cabo mediante la dosificación del compuesto de fórmula (II) en H₂SO₄ a una temperatura de entre 80°C y 120°C, o tanto el compuesto de fórmula (II) como H₂SO₄ se calientan en forma de una mezcla hasta una temperatura de entre 80°C y 120°C. Más preferentemente, la temperatura en ambos modos de adición es de entre 95°C y 110°C, más preferentemente de entre 105°C y 110°C. Preferentemente se utilizan 1,5 a 4 equivalentes de H₂SO₄ con respecto al compuesto de fórmula (II). Más preferentemente se utilizan 1,9 a 3,6 equivalentes. Más preferentemente se utilizan 2 equivalentes.
- 25 La hidrólisis se lleva a cabo con exceso de H₂O, preferentemente 5 a 25 eq. de H₂O con respecto al compuesto de fórmula (II), más preferentemente 10 a 20 eq. Más preferentemente se utilizan 14 a 16 eq. de H₂O con respecto al compuesto de fórmula (II). Para la hidrólisis de la amida de fórmula (III), preferentemente se utilizan 1,1 a 1,4 equivalentes de ácido nitrosilsulfúrico, más preferentemente 1,2 a 1,4 equivalentes. Se añade en primer lugar ácido nitrosilsulfúrico, seguido de H₂O, o bien se añade en primer lugar H₂O, seguido de la adición de ácido nitrosilsulfúrico. Resulta preferente el segundo modo de adición. Preferentemente, la temperatura de dosificación es de entre 20°C y 65°C, más preferentemente de entre 60°C y 65°C.
- 30 Según la presente invención, la "solución acuosa básica" para la etapa de extracción (c) preferentemente se selecciona de entre bases inorgánicas o bases orgánicas, una mezcla de las mismas, o de soluciones tamponadoras comúnmente conocidas de pH adecuado. La base inorgánica preferente es una base álcali, tal como álcali-carbonato, álcali-bicarbonato, álcali-borato, álcali-fosfato y álcali-hidróxido. Una "solución acuosa básica" más preferente se selecciona de entre solución de bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, borato sódico, hidróxido sódico o una mezcla de los mismos. La "solución acuosa básica" más preferente es una solución de bicarbonato sódico, hidróxido sódico o una mezcla de los mismos. En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenil]2-metilpropanoato que comprende la formación de un compuesto de fórmula (II) obtenido mediante cualquiera de los procedimientos y condiciones indicados anteriormente. Los métodos de la presente invención pueden llevarse a cabo en forma de procedimientos semicontinuos o continuos, más preferentemente en forma de procedimientos continuos. En particular, el procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II) puede llevarse a cabo en forma de un procedimiento semicontinuo o continuo.
- 35 En el caso de un modo continuo del procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), se añaden en continuo una solución (S¹) de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio (más preferentemente diisopropilamida de litio) y una solución (S²) de un ciclohexanocarbonitrilo, a un recipiente de reacción preferentemente bajo agitación. A continuación, la mezcla procedente de la desprotonación y una solución (S³) de un agente alquilante (más preferentemente 2-etilbutilbromuro) se añadieron en continuo a un segundo recipiente de reacción, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción seguidamente se trata con HCl, la fase orgánica recolectada se lava con agua y se concentra bajo presión reducida, rindiendo derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II). En el procedimiento en continuo, los recipientes de reacción preferentes son microrreactores que consisten de mezclas de mezcla y de reacción.
- 40 En el caso de un modo continuo del procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), se añaden en continuo una solución (S¹) de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio (más preferentemente diisopropilamida de litio) y una solución (S²) de un ciclohexanocarbonitrilo, a un recipiente de reacción preferentemente bajo agitación. A continuación, la mezcla procedente de la desprotonación y una solución (S³) de un agente alquilante (más preferentemente 2-etilbutilbromuro) se añadieron en continuo a un segundo recipiente de reacción, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción seguidamente se trata con HCl, la fase orgánica recolectada se lava con agua y se concentra bajo presión reducida, rindiendo derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II). En el procedimiento en continuo, los recipientes de reacción preferentes son microrreactores que consisten de mezclas de mezcla y de reacción.
- 45 En el caso de un modo continuo del procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), se añaden en continuo una solución (S¹) de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio (más preferentemente diisopropilamida de litio) y una solución (S²) de un ciclohexanocarbonitrilo, a un recipiente de reacción preferentemente bajo agitación. A continuación, la mezcla procedente de la desprotonación y una solución (S³) de un agente alquilante (más preferentemente 2-etilbutilbromuro) se añadieron en continuo a un segundo recipiente de reacción, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción seguidamente se trata con HCl, la fase orgánica recolectada se lava con agua y se concentra bajo presión reducida, rindiendo derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II). En el procedimiento en continuo, los recipientes de reacción preferentes son microrreactores que consisten de mezclas de mezcla y de reacción.
- 50 En el caso de un modo continuo del procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), se añaden en continuo una solución (S¹) de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio (más preferentemente diisopropilamida de litio) y una solución (S²) de un ciclohexanocarbonitrilo, a un recipiente de reacción preferentemente bajo agitación. A continuación, la mezcla procedente de la desprotonación y una solución (S³) de un agente alquilante (más preferentemente 2-etilbutilbromuro) se añadieron en continuo a un segundo recipiente de reacción, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción seguidamente se trata con HCl, la fase orgánica recolectada se lava con agua y se concentra bajo presión reducida, rindiendo derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II). En el procedimiento en continuo, los recipientes de reacción preferentes son microrreactores que consisten de mezclas de mezcla y de reacción.
- 55 En el caso de un modo continuo del procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), se añaden en continuo una solución (S¹) de una amina secundaria y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio (más preferentemente diisopropilamida de litio) y una solución (S²) de un ciclohexanocarbonitrilo, a un recipiente de reacción preferentemente bajo agitación. A continuación, la mezcla procedente de la desprotonación y una solución (S³) de un agente alquilante (más preferentemente 2-etilbutilbromuro) se añadieron en continuo a un segundo recipiente de reacción, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción seguidamente se trata con HCl, la fase orgánica recolectada se lava con agua y se concentra bajo presión reducida, rindiendo derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II). En el procedimiento en continuo, los recipientes de reacción preferentes son microrreactores que consisten de mezclas de mezcla y de reacción.
- 60 Preferentemente, las velocidades de adición de solución (S¹) y solución (S²) son de entre 1,2 y 2,1 mmoles/min (más preferentemente 1,64 mmoles/min) y de entre 0,8 y 1,7 mmoles/min (más preferentemente 1,17 mmoles/min), respectivamente. Preferentemente, el tiempo de contacto de solución (S¹) y (S²) es inferior a 60 segundos (más preferentemente es inferior a 30 s, más preferentemente de 11 s). Preferentemente, la velocidad de adición de

solución S^3 es de 1,29 mmoles/min (intervalo de 0,9 a 1,7 mmoles/min) y preferentemente el tiempo de contacto es inferior a 20 min., más preferentemente es de 6 min.

5 Los materiales de partida y reactivos, las rutas sintéticas de los cuales no se dan a conocer explícitamente en la presente memoria, se encuentran generalmente disponibles de proveedores comerciales o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. Los ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar adicionalmente la invención reivindicada.

10 Se utilizan las abreviaturas y definiciones siguientes: br (ancho); BuLi (butil-litio); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); eq. (equivalente); g (gramo); CG (cromatografía de gases); h (hora); HCl (ácido clorhídrico); H_2O (agua); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); ISP (población de espín isotópica); KOH (hidróxido potásico); LDA (diisopropilamida de litio); M (molar); m (multiplete); EM (espectroscopía de masas); ml (mililitro); NaOH (hidróxido sódico); RMN (resonancia magnética nuclear); TA (temperatura ambiente); s (singulete); t (tripleto); THF (tetrahidrofurano).

Ejemplo 1: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

1.1 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo:

20 Se diluyeron 26,25 g (259,4 mmoles) de diisopropilamina con 24,0 ml de THF anhidro y se enfriaron hasta una temperatura interna de $-15^{\circ}C$. Se añadieron 73,02 g (263,8 mmoles) de butil-litio en hexano (2,5 mmoles/l) a una tasa que permitiese mantener la temperatura interna en un valor inferior a $-2^{\circ}C$ (tiempo de dosificación: 25 minutos).
 25 Tras completar la dosificación, la solución se enfrió a $-5^{\circ}C$. Se disolvieron 24,0 g (219,8 mmoles) de ciclohexilcarbonitrilo con 48,0 ml de THF y se enfriaron a $2^{\circ}C$. La solución de LDA preparada ($-5^{\circ}C$) se añadió en 20 minutos a una tasa que permitiese mantener la temperatura interna a un valor inferior a $8,0^{\circ}C$. Las líneas se enjuagaron con 6,0 ml de THF. La mezcla se enfrió a $3,0^{\circ}C$ y se trató con 38,1 g (230,8 mmoles) de 2-etilbutilbromuro disueltos en 30,0 ml de THF en 15 minutos, permitiendo que la temperatura interna alcanzase $26^{\circ}C$.
 30 Se enjuagaron las líneas con 6,0 ml de THF y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 120 ml de agua y se ajustó a un pH de 1 mediante la adición de 35,0 ml de HCl conc. Se extrajo la mezcla bifásica tres veces con hexano (total de 264 ml) y las fases de hexano recolectadas se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida a $53^{\circ}C$, proporcionando 43,75 g de 1-(2-etil-butil)-ciclohexilcarbonitrilo en forma de un residuo aceitoso ligeramente amarillento transparente (ensayo de HPLC, 95,3% de área, rendimiento de 103,0%, no corregido).
 35 RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm). 0,87 (t, 6H), 1,18-1,25 (m, 3H), 1,38-1,44 (m, 7H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,97 (d, 2H).
 EM (ISP): 194 ($[M+H]^+$ 4), 164 (57), 138 (100), 109 (47).

1.2 Ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

40 Se calentaron 10,0 g (51,7 mmoles) de 1-(2-etilbutil)-ciclohexilcarbonitrilo en 21,8 g (183,7 mmoles) de H_2SO_4 (solución al 82,5% en agua) a $100^{\circ}C$ durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se le añadieron 23,0 g (72,4 mmoles) de ácido nitrosilsulfúrico. A la mezcla de reacción se añadieron 25,0 ml de H_2O en 1 hora, dejando que la temperatura interna alcanzase $40^{\circ}C$ (enfriamiento, reacción exotérmica).
 45 Tras completar la adición, se añadieron adicionalmente 25,0 ml de H_2O . Tras la adición de 30,0 g de hexano, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con hexano (total: 80,0 g). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con 24,0 ml de H_2O y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación de la fase orgánica bajo presión reducida proporcionó 10,12 g de ácido 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxílico en forma de aceite amarillento ligeramente viscoso que cristalizó tras la adición de cristales de nucleación (ensayo de HPLC: 95,2% m/m, rendimiento: 88%).
 50 RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm). 0,81 (t, 6H), 1,20-1,38 (m, 10H), 1,47 (d, 2H), 1,58-1,61 (m, 3H), 2,085 (d, 2H), 11,4 (s, -COOH).
 EM (ISP): 211 [M-H]

Ejemplo 2: Amida de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

55 Se mezclaron 21,3 g (110,2 mmoles) de 1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonitrilo y 46,5 g (391,2 mmoles) de H_2SO_4 (solución al 82,5% en agua), se calentaron a $100^{\circ}C$ y se agitaron durante 3 h a $100^{\circ}C$. Después se enfrió la mezcla de reacción a $20^{\circ}C$, se desactivó con 50,0 ml de agua y se ajustó el pH a 7-8 mediante la adición de 86,0 ml de NaOH al 28%. Se añadieron 50 ml de cloruro de metileno y tras la separación de fases, la fase acuosa se extrajo nuevamente con 50,0 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó a partir de n-hexanos. Se obtuvieron 16,5 g de amida de ácido 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxílico en forma de cristales incoloros con un ensayo de HPLC de 100,0% m/m (rendimiento: 70,8%).

IR; 3426, 2923, 2855, 1632, 1459, 1379, 511 cm^{-1}

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 5,63 (br.s., 2H), 1,93 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 3H), 1,49-1,38 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 8H), 0,81 (t, 6H)

EM (ISP): 212 (M+1) $^+$

5 Anal. calc. de $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$: C 73,88, H 11,92, N 6,63. Observado: C 73,77, H 11,66, N 6,61.

Ejemplo 3: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

10 Se mezclaron 10,0 g (51,7 mmoles) de 1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonitrilo y 20 g (153 mmoles) de H_2SO_4 (solución al 75,0% en agua), se calentaron a 150°C y se agitaron durante 10 h a 105°C . No quedó material de partida según el análisis de CG. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 15°C . Se añadieron 4,28 g (62,0 mmoles) de nitrito sódico en partes, dando lugar a una reacción vigorosa con considerable producción de gas. Se añadieron partes adicionales de nitrito sódico, resultando en un total de 5,34 g (77,4 mmoles). Se añadieron agua (20 ml) y tolueno (30 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las dos capas transparentes. La capa acuosa inferior se lavó con tolueno (15 ml) y se agruparon las capas de tolueno. Las capas de tolueno agrupadas se lavaron con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) tamponada con pH 9, seguido de dos lavados adicionales de solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml cada uno). Se concentraron al vacío las capas de tolueno agrupadas, proporcionando 8,45 g de ácido 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxílico (I) con un ensayo de CG de 93% m/m (rendimiento: 77%).

Ejemplo 4: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

25 A una solución bajo agitación continua de 23,8 g (200 mmoles) de H_2SO_4 (solución al 82,5% en agua) calentada a 105°C - 110°C , se añadieron gota a gota, durante un periodo de 60 min., bajo argón, 20,4 g (100 mmoles) de 1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonitrilo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a 105°C - 110°C . No quedó material de partida según el análisis de CG (en la mezcla quedó menos de 0,5% del nitrilo de partida). Tras enfriar la mezcla de reacción a 65°C , se añadieron 100 ml de hexano. A continuación se añadieron 26,5 g (1,47 moles) de H_2O durante un periodo de 5 a 10 min. A la mezcla de reacción en dos fases, a 60°C - 65°C , bajo agitación vigorosa (800 rpm), durante un periodo de 60 min., se añadieron 44,5 g (140 mmoles) de ácido nitrosilsulfúrico (al 40% en ácido sulfúrico) con ayuda de una bomba de infusión. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. adicionales a 60°C - 65°C . Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase y asentase a temperatura ambiente. Se descartó la fase acuosa. A continuación a la fase orgánica se añadieron 100,0 ml de H_2O . Se ajustó el pH de la solución a 12,5-13 mediante la adición de aproximadamente 38 g de hidróxido sódico (solución al 28% en agua) a 20°C - 30°C bajo agitación, durante un periodo de 10 min. con ayuda de un embudo de adición. Se dejó que se separasen ambas fases durante 5 min. Se descartó la fase orgánica y se añadieron a la fase de agua 24 g (20 ml) de solución saturada de NaCl y 240 ml de tolueno. Durante un periodo de 10 min., con la ayuda del embudo de adición, bajo agitación, se ajustó el pH a 6-7 con aproximadamente 26 g de HCl (solución al 37% en agua). Se dejó que se separasen ambas fases durante 5 min. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida, proporcionando 20,6 g de ácido 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxílico con un ensayo de CG de 98,1% m/m (rendimiento: 95%).

Ejemplo 5: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

45 A una solución bajo agitación continua de 23,8 g (200 mmoles) de H_2SO_4 (solución al 82,5% en agua) calentada a 105°C - 110°C , se añadieron gota a gota, durante un periodo de 60 min., bajo argón, 20,9 g (100 mmoles) de 1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonitrilo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a 105°C - 110°C . No quedó material de partida según el análisis de CG (en la mezcla quedó menos de 0,5% del nitrilo de partida). Tras enfriar la mezcla de reacción a 65°C , se añadieron 100 ml de heptano. A continuación se añadieron 26,5 g (1,47 moles) de H_2O durante un periodo de 5 a 10 min. A la mezcla de reacción en dos fases, a 60°C - 65°C , bajo agitación vigorosa (800 rpm), durante un periodo de 60 min., se añadieron 47,7 g (140 mmoles) de ácido nitrosilsulfúrico (al 40% en ácido sulfúrico) con ayuda de una bomba de infusión. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. adicionales a 60°C - 65°C . Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase y asentase a temperatura ambiente. Se descartó la fase acuosa. A continuación a la fase orgánica se añadieron 100,0 ml de H_2O . Se ajustó el pH de la solución a 12,5-13 mediante la adición de aproximadamente 17g de hidróxido sódico (solución al 28% en agua) a 20°C - 30°C bajo agitación, durante un periodo de 10 min. con ayuda de un embudo de adición. Se dejó que se separasen ambas fases durante 5 min. Se descartó la fase orgánica y se añadieron a la fase de agua 240 ml de tolueno. Durante un periodo de 10 min., con la ayuda del embudo de adición, bajo agitación, se ajustó el pH a 6-7 con aproximadamente 12 g de HCl (solución al 37% en agua). Se dejó que se separasen ambas fases durante 5 min. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida, proporcionando 37,0g de ácido 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxílico en tolueno, con un ensayo de CG de 52,1% m/m (rendimiento: 90,7%).

Ejemplo 6: 1-(2-etil-butil)-ciclohexilcarbonitrilo

Se utilizaron unidades de microrreactor de Ehrfeld en el ejemplo siguiente.

Preparación de soluciones:

- 5 - se diluyeron 111 ml (200 mmoles) de solución de diisopropilamida de litio (LDA) en THF con 55 ml de THF,
 - se disolvieron 15,4 g (141 mmoles) de ciclohexilcarbonitrilo en 200 ml de mezcla de solventes (33% de THF, 50% de heptano y 17,4% de etilbenceno),
 - se disolvieron 25,8 g (156 mmoles) de 2-etilbutilbromuro en 200 ml de mezcla de solventes (33% de THF, 50% de heptano y 17,4% de etilbenceno),
10 - acondicionamiento de la microrreacción, - Sistema con flujo reducido de THF.

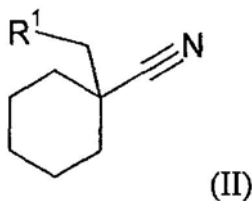
Reacción:

15 La solución de LDA en la parte superior se añadió a un caudal de 1,36 ml/min (1,64 mmoles/min) a un dispositivo de mezcla. Se añadió un segundo flujo de ciclohexilcarbonitrilo a un caudal de 1,8 ml/min (1,17 mmoles/min) al mismo mezclador a 25°C. Tras un tiempo de residencia de 11 s, un flujo de bromuro de etilbutilo de 1,83 ml/min (1,29 mmoles/min) se reunió con el flujo del primer mezclador en un segundo dispositivo de mezcla. El tiempo de residencia hasta la entrada en el microrreactor calentado era de 6 s a 25°C. El tiempo de residencia en el microrreactor era de aproximadamente 360 s. La temperatura de flujo en la salida del reactor era de 58°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se le añadió dentro de un recipiente 70 ml de HCl 1 N (140 mmoles). Esta mezcla se agitó durante 30 min. y se extrajo con n-heptano.

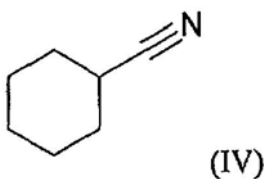
20 Se evaporó la fase orgánica en primer lugar a 50°C a 150 mbar, y después a 80°C y 15 mbar. Se obtuvieron 31,4 g (162 mmoles, ensayo: 78,7%, rendimiento: 91) de 1-(2-etil-butil)-ciclohexilcarbonitrilo.

REIVINDICACIONES

1.Procedimiento para la preparación de un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II):

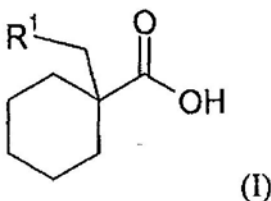


5 en la que R¹ es pent-3-ilo, que comprende hacer reaccionar ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (IV):



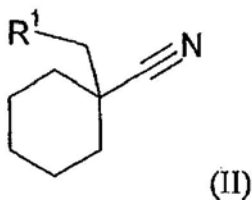
10 con un agente alquilante, tal como 1-halo-CH₂R¹ o un éster de sulfonato de R¹CH₂-OH, en presencia de una amina secundaria, preferentemente diisopropilamina y alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio.

2.Procedimiento según la reivindicación 1, seguido por el procedimiento para la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

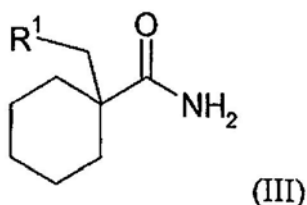


15 en la que R¹ es pent-3-ilo, que comprende las etapas siguientes:

a) hidrolizar un derivado ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II):



20 con H₂O en presencia de un ácido fuerte, preferentemente ácido sulfúrico o hidrohlogénico, o con una base acuosa, preferentemente NaOH o KOH, con el fin de obtener un derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (III):



25 b) hacer reaccionar dicho derivado amida de ácido ciclohexanocarboxílico con un agente nitrosilante con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I), en donde el agente nitrosilante es ácido nitrosilsulfúrico.

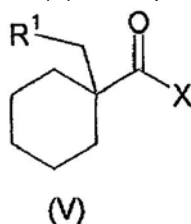
3.Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que se añade alquil-(C₁-C₆)-litio, cicloalquil-(C₃-C₆)-litio o fenil-litio con una amina secundaria al ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (IV), seguido de la adición de un agente alquilante.

5 4.Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que la amina secundaria es diisopropilamina.

5.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alquil-(C₁-C₆)-litio es butil-litio.

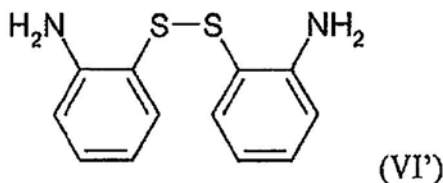
10 6.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que comprende además extraer en solución el compuesto de fórmula (I) mediante el ajuste de la solución a un pH básico, seguido del ajuste de la fase acuosa a un pH de entre 1 y 10 mediante la adición de un ácido mineral, preferentemente HCl.

15 7.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, que comprende además la etapa de hacer reaccionar un agente halogenante en presencia de una tri-alquilamina-(C₁-C₅) con compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, rindiendo el compuesto de fórmula (V), en la que X es I, Br, Cl o F:

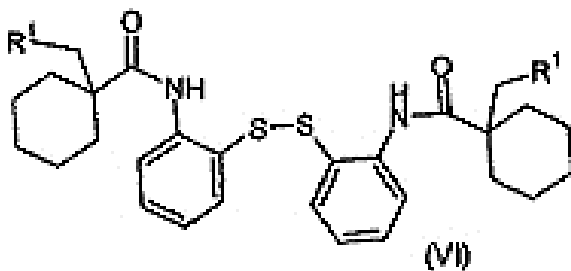


8.Procedimiento según la reivindicación 7, que comprende además la etapa de acilar un compuesto de fórmula VI':

20



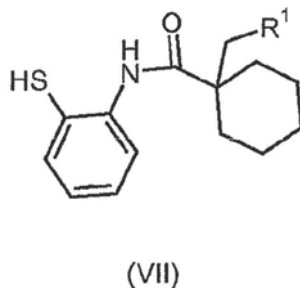
con un compuesto de fórmula (I), rindiendo un compuesto de fórmula VI:



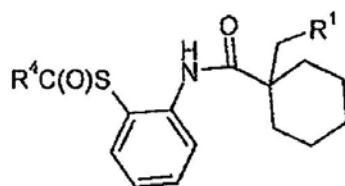
en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1.

25

9.Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además la etapa de reducir el compuesto de fórmula VI con un agente reductor, rindiendo un compuesto de fórmula VII, en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1:



10. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende además la etapa de acilar el compuesto de fórmula VII con $R^4C(O)X'$, en la que X' es I, Br, Cl o F, rindiendo un compuesto de fórmula VIII:



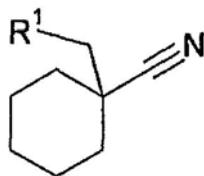
(VIII)

5 en la que R^4 es alquilo- C_1-C_8 y R^1 es tal como se define en la reivindicación 1.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el agente alquilante es 1-bromo-2-etilbutano.

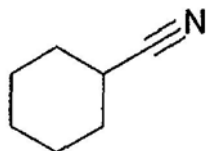
10 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el "agente nitrosilante" se genera *in situ*.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenil]2-metilpropanoato, que comprende la formación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

15 en la que R^1 es tal como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (IV):



(IV)

con un agente alquilante, tal como 1-halo- CH_2R^1 o un éster de sulfonato de R^1CH_2-OH , en presencia de una amina secundaria y alquil- (C_1-C_6) -litio, cicloalquil- (C_3-C_6) -litio o fenil-litio.

20 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el procedimiento es semicontinuo o continuo, preferentemente continuo.

25 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que tras la reacción de acoplamiento se realiza una desactivación con ácido mineral, en la que el ácido mineral es ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fórmico o ácido sulfúrico.