

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 559**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 51/06 (2006.01)

C07C 51/08 (2006.01)

C07C 51/60 (2006.01)

C07C 61/08 (2006.01)

C07C 319/06 (2006.01)

C07C 319/22 (2006.01)

C07C 327/06 (2006.01)

C07C 255/46 (2006.01)

C07C 321/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11758183 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2616433**

54 Título: **Proceso para preparar un derivado de ciclohexanocarbonitrilo**

30 Prioridad:

16.09.2010 EP 10177187

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

27.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HARNETT, GERARD, JOHN;
HAYES, JOHN;
REENTS, REINHARD;
SMITH, DENNIS, A. y
WALSH, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 557 559 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).

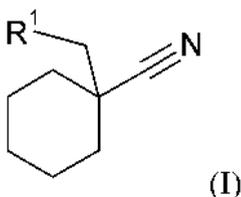
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar un derivado de ciclohexanocarbonitrilo

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico que es útil como intermedio en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

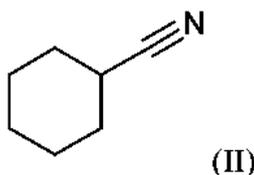
En una primera realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I):

10



en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈), preferentemente pent-3-ilo, que comprende añadir un reactivo de Grignard, tal como haluro de alquil (C₁-C₆)-magnesio, haluro de fenil-magnesio, haluro de heteroaril-magnesio o haluro de cicloalquil (C₃-C₆)-magnesio a ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II)

15



en presencia de un agente de alquilación, en el que el agente de alquilación es 1-halo-CH₂R¹, preferentemente 1-halo-2-etilbutano, o un éster de sulfonato de R¹CH₂-OH, preferentemente de 2-etil-1-butanol, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente. La reacción de acoplamiento mencionada anteriormente se realiza en presencia de una amina secundaria. Se usan de 0,01 a 0,5 equivalentes de la amina secundaria con respecto a ciclohexanocarbonitrilo.

20

En particular, la reacción de acoplamiento mencionada anteriormente se sigue de una inactivación con un ácido mineral, tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, lo más preferentemente con ácido clorhídrico.

25

En contra de las expectativas se descubrió sorprendentemente que la adición de un reactivo de Grignard a una mezcla del ciclohexanocarbonitrilo y el agente de alquilación, en lugar de combinar en primer lugar el reactivo de Grignard y el ciclohexanocarbonitrilo antes de acoplar con el agente de alquilación, condujo a rendimientos mejorados y a una reducción en la formación de subproductos. Lo más sorprendente es que la reacción no se complica por la reacción entre el reactivo de Grignard y el agente de alquilación.

30

El compuesto de fórmula (I) puede usarse como intermedio en la síntesis de compuestos farmacéuticos valiosos. Por ejemplo, puede usarse 1-(2-etilbutilo)ciclohexanocarbonitrilo en la síntesis los que se describen en el documento EP 1.020.439 basada en el proceso intermedio desvelado en el documento WO 2009121788.

35

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados que se dan a continuación:

40

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro o bromo.

"metal alcalino" o "álcali" se refiere a litio, sodio, potasio, rubidio y cesio. Un metal alcalino preferible es litio o sodio. De estos, sodio es el más preferido.

45

"alquilo (C₁-C₈)" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Se prefiere alquilo (C₁-C₆).

50

"alcoxi (C₁-C₆)" significa un resto de la fórmula -OR^{ab}, en la que R^{ab} es un resto alquilo (C₁-C₆) como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

"alquileno (C₁-C₆)" significa un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal de uno a seis átomos de carbono o u resto hidrocarburo divalente, saturado, ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"halo-alquilo (C₁-C₈)" se refiere a un alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno a tres átomos de halógeno. Un halo-alquilo (C₁-C₈) más preferido es el cloro- y fluoro-alquilo (C₁-C₈).

5 "halo-alcoxi (C₁-C₆)" se refiere a un alcoxi, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno a tres átomos de halógeno. Son halo-alcoxi (C₁-C₆) más preferidos, el cloro- y fluoro-alcoxi (C₁-C₆).

10 "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un anillo carbocíclico saturado individual de tres a seis carbonos de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes. Preferentemente, el sustituyente cicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), halo, amino, mono- y di-alquilamino (C₁-C₆), hetero-alquilo (C₁-C₆), acilo, arilo y heteroarilo.

15 "Amina secundaria" se refiere a una amina de fórmula HNR²R³ en la que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), o R² y R³ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalcano (C₄-C₈) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O o N. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina y metilpropilamina. Preferentemente, la amina secundaria se elige entre dietilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina y morfolina. La amina secundaria más preferida es dietilamina o diisopropilamina, prefiriéndose más dietilamina.

25 "heterocicloalcano (C₄-C₈)" se refiere a un compuesto cíclico no aromático saturado de 4 a 8 átomos de anillo en el que uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados entre N u O, y el heterocicloalcano puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₃), preferentemente un alquilo (C₁-C₃).

30 "Acilo" significa un grupo de la fórmula -C(O)-R^{ag}, -C(O)-OR^{ag}, -C(O)-OC(O)R^{ag} o -C(O)-NR^{ag}R^{ah} en la que R^{ag} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo o amino como se define en el presente documento, y R^{ah} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) como se define en el presente documento.

"Amino" significa un grupo -NR^{ba}R^{bb} en el que cada uno de R^{ba} y R^{bb} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆).

35 "Arilo" significa un resto de hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres, sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo, nitro, ciano, amino, mono- y di-alquilamino (C₁-C₆), metilendioxi, etilendioxi, acilo, hetero-alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido. Un sustituyente arilo particularmente preferido es haluro. Más específicamente el término arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido con sin sustituir.

45 "Aralquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R^{bc}-R^{bd} en la que R^{bd} es arilo y R^{bc} es alquileno (C₁-C₆) como se define en el presente documento.

50 "Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos de anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S (preferentemente N u O), siendo el resto de los átomos de anillo C, con el entendimiento de que el punto de unión del resto heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), halo, nitro y ciano. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, y los derivados del mismo.

60 "agente de nitrosilación" comprende ácido nitrosilsulfúrico, nitrito sódico o una mezcla de los mismos. De la forma más preferente, el agente de nitrosilación es ácido nitrosilsulfúrico.

65 "éster sulfonato" de R¹CH₂-OH" o (R^{ca})(R^{cb})CH-OH se refiere a un fenil-sulfonato sustituido o sin sustituir, un naftaleno-sulfonato sin sustituir o un derivado de éster de alquilsulfonato (C₁-C₆) de R¹CH₂-OH o (R^{ca})(R^{cb})CH-OH, respectivamente, en el que el fenilo sustituido y el la cadena de alquilo (C₁-C₆), R¹, R^{ca}, R^{cb} son como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido bencenosulfónico 2-etil-butil éster, 2-etil-butil éster del ácido 1-naftalenosulfónico, 2-etil-butil éster del ácido 2-naftalenosulfónico, 2-etil-butil éster del ácido tolueno-4-sulfónico, 2-etil-butilo éster del ácido 4-nitro-bencenosulfónico, 2-etil-butilo éster del ácido

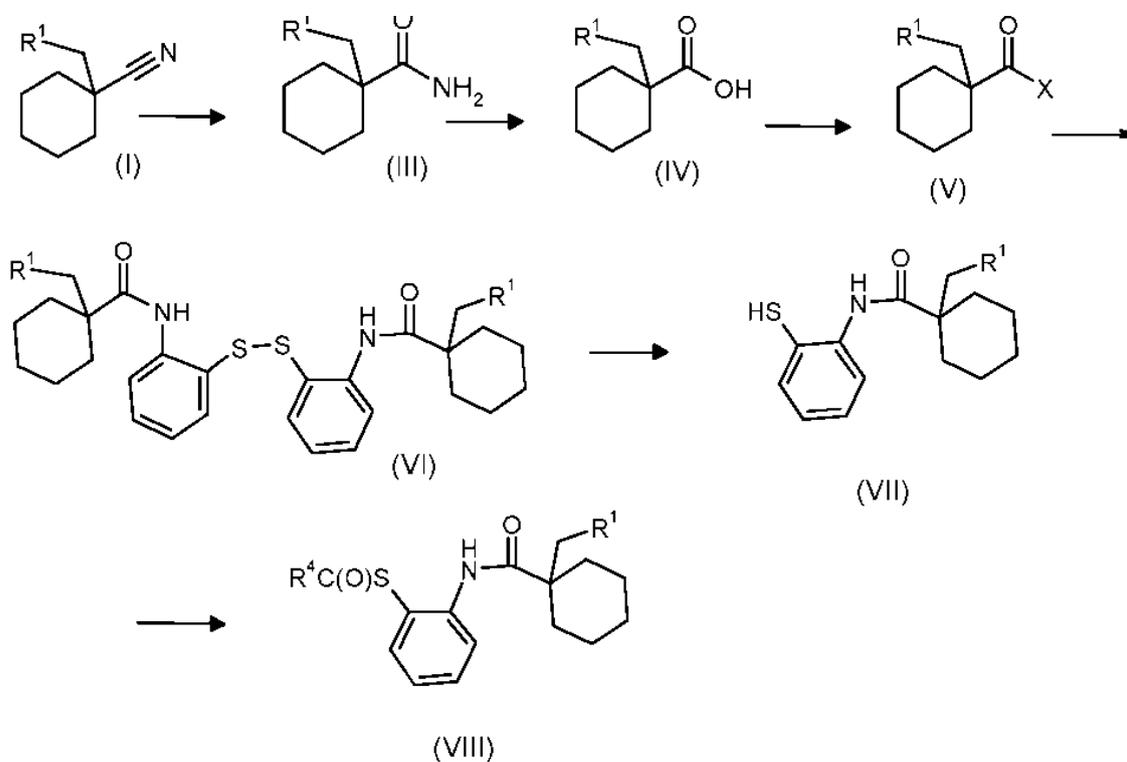
2,4,6-trimetil-bencenosulfónico, 2-etil-butil éster del ácido etanosulfónico, 2-etil-butil éster del ácido metanosulfónico y 2-etil-butil éster del ácido butanosulfónico.

"ácido fuerte" se refiere a un ácido que se disocia completamente en una solución acuosa con un $\text{pH} \leq 2$. Los ácidos fuertes incluyen, pero sin limitación: ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido hidrácido (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. De la forma más preferente, el ácido fuerte es H_2SO_4 . Preferentemente, la concentración de H_2SO_4 en agua está en el intervalo del 75 % al 90 %, más preferentemente del 78 al 83 %, lo más preferentemente del 82,5 %.

"base acuosa" se refiere a una solución que comprende una base y agua. En la técnica se conocen numerosas bases que se disuelven fácilmente en agua, tales como NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, preferentemente NaOH o KOH . Más preferentemente, la base acuosa tiene un pH de 12 a 14.

Por consiguiente, en otra realización la presente invención proporciona un proceso que comprende las etapas sintéticas representadas en el siguiente esquema 1:

Esquema 1.



en la que X es I, Br, Cl o F, R^1 es como se ha definido anteriormente y R^4 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). En particular, el proceso comprende hidrolizar un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I) para obtener un derivado de amina del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (III) con, por ejemplo, H_2O en presencia de un ácido fuerte, o con una base acuosa. El proceso comprende además hacer reaccionar el derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico mencionado con un agente de nitrosilación, para obtener el compuesto de fórmula (IV). El proceso comprende hacer reaccionar un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (IV) con un agente de halogenación, tal como PX_3 , PX_5 , SOX_2 o NCX , para obtener el haluro de ácido de fórmula (V). La etapa de halogenación se realiza preferentemente en presencia de tri-alquilamina ($\text{C}_1\text{-C}_5$). Además, el proceso comprende hacer reaccionar haluro de acilo con disulfuro de bis(2-aminofenilo) para acilar los grupos amino del disulfuro de bis(2-aminofenilo), reducir el producto de disulfuro de amino acilado con un agente reductor tal como trifenilfosfina, cinc o borohidruro sódico para producir el producto de tiol y acilar el grupo tiol en el producto de tiol con $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{X}'$, en la que X' es I, Br, Cl o F.

Las etapas adicionales pueden realizarse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en Shinkai et al., J. Med. Chem. 43:3566-3572 (2000), documento WO 2007/051714 y documento WO2009121788.

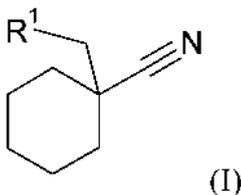
Preferentemente, el agente de halogenación se elige entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, tribromuro fosforoso y fluoruro cianúrico, lo más preferentemente cloruro de tionilo. El haluro de acilo de fórmula (V) en la que X es Cl es el más preferido.

En la etapa de acilación de tiol, preferentemente el agente de acilación es $R^4C(O)X'$, en la que X' es Cl. Lo más preferentemente R^4 es isopropilo.

5 A menos que se indique otra cosa, el disolvente orgánico referido en el presente documento comprende un disolvente de tipo éter (por ejemplo tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butilmetil éter o dibutil éter, acetato de etilo, acetato de butilo), disolvente de alcohol (por ejemplo metanol o etanol), disolvente de hidrocarburo alifático (por ejemplo hexano, heptano o pentano), disolvente de hidrocarburo alicíclico saturado (por ejemplo ciclohexano o ciclopentano) o disolvente aromático (por ejemplo tolueno o t-butil-benceno).

10 En una realización más, la presente invención proporciona procesos como se han descrito anteriormente en los que el agente de nitrosilación se genera *in situ*, por ejemplo mezclando H_2SO_4 y ácido nitroso (HNO_2) o H_2SO_3/HNO_3 o N_2O_3/H_2SO_4 o HNO_3/SO_2 para obtener ácido nitrosulfúrico ($NOHSO_4$).

15 En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I):



en la que R^1 es alquilo (C_1-C_8), preferentemente pent-3-ilo, que comprende añadir un reactivo de Grignard, tal como haluro de alquil (C_1-C_6)-magnesio, haluro de fenil-magnesio, haluro de heteroaril-magnesio o haluro de cicloalquil (C_3-C_6)-magnesio a una solución o mezcla que comprende ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II), amina secundaria y un agente de alquilación que es 1-halo- CH_2R^1 , preferentemente 1-halo-2-etilbutano, o un éster de sulfonato de R^1CH_2-OH , preferentemente de 2-etil-1-butanol, en la que R^1 es como se ha definido anteriormente.

20 Dentro de los procesos definidos anteriormente, preferentemente el haluro de reactivo de Grignard se elige entre cloruro, bromuro y yoduro, más preferentemente cloruro o bromuro, y lo más preferentemente cloruro. El alquilo preferido del reactivo de Grignard es alquilo (C_1-C_3), más preferentemente metilo. Este reactivo de Grignard más preferido es cloruro de metilmagnesio.

25 El agente de alquilación preferido es 1-halo-2-etilbutano, de la manera más preferente 1-bromo-2-etilbutano. La alquilación se realiza en presencia de una cantidad catalítica de amina secundaria, que es de 0,01 a 0,5 equivalentes de amina secundaria con respecto a ciclohexanocarbonitrilo, de la manera más preferente 0,05 equiv. El tiempo de dosificación del reactivo de Grignard es preferentemente de 0,5 a 4 h, de la manera más preferente 1,5 h. Esta adición puede realizarse a una temperatura entre 50 y 80 °C, en particular entre 60 y 75 °C. Después de la adición del reactivo de Grignard, la mezcla de reacción puede agitarse a reflujo durante un tiempo, en particular durante una hora.

35 Un disolvente orgánico no prótico es el disolvente preferido durante la alquilación, tal como tetrahidrofurano, solo o junto con otro disolvente no prótico, por ejemplo del grupo de los disolvente polares hexano, heptano, metilo tetrahidrofurano, tolueno y t-butil-benceno, más preferentemente hexano, heptano, tolueno y t-butil-benceno. Lo más preferentemente el disolvente no prótico es tetrahidrofurano.

40 Preferentemente, el agente de hidrólisis del derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I) es un ácido fuerte. El ácido fuerte más preferido es ácido sulfúrico. La etapa de hidrólisis se realiza dosificando el compuesto de fórmula (I) a un ácido sulfúrico a una temperatura de 80 °C a 120 °C o tanto el compuesto de fórmula (I) como el ácido sulfúrico se calientan como una mezcla a una temperatura de 80 °C a 120 °C. Más preferentemente, la temperatura en ambos modos de adición es de 95 a 110 °C, lo más preferentemente de 105 a 110 °C. Se usan preferentemente de 1,5 a 4 equivalentes de ácido sulfúrico con respecto al compuesto de fórmula (I). Se usan más preferentemente de 1,9 a 3,6 equivalentes. Se usan de la manera más preferente 2 equivalentes. La hidrólisis se realiza con exceso de agua, preferentemente de 5 a 25 equiv. de agua con respecto al compuesto de fórmula (I), más preferentemente de 10 a 20 equiv. De la forma más preferente, se usan de 14 a 16 equiv. de agua con respecto al compuesto de fórmula (I).

45 50 Para la hidrólisis de la amida de fórmula (III), se usan preferentemente de 1,1 a 1,4 equivalentes de ácido nitrosilsulfúrico, de la manera más preferente de 1,2 a 1,4 equivalentes. Bien se añade en primer lugar ácido nitrosilsulfúrico y se sigue de agua o bien se añade en primer lugar el agua y se sigue de la adición de ácido. Se prefiere el segundo modo de adición. Preferentemente, la temperatura de dosificación es de 20 a 65 °C, lo más preferentemente de 60 a 65 °C.

55 De acuerdo con la presente invención la "solución acuosa básica" para la etapa de extracción (c) se elige preferentemente entre bases inorgánicas o bases orgánicas, una mezcla de las mismas, o de soluciones tamponantes comúnmente conocidas de pH adecuado. La base inorgánica preferida es una base alcalina, tal como carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, borato alcalino, fosfato alcalino, hidróxido alcalino. Una solución acuosa básica más

preferida se elige entre una 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 preferida es una solución de bicarbonato sódico, hidróxido sódico o una mezcla de los mismos.

5 En una realización más, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de [2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenil]2-metilpropanoato que comprende la formación de un compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquiera de los procesos y condiciones mencionadas previamente.

10 Los reactivos y materiales de partida, que no tienen sus rutas sintéticas desveladas explícitamente en el presente documento, generalmente están disponibles de fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando métodos conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) está disponible en el mercado o puede prepararse por procedimientos conocidos por el experto.

15 Los métodos de la presente invención puede realizarse como procesos semi-continuos o continuos, más preferentemente como procesos continuos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para el propósito de ilustración adicional y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

20 Se usan las siguientes abreviaturas y definiciones: a (ancho); BuLi (butil-litio); CDCl₃ (cloroformo deuterado); equiv. (equivalente); g (gramo); CG (cromatografía de gases); h (hora); HCl (ácido clorhídrico); H₂O (agua); HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento); ISP (Población de giro isotópico); KOH (Hidróxido potásico); LDA (Diisopropilamida de litio); M (Molar); m (multiplete); EM (espectroscopía de masas); ml (mililitro); NaOH (hidróxido sódico); RMN (resonancia magnética nuclear); s (singlete); seg (segundo); t (triplete); THF (tetrahidrofurano);

25 Ejemplo 1: 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo

30 En una atmósfera de argón, se añadieron 50,0 g de ciclohexano carbonitrilo (458 mmol), 1,68 g (2,39 ml) de dietilamina (22,9 mmol, 0,05 equiv.), 76,4 g (64,7 ml) de bromuro de 2-etilbutilo (463 mmol, 1,01 equiv.) y 101 g (114 ml) de THF a 25 °C. Después, a una temperatura de 70 °C usando una bomba de infusión durante 4 horas, se añadieron 173 g de una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M) en THF (22,2 % (m/m), 513 mmol, 1,12 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h a la temperatura de reflujo (73 °C). Una muestra de control de conversión muestra <0,1 % (área red.) de ciclohexanocarbonitrilo. Después de que se completara la reacción, la temperatura de la mezcla de reacción se redujo a 66 °C. Se cargaron con agitación 232 g (232 ml) de agua, 24,8 g (20,6 ml) de HCl al 37 % (251 mmol, 0,55 equiv.) y 62 g (91,2 ml) de heptano a 25 °C. La mezcla de reacción caliente (55 °C) anterior se transfirió desde el reactor al matraz (25-60) en 15 minutos. El reactor se lavó con 20 g (23 ml) de THF y el disolvente de lavado también se transfirió en el matraz Erlenmeyer. La mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. Las dos fases se separaron y la fase acuosa inferior se retiró. La fase orgánica superior que contenía el producto se lavó con 154 g de agua y se concentró a 50 °C / <20 mbar. El residuo se desgasificó a 50 °C / <20 mbar. Se obtuvieron 89,4 g de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo en bruto (Ensayo: 93,8 %, 434 mmol, rendimiento: 94,2 %) en forma de un aceite de color de amarillo a parduzco. El producto se transfirió a un matraz de destilación. En primer lugar, la temperatura en el matraz de destilación se redujo a 7 mbar, después se calentó 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo en bruto a 116 °C. Se recogieron 6,56 g en el 1^{er} corte (1,75 g, ensayo: 78,8 %, rendimiento del 2 %) y 2^o corte (4,81 g, ensayo: 93,9 %, rendimiento del 5 %) en forma de un líquido de incoloro a color amarillo claro a 109-116 °C, y después cortes adicionales a 116-117 °C) para dar 73,6 g de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo destilado (ensayo: 98,5 %, rendimiento del 82 %) en forma de un líquido incoloro. Se descartaron 2,0 g de residuo de destilación en forma de un líquido de color pardo.

50 Ejemplo 2: ácido 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

55 En una atmósfera de argón se calentaron 21,1 g (11,6 ml) de ácido sulfúrico (96 %) (207 mmol, 2,0 equiv., contiene 0,84 g de agua (47 mmol, 0,46 equiv.)) y 1,96 g de agua (109 mmol, 1,05 equiv.) a 105 °C T_i. Se añadieron en 15 min, 20,0 g de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo (103 mmol, 1,0 equiv.) 15 min a 105 °C T_i y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Una muestra de control de conversión mostró 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo <0,1 %. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C T_i. Después, se añadieron 28,0 g de agua (1,55 mol, 15 equiv.) en 5 minutos a 51 °C T_i (exotérmico). La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 61 °C T_i y con agitación vigorosa se añadieron 36,2 g (19 ml) de ácido nitrosil sulfúrico (40 %) en ácido sulfúrico (114 mmol, 1,1 equiv.) de manera constante en 75 minutos a 60 °C T_i. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 64 °C T_i. Una muestra de control de conversión mostró 0,2 % norm. de amida del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico. A la mezcla bifásica a 64 °C se añadieron 20 g de agua y se evaporaron 13 g de HNO_x ac. a 131-137 °C y 1000 mbar. Se añadieron 20 g de agua y se evaporaron 20 g de HNO_x ac. a 131-137 °C y 1000 mbar. En el residuo se encontraron <50 ppm de nitrito/nitrato. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadieron 20,0 g (29,4 ml) de heptano y la mezcla bifásica se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa inferior se separó y se descartó.

65 A la fase orgánica se añadieron 20,0 g de agua y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa inferior se separó y se descartó. Se filtró ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico en heptano usando un papel de

filtro y se almacenó. El producto que contenía la fase orgánica se destiló en un aparato Dean-Stark a 112 °C y 1000 mbar hasta que no pudo retirarse más agua en el separador de agua.

La fase orgánica se concentró a 112 °C y 1000 mbar a un volumen final de 40 ml (27,2 g) de fase de heptano transparente. Se añadieron 10 g (14,7 ml) de heptano. Se obtuvieron 36,56 g de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico en heptano (91,3 mmol, ensayo 53,01 %, peso contenido: 19,38 g de ácido 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, rendimiento del 88,2 %) en forma de una solución de color de amarillo a naranja.

Ejemplo 3: 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo

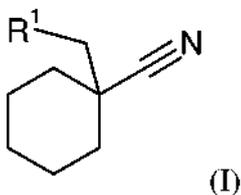
En un matraz con camisa de 1 litro equipado un agitador, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo con compensación de presión y purgado con nitrógeno se añadieron ciclohexanocarbonitrilo (21,8 g, 200 mmol), dietilamina (1,46 g, 20 mmol), bromuro de 2-etilbutilo (33,3 g, 202 mmol) y tetrahidrofurano (44,0 g). La solución transparente resultante se calentó a 45 °C y se agitó en una corriente continua de nitrógeno. Se añadió cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (83 g de una solución al 22 %, 0,246 mmol) durante una hora mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 45,3 y 61,4 °C. Después la mezcla se sometió a reflujo entre 67,4 y 70,2 °C durante 75 minutos. El análisis de la mezcla de reacción por GLC mostró 98,1 % de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo, 0,9 % de bromuro de etilbutilo, 0,0 % de ciclohexanocarbonitrilo y 0,2 % de acetilciclohexano. La mezcla se enfrió a 48,7 °C después se transfirió durante 25 minutos a una mezcla en agitación de agua desionizada (101 g), ácido clorhídrico (37 %, 10,8 g) y n-heptano (27 g) que se había preenfriado a 15 °C. La temperatura se mantuvo entre 15 y 60 °C durante la adición. El matraz de reacción se aclaró con tetrahidrofurano (8,9 g) en la mezcla inactivada que después se enfrió y se agitó a entre 15 y 30 °C durante 20 minutos. Después de sedimentación durante 10 minutos, la fase acuosa inferior se retiró por división. La fase orgánica restante se lavó con agua desionizada (68 g) antes de concentrarse a presión reducida en el evaporador rotatorio a hasta 60 °C, hasta que dejó de destilarse más disolvente. El producto se desgasificó adicionalmente a alto vacío a 80 °C para dejar 38,3 g de un aceite de color amarillo pálido. El ensayo de p/p del producto según se determinó por GLC de patrón interno fue 95,8 %, dando un rendimiento de contenido de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo de 36,7 g o 95,0 % del teórico. El ensayo de área normalizada por GLC mostró 99,1 % de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo, 0,2 % de bromuro de etilbutilo, 0,2 % de acetilciclohexano y 0,5 % de los demás.

Ejemplo 4: 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo

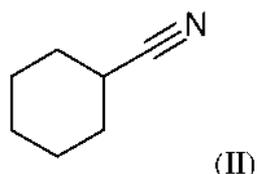
En un matraz con camisa de 1 litro equipado un agitador, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo con compensación de presión y purgado con nitrógeno se añadieron ciclohexanocarbonitrilo (21,8 g, 200 mmol), dietilamina (0,37 g, 20 mmol), bromuro de 2-etilbutilo (33,3 g, 202 mmol) y tetrahidrofurano (44,0 g). La solución transparente resultante se calentó a entre 45 y 50 °C y se agitó en una corriente continua de nitrógeno. Se añadió cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (83 g de una solución al 22 %, 0,246 mmol) durante 65 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 46,0 y 55,2 °C. Después, la mezcla se sometió a reflujo entre 67,5 y 70,2 °C durante 100 minutos. El análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía líquida de gases (GLC) mostró 96,6 % de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo, 2,0 % de bromuro de etilbutilo, 0,0 % de ciclohexanocarbonitrilo y 0,9 % de acetilciclohexano. La mezcla se enfrió a aproximadamente 50 °C y después se transfirió durante 15 minutos a una mezcla en agitación de agua desionizada (101 g), ácido clorhídrico (37 %, 10,8 g) y n-heptano (27 g) que se había preenfriado a 15 °C. La temperatura se mantuvo entre 15 y 60 °C durante la adición. El matraz de reacción se aclaró con tetrahidrofurano (8,9 g) en la mezcla bifásica que después se enfrió y se agitó a entre 15 y 30 °C durante 20 minutos. Después de sedimentación durante 10 minutos, la fase acuosa inferior se retiró por división. La fase orgánica restante se lavó con agua desionizada (68 g) antes de concentrarse a presión reducida en el evaporación rotatorio a hasta 50 °C, hasta que dejó de destilarse más disolvente. El producto se desgasificó adicionalmente a alto vacío a 80 °C para dejar 37,7 g de un aceite de color amarillo pálido. El ensayo de p/p del producto según se determinó por cromatografía líquida de gases (GLC) de patrón interno fue 96,9 %, dando un rendimiento de contenido de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo de 36,5 g o 94,6 % del teórico. El ensayo de área normalizada por GLC mostró 97,9 % de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonitrilo, 0,8 % de bromuro etilbutilo, 1,1 % de acetilciclohexano y 0,2 % de los demás.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I):



5 en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈), que comprende añadir un reactivo de Grignard a ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II)

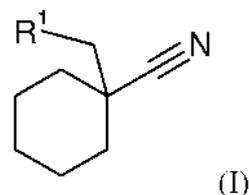


en presencia de un agente de alquilación, en el que el agente de alquilación es 1-halo-CH₂R¹ o un éster de sulfonato de R¹ CH₂-OH,

10 en el que la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una amina secundaria

en el que se usan de 0,01 a 0,5 equivalentes de la amina secundaria con respecto a ciclohexanocarbonitrilo.

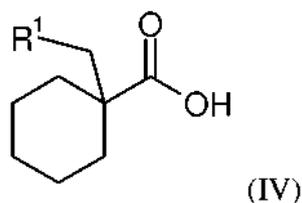
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación del compuesto de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (I):



15 en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈),

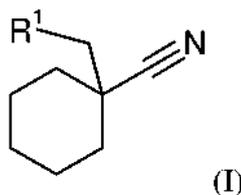
que comprende añadir un reactivo de Grignard a una solución o mezcla que comprende ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, amina secundaria y un agente de alquilación.

20 3. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende además la preparación de un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (IV):

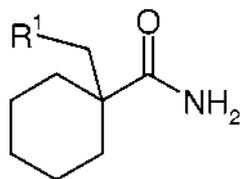


en la que R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:

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



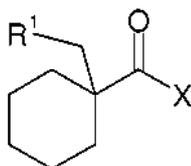
25 para obtener un derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (III);



(III)

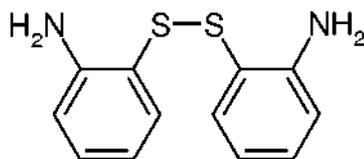
b) hidrolizar adicionalmente un compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV).

- 5 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un agente de halogenación en presencia de una tri-alkilamina (C₁-C₅) con un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido en la reivindicación 3, para obtener un compuesto de fórmula (V), en la que X es I, Br, Cl o F:



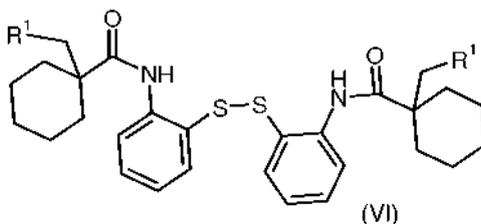
(V)

- 10 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además la etapa de acilar un compuesto de la fórmula VI'



(VI')

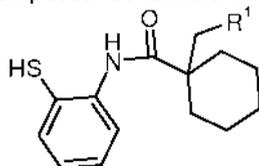
con un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula VI:



(VI)

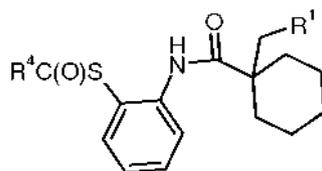
en la que R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1.

- 15 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además la etapa de reducir el compuesto de fórmula VI con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula VII:



(VII)

- 20 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende además la etapa de acilar el compuesto de fórmula VII con R⁴C(O)X', en la que X' es I, Br, Cl o F, para obtener un compuesto de fórmula VIII:



(VIII)

en la que R⁴ es alquilo (C₁-C₈) y R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción de acoplamiento va seguida de una inactivación con un ácido mineral, tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.
- 10 9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 u 8, en el que la reacción de acoplamiento va seguida de una inactivación con ácido clorhídrico.
- 15 10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el agente de alquilación es 1-bromo-2-etilbutano.
11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el reactivo de Grignard es cloruro de metilmagnesio.
12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la amina secundaria es dietilamina.
- 20 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es pent-3-ilo.