

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 716**

51 Int. Cl.:

C07C 51/09 (2006.01)
C07C 51/60 (2006.01)
C07C 61/08 (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/75 (2006.01)
C07C 319/06 (2006.01)
C07C 319/22 (2006.01)
C07C 323/40 (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2009 PCT/EP2009/056993**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153181**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09765761 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2297081**

54 Título: **Éster del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como intermedio en la preparación de amidas farmacéuticamente activas**

30 Prioridad:

17.06.2008 EP 08158432

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LOHRI, BRUNO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 624 716 T3

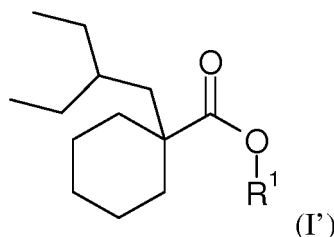
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

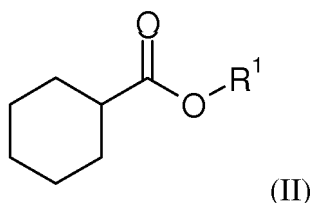
Éster del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como intermedio en la preparación de amidas farmacéuticamente activas

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico que es útil como intermedio en la preparación de compuestos activos farmacéuticos.

10 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de fórmula (I'):



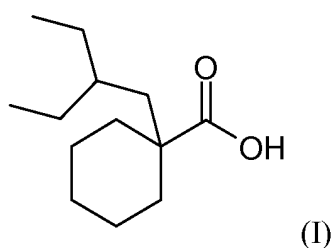
15 que comprende hacer reaccionar el derivado de éster del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (II):



20 en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo, con un agente alquilante tal como un 1-halo-2-etilbutano o un éster de sulfonato de 2-etil-1-butanol, en presencia de una amida secundaria de litio.

La amida secundaria de litio está disponible de fuentes comerciales, o se forma poniendo en contacto una amina secundaria como se define a continuación, con un agente de litio tal como alquil(C₁-C₆)litio, cicloalquil(C₃-C₆)litio o fenil-litio. Preferentemente, la amida secundaria de litio es diciclohexilamida de litio.

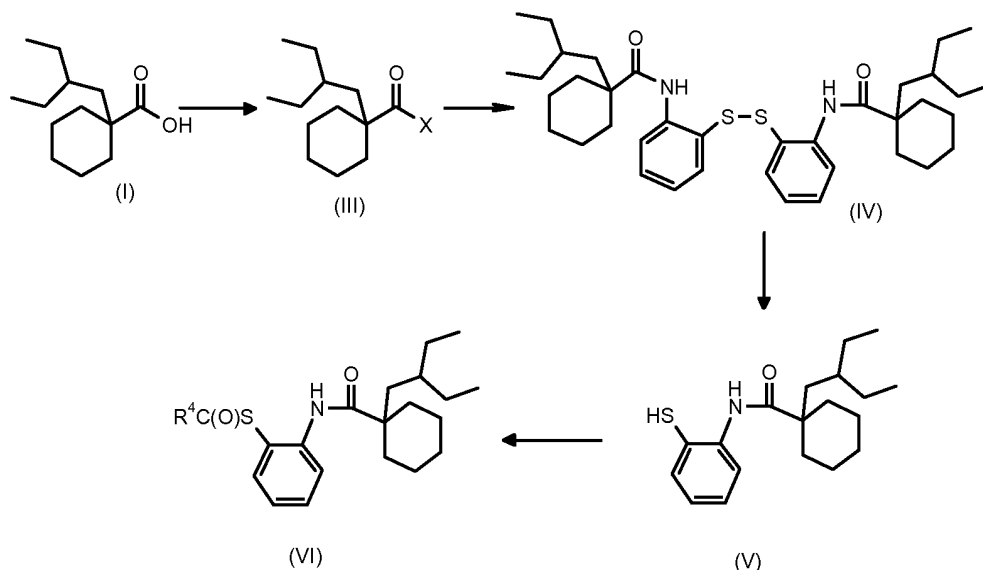
25 La alquilación puede ir seguida de la escisión del éster usando procedimientos bien conocidos para obtener ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):



30 El compuesto de fórmula (II) en general está disponible de fuentes comerciales o se prepara fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo L. Goossen, A. Döhning, Adv. Synth. Catal. **2003**, 345, 943 y las referencias citadas en el mismo). Por ejemplo, una solución de ácido ciclohexanocarboxílico en un exceso de alcohol de fórmula R¹OH se calienta después de la adición de ácido toluenosulfónico para obtener un compuesto de fórmula (II). También se puede añadir un haluro de alquilo R¹X a una solución de una sal de metal alcalino de ácido ciclohexanocarboxílico en un disolvente tal como alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), disolvente de tipo éter (por ejemplo, THF), acetonitrilo, DMF o/y agua.

40 El compuesto de fórmula (I) se puede usar como intermedio en la síntesis de compuestos farmacéuticos valiosos, tales como los descritos en el documento EP1.020.439.

En consecuencia, en otro modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende las etapas de síntesis representadas en el siguiente esquema:



5 en el que X es I, Br, Cl o F y R^4 es alquilo C_1-C_8 . En particular, el procedimiento comprende hacer reaccionar ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (I) con un agente de halogenación, tal como PX_3 , PX_5 , SOX_2 o un haluro cianúrico, para obtener el haluro de acilo de fórmula (III). La etapa de halogenación se lleva a cabo preferentemente en presencia de trialkil(C_1-C_5)amina. Además, el procedimiento comprende hacer reaccionar el haluro de acilo con bis(2-aminofenil)disulfuro para acilar los grupos amino del (2-aminofenil)disulfuro, reduciendo el producto disulfuro aminoacilado con un agente reductor tal como trifenilfosfina, borohidruro de zinc o sodio para proporcionar el producto tiol, y acilar el grupo tiol en el producto tiol con $R^4C(O)X'$, en el que X' es I, Br, Cl o F.

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

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

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

30 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación:

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

El término "haluro" significa cloruro, bromuro, yoduro o fluoruro.

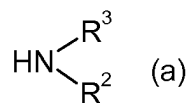
35 "Alquilo(C_1-C_8)" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo.

"Cicloalquilo(C_3-C_8)" se refiere a un único anillo carbocíclico saturado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Alquil(C_1-C_6)litio" se entiende como una cadena alquilo (C_1-C_6) como se define anteriormente sustituida por un átomo de litio, tal como butil-litio, hexil-litio, sec-butil-litio.

40 "Fenilo sustituido" se refiere a un fenilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_3), nitro y un átomo de halógeno tal como flúor, bromo, cloro.

"Amina secundaria" se refiere a una amina de fórmula (a)



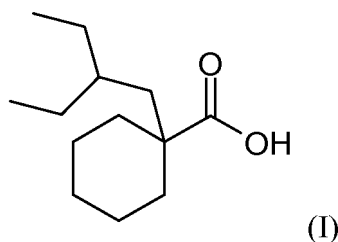
5 en la que R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalcano ($\text{C}_4\text{-C}_8$) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O o N. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina y metilpropilamina. Preferentemente, la amina secundaria se selecciona de dietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina y morfolina, más preferentemente dietilamina o dicitclohexilamina. La amina secundaria más preferente es dicitclohexilamina.

15 "Heterocicloalcano ($\text{C}_4\text{-C}_8$)" se refiere a un compuesto cíclico no aromático saturado de 4 a 8 átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N u O, y el heterocicloalcano puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), preferentemente un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$).

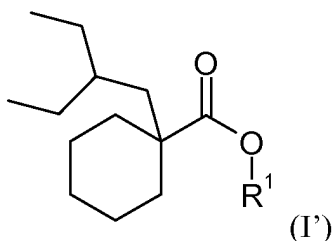
20 Ácido prótico se refiere a ácido de Brönsted que dona al menos un protón (H^+) a otro compuesto. Los ácidos próticos típicos incluyen ácidos minerales tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos hidrácidos, ácidos orgánicos fuertes tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares y ácidos complejos tales como ácido tetrafluoroborónico, ácido hexafluorofosfórico, ácido hexafluoroantimónico y ácido hexafluoroarsénico. Los ácidos próticos preferentes son el ácido sulfúrico o el ácido bromhídrico.

25 "Éster de sulfonato de 2-etil-1-butanol" se refiere a un fenil-sulfonato sustituido o no sustituido, un naftaleno-sulfonato sustituido o no sustituido o un derivado de éster de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sulfonato de 2-etil-1-butanol en el que el fenilo sustituido y la cadena alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) son como se define anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, éster 2-etil-butílico del ácido bencenosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido 1-naftalenosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido 2-naftalenosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido 4-nitro-bencenosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido etanosulfónico, éster 2-etil-butílico del ácido metanosulfónico y éster 2-etil-butílico del ácido butanosulfónico.

30 En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

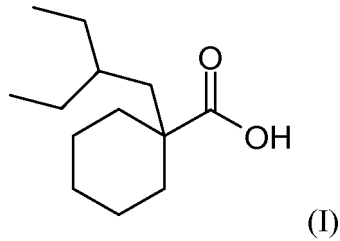


35 que comprende una escisión ácida, en la que un ácido prótico escinde el derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

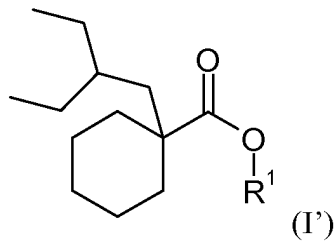


40 en la que R^1 es como se define anteriormente.

En un modo de realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):

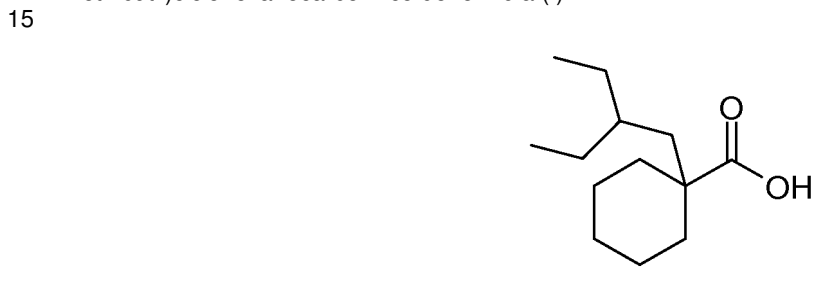


5 que comprende una escisión ácida, en la que el yoduro de sodio promueve la escisión del derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I'):



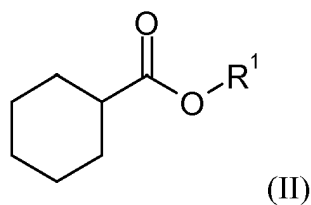
10 en presencia de un ácido prótico, en la que R¹ es como se define anteriormente.

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):



que comprende las siguientes etapas:

20 a) esterificación del ácido ciclohexanocarboxílico para obtener un derivado de éster del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (II):



25 en la que R¹ es como se define anteriormente.

b) reacción de dicho éster del ácido ciclohexanocarboxílico con un agente alquilante, en presencia de una amida secundaria de litio;

c) escisión del éster del compuesto (I') como se define anteriormente para obtener un compuesto de fórmula (I).

Preferentemente, la escisión del éster (etapa c) se lleva a cabo en presencia de yoduro de sodio y un ácido prótico.

5 La presente invención tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico tal como un disolvente de tipo éter (por ejemplo tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter *t*-butilmetílico o éter dibutílico), un disolvente de alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), un disolvente de hidrocarburo alifático (por ejemplo, hexano, heptano o pentano), un disolvente de hidrocarburo alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) o un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o *t*-butil-benceno).

10 Un disolvente orgánico aprótico es el disolvente preferente durante la alquilación, tal como tetrahidrofurano, en solitario o en combinación con otro disolvente aprótico, por ejemplo, del grupo de los disolventes apolares hexano, heptano y *t*-butil-benceno. Más preferentemente, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano.

15 Para la escisión ácida del éster (etapa c, en presencia de ácido prótico), el ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico) es el disolvente preferente.

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

20 Para la preparación de la amida secundaria de litio, se usan preferentemente de 0,8 a 1,0 equivalentes de butil-litio con respecto a la amina secundaria de fórmula (a). Más preferentemente, se usan de 0,85 a 0,95 equivalentes. Lo más preferentemente, se usan 0,9 equivalentes.

El agente alquilante preferente es 1-halo-2-etilbutano, lo más preferentemente 1-bromo-2-etilbutano.

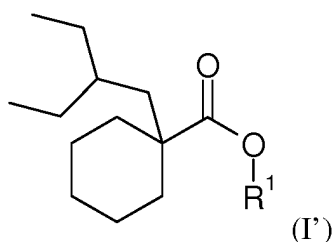
25 El éster de sulfonato de 2-etil-1-butanol preferente es éster 2-etil-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

Preferentemente, se usan de 1,1 a 1,6 equivalentes de 1-bromo-2-etilbutano, más preferentemente se usan de 1,2 a 1,4 equivalentes.

30 La alquilación se realiza preferentemente en una atmósfera de gas inerte, preferentemente en atmósfera de argón o nitrógeno. En presencia de dicitclohexilamida de litio, la alquilación se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -10 y 10 °C, más preferentemente a 0 °C.

35 En un modo de 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 (I) obtenido por cualquiera de los procedimientos y condiciones mencionadas previamente.

40 En otro modo de realización más de la presente invención, se proporciona un intermedio que tiene fórmula (I'),



en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo.

45 Los materiales y reactivos de partida, cuya ruta sintética no se divulga explícitamente en el presente documento, están disponibles en general de fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustración adicional.

50 Se usan las siguientes abreviaturas y definiciones: AcOH (ácido acético); ac. (acuoso); n-BuLi (n-butil-litio); CDCl₃ (cloroformo deuterado); d (doblete); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); equiv. (equivalente); g (gramo); CG (cromatografía de gases); h (hora); HBr (ácido bromhídrico); HCl (ácido clorhídrico); KOH (hidróxido de potasio); KOtBu (*tert*-butóxido de potasio); M (molar); m (multiplete); Me (metilo); MeOH (metanol); ml (mililitro); N (normalidad); NaCl (cloruro de sodio); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); RMN (resonancia magnética nuclear); TA (temperatura ambiente); s (singlete); sat. (saturado); t (tripleto); TBAB (bromuro de

55

tetrabutilamonio); TBME (éter t-butil metílico); THF (tetrahidrofurano); p-TsOH (ácido p-toluenosulfónico monohidrato);

Ejemplo 1.1: Preparación de éster etílico del ácido ciclohexanocarboxílico

A una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (23,1 g, 180 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió p-TsOH (1,027 g, 5,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 78-79 °C y, durante varias horas, el disolvente se retiró por destilación lentamente mientras el volumen se mantenía relativamente constante por la adición de etanol nuevo. La agitación a temperatura de reflujo se continuó durante la noche. Se le añadió un parte adicional de p-TsOH (685 mg, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 79 °C durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción enfriada se concentró hasta casi ¼ del volumen, se diluyó con TBME y se extrajo con NaHCO₃ ac. frío. La fase acuosa se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se lavaron con agua hasta neutralidad, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 26,5 g de producto en bruto que se destiló a 40 °C (0,25 mbar) para dar 24,5 g (87 %) de éster etílico del ácido ciclohexanocarboxílico, pureza por CG > 99 % (área). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): ppm 1,22 (t, 3H), 1,08-1,80 (m, 8H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 4,11 (c, 2H).

Ejemplo 1.2: Preparación de éster n-propílico del ácido ciclohexanocarboxílico

A la sal de sodio del ácido ciclohexanocarboxílico (5,0 g, 33,3 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (1,074 g, 3,33 mmol) y 1-bromopropano (4,545 g, 49,95 mmol) en THF (120 ml). Se agitó la mezcla 72 h a 50 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el precipitado con THF. Se concentró el filtrado y se diluyó el residuo con TBME. La solución se lavó con agua y las fases acuosas se volvieron a extraer con TBME. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 4,2 g (74 %) de éster n-propílico del ácido ciclohexanocarboxílico como un líquido, pureza por CG 99 % (área). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): ppm 0,94 (t, 3H), 1,15-1,36 (m, 3H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,55-1,81 (m, 5H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 4,02 (c, 2H).

Ejemplo 1.3: Preparación de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico

A una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (22,0 g, 172 mmol) en isopropanol (66 ml) y ciclohexano (44 ml) se le añadió p-TsOH (653 mg, 3,43 mmol). La mezcla se calentó con agitación hasta 70-73 °C y el disolvente se retiró por destilación lentamente mientras el volumen se mantenía relativamente constante por la adición de mezcla de disolvente nueva. Después de 6 h, se le añadió una segunda parte de p-TsOH (653 mg, 3,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 71 °C durante la noche (sin retirar por destilación el disolvente). Después de un total de 24 h, la mezcla de reacción enfriada se concentró a ¼ del volumen. Se le añadieron hielo y NaHCO₃ ac. y la mezcla se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas se lavaron hasta neutralidad con solución ac. diluida. de NaCl, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (28,5 g) se destiló a 40 °C (0,2 – 0,16 mbar) para dar 27,75 g (93 %) de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico como un líquido incoloro, pureza por CG 98 % (área). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1,21 (d, 6H), 1,17-1,34 (m, 3H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 4,94-5,04 (m, 1H).

Ejemplo 1.4 (de referencia): Preparación de éster *tert*-butílico del ácido ciclohexanocarboxílico

A una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 78 mmol) en DCM (75 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (765 mg, 7,8 mmol). A una temperatura entre -15 °C y -10 °C, se introdujo isobutileno (10,94 g, 195 mmol) durante 1 h. El baño de refrigeración se retiró y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, se introdujo una segunda parte de isobutileno (10,94 g, 195 mmol) durante 1 h a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h adicionales, después se le añadió NaHCO₃ (7,864 g, 93,6 mmol) antes de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 h más. Se le añadió agua (50 ml) con agitación. Después de 45 min, la mezcla de reacción se sometió a post-tratamiento y se lavó hasta neutralidad. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El producto en bruto (13,5 g) se destiló sobre una columna Vigreux a 35 °C (0,04 mbar) para dar 10,9 g (76 %) de éster *tert*-butílico del ácido ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1,12-1,54 (m, 14H), 1,55-1,99 (m, 5H), 2,12-2,22 (m, 1H).

Ejemplo 2.1: Preparación de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diciclohexilamina (14,24 g, 78,5 mmol) en THF (35 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (44,2 ml, 70,7 mmol) con agitación durante 50 min a una temperatura entre -20 °C y -15 °C. La suspensión naranja resultante se agitó 10 min a -20 °C y después se añadió a través de un tubo de teflón durante 20 min a una solución agitada de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 58,75 mmol) en THF (75 ml) a 0-2 °C. A la solución resultante se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (13,58 g, 82,25 mmol) en THF (37,5 ml) a 0 °C durante 15 min. La solución se agitó durante la noche a 0 °C y durante otras 3 h a temperatura ambiente. Se le añadió agua enfriada en hielo a 5 °C (25 ml), seguida de HCl 2 N (60 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se

concentraron. El producto en bruto (15,5 g) se destiló a 60 °C (0,05 mbar) para dar 12,7 g (85 %) de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 99,2 % (área de CG). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): ppm 0,80 (t, 6H), 1,15-1,39 (m, 11H), 1,23 (d, 6H), 1,40 (d, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H), 2,2-2,12 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H).

Ejemplo 2.2: Preparación de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diciclohexilamina (4,263 g, 23,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (13,23 ml, 21,15 mmol) con agitación durante 20 min a una temperatura entre -20 °C y -15 °C. Esta suspensión naranja se agitó 10 min a -20 °C y después se calentó hasta 0 °C. A esta suspensión naranja se le añadió una solución de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico (3,0 g, 17,63 mmol) en THF (22 ml) durante 15 min a 0 °C. La solución resultante se agitó 30 min a 0 °C, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (4,073 g, 24,7 mmol) en THF (11 ml) a la misma temperatura durante 15 min. La agitación a 0 °C se continuó durante la noche y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. Se le añadió agua fría a 5 °C (20 ml), seguida de HCl 2 N (50 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (4,7 g) se destiló a 50 °C (0,01 mbar) para dar 3,95 g (88 %) de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 97 % (área de CG).

Ejemplo 2.3: Preparación de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diciclohexilamina (2,85 g, 15,7 mmol) en THF (7 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (8,8 ml, 14,1 mmol) con agitación durante 20 min a -65 °C. La suspensión se calentó hasta -40 °C y después se añadió a través de un tubo de teflón durante 20 min a una solución agitada de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 11,75 mmol) en THF (15 ml) a -65 °C. La solución resultante se agitó 1 h a -65 °C, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (2,715 g, 16,45 mmol) en THF (7,5 ml) a -65 °C durante 15 min. La solución se agitó 1,5 horas a -65 °C y luego durante la noche sin un baño de refrigeración mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Se le añadió agua enfriada en hielo a 5 °C (15 ml), seguida de HCl 2 N (30 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (2,9 g) se destiló a 50 °C (0,01 mbar) para dar 2,5 g (84 %) de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 93 % (área de CG) (diciclohexilamida del ácido ciclohexanocarboxílico como impureza: no detectable ni en el producto destilado ni en el producto en bruto).

Ejemplo 2.4: Preparación de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diisopropilamina (1,90 g, 18,75 mmol) en THF (9 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (10,6 ml, 16,9 mmol) con agitación durante 20 min a -65 °C. La suspensión se calentó hasta -40 °C y después se añadió a través de un tubo de teflón durante 20 min a una solución agitada de éster isopropílico del ácido ciclohexanocarboxílico (2,393 g, 14,1 mmol) en THF (20 ml) a -65 °C. La solución resultante se agitó 0,5 h a -65 °C, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (3,249 g, 19,68 mmol) en THF (10 ml) a -65 °C durante 15 min. La solución se agitó 1,5 horas a -65 °C y luego durante la noche sin un baño de refrigeración mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Se le añadió agua enfriada en hielo a 5 °C (15 ml), seguida de HCl 2 N (30 ml). La fase orgánica se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (3,5 g) se destiló a 55 °C (0,01 mbar) para dar 2,9 g (81 %) de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 93 % (área de CG) (diisopropilamida del ácido ciclohexanocarboxílico como impureza: 0,9 % en el producto destilado y 0,7 % en el producto en bruto).

Ejemplo 2.5: Preparación de éster etílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diisopropilamina (2,37 g, 23,4 mmol) en THF (12 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (13,2 ml, 21,09 mmol) con agitación durante 20 min a -65 °C. La suspensión se calentó hasta -40 °C y después se añadió a través de un tubo de teflón durante 20 min a una solución agitada de éster etílico del ácido ciclohexanocarboxílico (2,196 g, 14,1 mmol) en THF (20 ml) a -65 °C. La solución resultante se agitó 1 h a -65 °C, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (3,714 g, 22,5 mmol) en THF (10 ml) a -65 °C durante 20 min. La solución se agitó 1,5 horas a -65 °C y luego durante la noche sin un baño de refrigeración mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Se le añadió agua enfriada en hielo a 5 °C (15 ml), seguida de HCl 2 N (30 ml). La fase orgánica se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (3,4 g) se destiló a 50 °C (0,01 mbar) para dar 2,6 g (77 %) de éster etílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 92,6 % (área de CG) (diisopropilamida del ácido ciclohexanocarboxílico como impureza: 3,8 % en el producto destilado y 3,1 % en el producto en bruto).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): ppm 0,80 (*t*, 6H), 1,12-1,39 (*m*, 11H), 1,24 (*t*, 3H), 1,42 (*d*, 2H), 1,51-1,62 (*m*, 2H), 2,2-2,12 (*m*, 2H), 4,11 (*c*, 2H).

Ejemplo 2.6: Preparación de éster etílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de dicitclohexilamina (15,55 g, 85,77 mmol) en THF (90 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (48,0 ml, 76,8 mmol) con agitación durante 50 min a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $-15\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión naranja se agitó 10 min a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. A esta suspensión se le añadió una solución de éster etílico del ácido ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 64,0 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se agitó 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (14,79 g, 89,6 mmol) en THF (37,5 ml) a la misma temperatura durante 15 min. Se continuó la agitación 5 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y durante la noche a temperatura ambiente. Se le añadió agua fría a $5\text{ }^\circ\text{C}$ (25 ml), seguida de HCl 2 N (60 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (16,0 g) se destiló a $60\text{ }^\circ\text{C}$ (0,05 mbar) para dar 12,1 g (79 %) de éster etílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 97 % (área de CG) (dicitclohexilamida del ácido ciclohexanocarboxílico como impureza: no detectable en el producto destilado y 0,7 % en el producto en bruto).

Ejemplo 2.7 (de referencia): Preparación de éster metílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de diisopropilamina (2,37 g, 23,4 mmol) en THF (12 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (13,2 ml, 21,09 mmol) con agitación durante 20 min a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión se calentó hasta $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y después se añadió a través de un tubo de teflón durante 15 min a una solución agitada de éster metílico del ácido ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 14,1 mmol) en THF (20 ml) a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. La solución amarilla resultante se agitó 10 min a $-65\text{ }^\circ\text{C}$, entonces se añadió durante 30 min a una solución de 1-bromo-2-etilbutano (3,714 g, 22,5 mmol) en THF (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agitó 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y luego durante la noche sin un baño de refrigeración mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se le añadió agua enfriada en hielo a $5\text{ }^\circ\text{C}$ (15 ml), seguida de HCl 2 N (30 ml). La fase orgánica se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (3,3 g) se destiló a $45\text{ }^\circ\text{C}$ (0,01 mbar) para dar 2,1 g (66 %) de éster metílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 92,5 % (área de CG). La estructura del compuesto del título se confirmó por CG-EM ($M = 226$).

Ejemplo 2.8: Preparación de éster *n*-propílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de dicitclohexilamina (4,281 g, 23,6 mmol) en THF (27 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (13,22 ml, 21,14 mmol) con agitación durante 50 min a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $-15\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión naranja se agitó 10 min a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. A esta suspensión se le añadió una solución de éster *n*-propílico del ácido ciclohexanocarboxílico (3,0 g, 17,62 mmol) en THF (9 ml) durante 15 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se agitó 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (4,072 g, 24,67 mmol) en THF (11,25 ml) a la misma temperatura durante 15 min. Se continuó la agitación 5 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y durante la noche a temperatura ambiente. Se le añadió agua fría a $5\text{ }^\circ\text{C}$ (25 ml), seguida de HCl 2 N (60 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (5,1 g) se destiló a $60\text{ }^\circ\text{C}$ (0,05 mbar) para dar 3,47 g (77 %) de éster *n*-propílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 97 % (área de CG). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): ppm 0,79 (*t*, 6H), 0,96 (*t*, 3H), 1,15-1,42 (*m*, 10H), 1,41-1,43 (*m*, 2H), 1,52-1,61 (*m*, 3H), 1,63-1,70 (*m*, 2H), 2,06-2,14 (*m*, 2H), 4,0 (*t*, 2H).

Ejemplo 2.9 (de referencia): Preparación de éster *t*-butílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico

A una solución de dicitclohexilamina (13,19 g, 72,72 mmol) en THF (90 ml) se le añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (40,7 ml, 65,12 mmol) con agitación durante 50 min a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $-15\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión naranja se agitó 10 min a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. A esta suspensión se le añadió una solución de éster *t*-butílico del ácido ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 54,3 mmol) en THF (30 ml) durante 15 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se agitó 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, después se le añadió 1-bromo-2-etilbutano (12,54 g, 76,0 mmol) en THF (37,5 ml) a la misma temperatura durante 15 min. Se continuó la agitación 5 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y durante la noche a temperatura ambiente. Se le añadió agua fría a $5\text{ }^\circ\text{C}$ (25 ml), seguida de HCl 2 N (60 ml). La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y tolueno. La fase orgánica del filtrado se lavó con solución NaHCO_3 ac. sat. y con NaCl ac. Las fases acuosas se extrajeron con tolueno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto (12,9 g) se destiló a $60\text{ }^\circ\text{C}$ (0,05 mbar) para dar 7,6 g (52 %) de éster *t*-butílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro, pureza 96 % (área de CG). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): ppm 0,81 (*t*, 6H), 1,12-1,60 (*m*, 15H), 1,48 (*s*, 9H), 1,95-2,05 (*m*, 2H).

Ejemplo 3.1: Preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico a partir del éster isopropílico

Una mezcla de éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (10 g, 39,4 mmol) y yoduro de sodio (886 mg, 5,91 mmol) en AcOH (80 ml) se agitó 50 min a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 100 °C. Se le añadió HBr ac. al 48 % (30 ml, 265 mmol) gota a gota durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó 28 horas a 100 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (120 ml) y agua enfriada en hielo (120 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaCl ac. diluido. Las fases acuosas se extrajeron con otra parte de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo (9,1 g) se suspendió en NaOH 4 N y hielo (30 g). La solución alcalina (pH 12) se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y se acidificó hasta pH 1 usando H₂SO₄ ac. La extracción con DCM (3 x 100 ml), el lavado con NaCl ac. diluido, el secado sobre sulfato de sodio y la evaporación dieron 7,84 g (94 %) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, pureza 99,3 % (área de CG, después de la derivatización con diazometano). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): ppm 0,81 (*t*, 6H), 1,15-1,65 (*m*, 15H), 2,05-2,15 (*m*, 2H), 12 (*s ancho*, 1H).

Ejemplo 3.2: Preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico a partir del éster isopropílico

El éster isopropílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (3,0 g, 11,8 mmol) se disolvió en etilenglicol (48 ml). Se le añadió KOH en polvo (6,0 g, 107 mmol) y se agitó la mezcla 42 horas a 160 °C. La mezcla de reacción enfriada se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua enfriada en hielo (120 ml) y H₂SO₄ 4 M (40 ml), y se extrajo con DCM (2 x 120 ml). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl ac. diluido hasta neutralidad, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo (2,5 g) se suspendió en NaOH 4 N y hielo (30 g). La solución alcalina (pH 12) se extrajo con TBME (40 ml). La fase de TBME se lavó dos veces con NaOH 4 N/hielo. Las fases acuosas básicas se acidificaron hasta pH 1 usando H₂SO₄ ac. La extracción con DCM (2 x 50 ml), el lavado con NaCl ac. diluido, el secado sobre sulfato de sodio y la evaporación dieron 1,5 g (60%) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, pureza 94,1% (área de CG, después de la derivatización con diazometano).

Ejemplo 3.3: Preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico a partir del éster etílico

El éster etílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 8,32 mmol) se añadió gota a gota con agitación a una solución de KOtBu (3,735 g, 33,3 mmol) en THF (15 ml) que contenía una pequeña cantidad de agua (225 mg, 12,5 mmol). Se agitó la mezcla 20 h a 54 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo y H₂SO₄ 4 N y se extrajo con DCM (2 x 150 ml) después de ajustar hasta pH 1. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl ac. diluido (100 ml), se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 1,748 g (99 %) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, pureza 95,2 % (CG con estándar interno).

Ejemplo 3.4: Preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico a partir del éster *n*-propílico

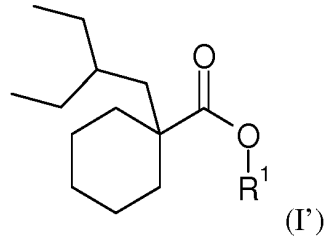
El éster *n*-propílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (2,3 g, 9,04 mmol) se añadió gota a gota con agitación a una solución de KOtBu (4,058 g, 36,2 mmol) en THF (17 ml) que contenía una pequeña cantidad de agua (244 mg, 13,6 mmol). Se agitó la mezcla 20 h a 54 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo y H₂SO₄ 4 N y se extrajo con DCM (2 x 150 ml) después de ajustar hasta pH 1. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl ac. diluido (100 ml), se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 1,901 g (99 %) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, pureza 96 % (área de CG).

Ejemplo 3.5 (de referencia): Preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico a partir del éster *t*-butílico

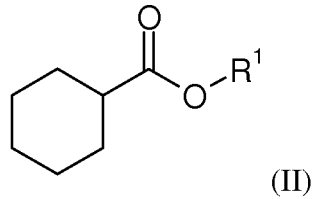
A una solución agitada de éster *t*-butílico del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 7,45 mmol) en AcOH (6 ml) se le añadió gota a gota H₂SO₄ 4 M (0,6 ml, 2,4 mmol) a 95 °C. Después de 18 h a esta temperatura, se le añadió otra parte de AcOH (4 ml) y H₂SO₄ 4 M (0,6 ml, 2,4 mmol) y la agitación a 95 °C se continuó durante 4 h. Entonces, de acuerdo con la CG, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y después se sometió a post-tratamiento por extracción para dar 1,4 g (88 %) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, pureza 99 % (área de CG).

REIVINDICACIONES

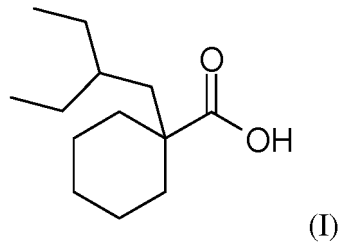
- 5 1. Un procedimiento para la preparación del derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de fórmula (I')



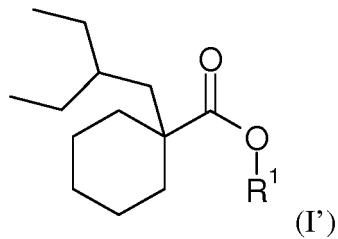
- 10 que comprende hacer reaccionar el derivado de éster del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (II):



- 15 en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo, con un agente alquilante, en presencia de una amida secundaria de litio.
2. Un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):



- 20 que comprende una escisión ácida, en la que un ácido prótico escinde el derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I')

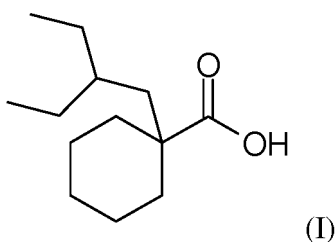


- 25 en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I), que comprende una escisión ácida en la que el yoduro de sodio promueve la escisión de derivado de éster del ácido 1-(2-etil-butil)ciclohexanocarboxílico de fórmula (I').

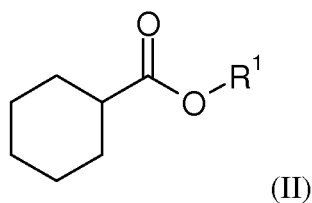
30

4. Un procedimiento para la preparación de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico de fórmula (I):



5 que comprende las siguientes etapas:

a) esterificación del ácido ciclohexanocarboxílico para obtener un derivado de éster del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (II):



10

en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo;

15

b) reacción de dicho éster del ácido ciclohexanocarboxílico con un agente alquilante, en presencia de una amida secundaria de litio;

c) hidrólisis del éster del compuesto (I') como se define en la reivindicación 1 para obtener un compuesto de fórmula (I).

20

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que la amida secundaria de litio se forma poniendo en contacto una amina secundaria con un agente de litio.

25

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 4 o 5, en el que la amida secundaria de litio es dicitlohexilamida de litio.

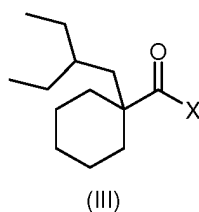
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la escisión del éster, la etapa c), se lleva a cabo en presencia de yoduro de sodio y un ácido prótico.

30

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 a 7, en el que el agente alquilante es 1-bromo-2-etilbutano.

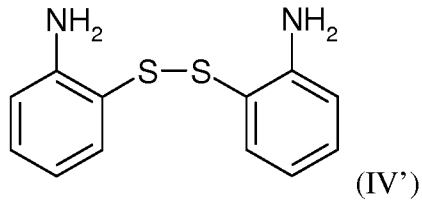
35

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 4, que comprende adicionalmente la etapa de halogenación del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 2, para obtener un compuesto de fórmula (III), en la que X es I, Br, Cl o F:

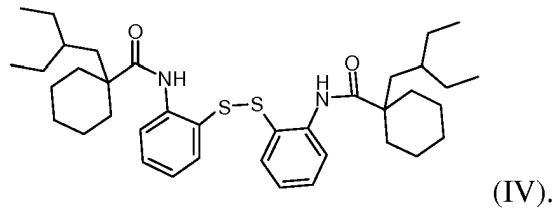


40

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente la etapa de acilación de un compuesto de fórmula IV'

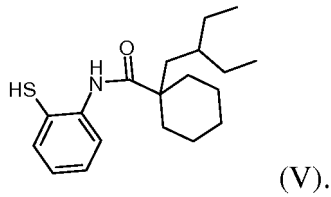


con el compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IV



5

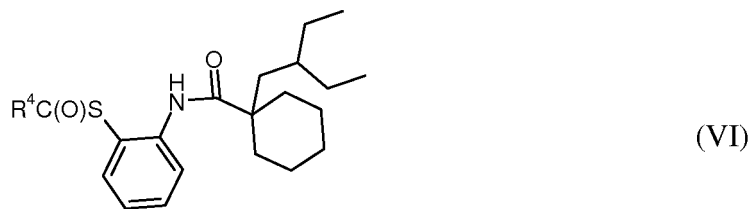
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende adicionalmente la etapa de reducción del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V



10

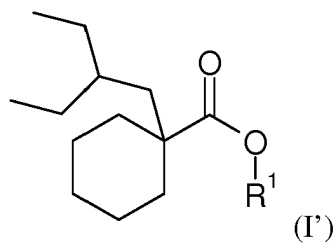
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente la etapa de acilación del compuesto de fórmula V con $R^4C(O)X'$, en la que X' es I, Br, Cl o F y R^4 es alquilo (C_1-C_8), para obtener un compuesto de fórmula VI

15

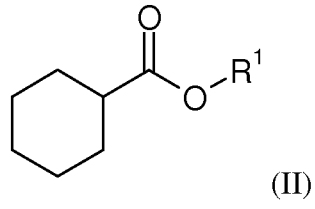


13. Un procedimiento para la preparación de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenil]-2-metilpropanoato, que comprende la formación de un compuesto de fórmula (I):

20

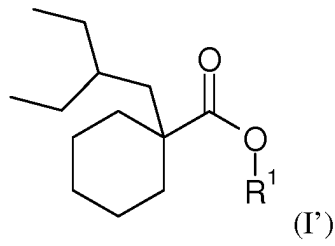


que comprende hacer reaccionar el derivado de éster del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (II):



en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo, con un agente alquilante, en presencia de una amida secundaria de litio.

5 14. Un compuesto de fórmula (I')



en la que R¹ es etilo, propilo o isopropilo.

10