



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720848-0 A2



* B R P I 0 7 2 0 8 4 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/12/2007

(43) Data da Publicação: 05/03/2014

(RPI 2252)

(51) Int.Cl.:

C07C 51/353

C07C 61/08

C07C 319/06

C07C 319/20

C07C 327/30

C07C 321/24

C07C 321/28

C07C 51/60

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE
ÁCIDO1-(2-ETIL-BUTIL)- CICLO-
HEXANOCARBOXÍLICO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 EP 06126724.1

(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): Bruno Lohri, Ursula Hoffmann

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

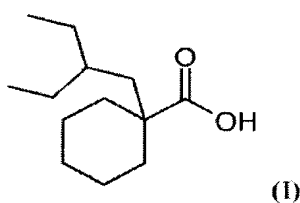
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007063582 de
10/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/074677de
26/06/2008

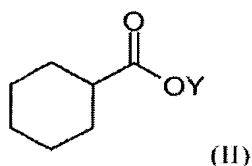
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 1-(2-ETIL-BUTIL)-CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO**".

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que é útil como um intermediário na preparação de compostos farmacêuticos ativos.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (I):



10 que compreende reação de derivado de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):



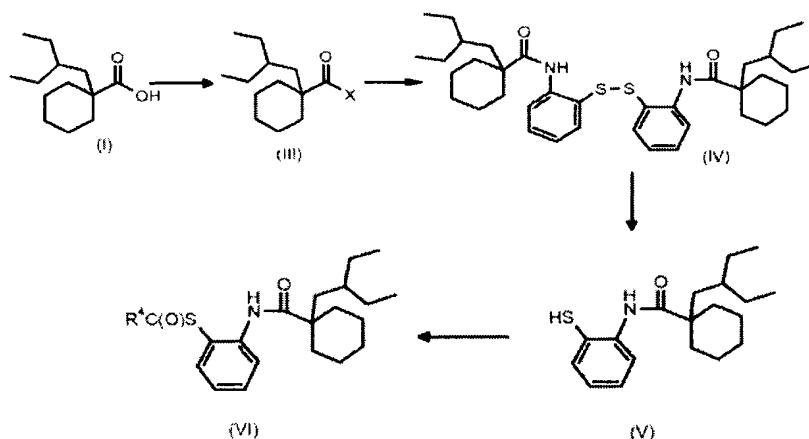
em que Y é um metal de álcali, com um agente alquilante tal como um 1-halo-2-etilbutano ou um éster de sulfonato de 2-etil-1-butanol, na presença de uma amina secundária e (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio.

15

O composto de fórmula (I) pode ser usado como um intermediário na síntese de valiosos compostos farmacêuticos, tais como aqueles descritos em EP1.020.439.

Adequadamente, em outra modalidade a presente invenção fornece um processo compreendendo as etapas sintéticas representadas no esquema seguinte:

20



em que X é I, Br, Cl ou F e R^4 é C_1 - C_8 alquila. Em particular, o processo compreende reação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico (I) com agente de halogenação, tal como PX_3 , PX_5 , SOX_2 ou NCX , para obter o haleto de acila de fórmula (III). A etapa de halogenação é de preferência realizada na presença de tri- $(C_1$ - $C_5)$ alquilamina. Além disso, o processo compreende reação do haleto de acila com bis(2-aminofenil)dissulfeto para acilar os grupos aminos do (2-aminofenil)disulfeto, reduzindo o produto de dissulfeto amino-acilado com agente de redução tal como trifenilfosfina, zinco ou boridreto de sódio para produzir o produto de tiol, e acilação do grupo tiol no produto tiol com $R^4C(O)X'$, em que X' é I, Br, Cl ou F.

As etapas adicionais podem ser executadas, por exemplo, de acordo com os procedimentos descritos em Shinkai e outros, J. Med. Chem. 43:3566-3572 (2000) e WO 2007/051714.

De preferência o agente de halogenação é selecionado de cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo, tribrometo de fósforo e fluoreto cianúrico, de preferência cloreto de tionila. O haleto de acila de fórmula (III) em que X é Cl é mais preferido.

Na etapa de acilação de tiol, de preferência o agente de acilação é $R^4C(O)X'$, em que X' é Cl. De preferência R^4 é isopropila.

A menos que de outra forma indicado, os seguintes termos usados na especificação e reivindicações têm os significados dados abaixo:

O termo "halo" significa cloro, bromo ou iodo.

O termo "metal de álcali" compreende lítio, sódio, potássio, rubídio e cézio. De preferência, metal de álcali é lítio ou sódio. Destes, sódio é

mais preferido.

"(C₁-C₆)alquila" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila e t-butila, pentila, hexila.

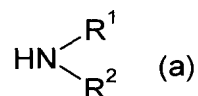
5 "(C₃-C₆)cicloalquila" refere-se a um único anel carbocíclico saturado, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

"(C₁-C₆)alquil lítio" é compreendido como sendo uma cadeia de (C₁-C₆)alquila tal como definida acima substituída por um átomo de lítio, tal como butil lítio, hexil lítio, sec-butil lítio.

10 "(C₁-C₆)alcóxi" é compreendido como sendo um - O-(C₁-C₆)alquila em que (C₁-C₆)alquila é tal como definido acima, tal como metóxi, etóxi, isopropoxi.

"fenila substituída" refere-se a uma fenila substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em (C₁-C₃)alquila, nitro e um átomo de halogênio tal como flúor, bromo, clo-
15 ro.

"Amina secundária" refere-se a uma amina de fórmula (a)



onde R¹ e R² podem ser os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente de (C₁-C₆)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila, ou R¹ e R² considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um
20 (C₄-C₈)heterocicloalcano contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado de O ou N.

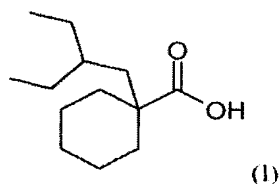
Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina,
25 dietilamina, di-isopropilamina, diciclo-hexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina e metilpropilamina. De preferência, a amina secundária é selecionada de dietilamina, di-isopropilamina, diciclo-hexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina e morfolina. A mais preferida amina secundária é dietilamina.

30 "(C₄-C₈)heterocicloalcano" refere-se a um composto cíclico não-aromático saturado de 4 a 8 átomos de anel em que um ou dois átomos de

anel são heteroátomos selecionados de N ou O, e o heterocicloalcano pode ser opcionalmente substituído com um ou mais (C₁-C₃)alquila, de preferência um (C₁-C₃)alquila.

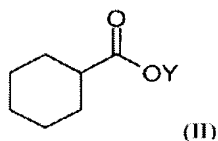
"Éster de sulfonato de 2-etil-1-butanol" se refere a um fenil-sulfonato substituído ou um não-substituído, um naftaleno-sulfonato não-substituído ou um éster de (C₁-C₆)alquilsulfonato derivado de 2-etil-1-butanol em que fenila substituída e a cadeia de (C₁-C₆)alquila são tais como anteriormente definidas aqui. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, éster de 2-etil-butila de ácido benzenossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido 1-naftalenossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido 2-naftalenossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido tolueno-4-sulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido 4-nitro-benzenossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido 2,4,6-trimetil-benzenossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido etanosulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido metanosulfônico e éster de 2-etil-butila de ácido butanosulfônico.

A presente invenção também é dirigida a um processo para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (I):



que compreende as etapas seguintes:

a) alquilação de um derivado de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):

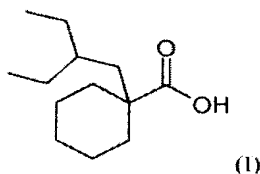


em que Y é um metal de álcali, com um agente alquilante, na presença de uma amina secundária e (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio, e

b) purificação do composto de fórmula (I) por extração com uma solução aquosa com um pH na faixa de 7,5 - 11.

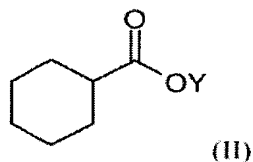
Em outra modalidade, a presente invenção é dirigida a um pro-

cesso para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (I):



que compreende as etapas seguintes:

- a) reação de ácido ciclo-hexassocarboxílico com um composto de metal de álcali básico, tais como um hidreto de metal de álcali (por exemplo NaH, KH), uma amida de metal de álcali (por exemplo NaNH₂, LiNH₂), um alcóxido de metal de álcali (por exemplo, NaOMe, LiOMe, NaOEt, LiOEt, KOEt, NaOiPr, KOiPr), um hidróxido de metal de álcali (por exemplo LiOH, NaOH, KOH), um carbonato de metal de álcali (por exemplo Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃) ou um carbonato de hidrogênio de metal de álcali (por exemplo NaHCO₃, KHCO₃) para formar um sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):



em que Y é um metal de álcali;

- b) reação do referido sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico com um agente alquilante, na presença de uma amina secundária e (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio;

c) purificação do composto de fórmula (I) por extração com uma solução aquosa com um pH na faixa de 7,5 - 11.

De acordo com a presente invenção, o composto de metal de álcali preferido é hidreto de sódio quando as etapas anteriores a), b) e c) são realizados como uma síntese "one-pot".

De preferência, (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio é adicionado primeiro ao sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II), na presença de uma amina secundária, seguida pela adição de um agente alquilante.

De acordo com a presente invenção, o composto de metal de álcali preferido usado é hidróxido de sódio ou metóxido de sódio. Metóxido de sódio é o mais preferido composto de metal de álcali.

5 A presente invenção ocorre na presença de um solvente orgânico tal como um éter como solvente (por exemplo tetra-hidrofurano, éter de di-isopropila, éter de t-butilmetila ou éter de dibutila), um solvente de álcool (por exemplo metanol ou etanol), um solvente de hidrocarboneto alifático (por exemplo hexano, heptano ou pentano), um solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado (por exemplo ciclo-hexano ou ciclopentano) ou solvente
10 aromático (por exemplo tolueno ou t-butil-benzeno).

Além dos solventes anteriormente listados aqui, a etapa de purificação, pode ocorrer na presença de um solvente clorado (por exemplo clorato de metileno ou clorofórmio), ou um solvente mineral (água).

Um solvente orgânico não-aprótico é o solvente preferido durante a alquilação, tal como tetra-hidrofurano, sozinho ou em combinação com
15 outro solvente não-aprótico, por exemplo do grupo do hexano de solventes apolar, heptano e t-butil-benzeno. De preferência o solvente não-aprótico é tetra-hidrofurano.

De preferência, a presente invenção ocorre na presença da
20 quantidade catalítica de uma amina secundária.

O processo presente é de preferência realizado com 0,05 a 1,0 equivalente, mais preferivelmente com 0,1 a 0,3 equivalente de uma amina secundária em relação ao sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II). De preferência 0,1 equivalente de uma amina secundária em
25 relação ao composto de fórmula (II) é usado.

O agente de lítio preferido é (C₁-C₆)alquil lítio, e butil lítio é o mais preferido.

1,1 a 1,3 equivalente de butil lítio em relação ao sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II) são de preferência usados para as etapas de alquilação. Mais preferidos, 1,1 a 1,2 equivalente são usados. De preferência 1,2 equivalente são usados.
30

De acordo com a presente invenção, (C₁-C₆)alquil lítio adicional pode ser adicionado à mistura reacional depois da etapa de alquilação e an-

tes da extração.

A solução aquosa preferida quanto a etapa de extração tem um pH dentro da faixa de 7,5 - 10, mais preferivelmente 8,5 - 9,5 e de mais preferência tem um pH de 9.

5 De acordo com a presente invenção a solução aquosa quanto a etapa de extração é de preferência selecionado de bases inorgânicas ou bases orgânicas, uma mistura da mesma, ou de soluções de tamponadas geralmente conhecidas de pH adequado. A base inorgânica preferida é uma base de álcali, tal como álcalicarbonato, álcalicarbonato, álcali-borato, fos-
10 fato de álcali, álcali-hidróxido. Uma solução aquosa mais preferida é selecionada da solução de bicarbonato de potássio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, borato de sódio, hidróxido de sódio, ou uma mistura da mesma. A solução aquosa mais preferida é uma solução de bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio ou uma mistura da mesma.

15 A concentração preferida da solução de butil lítio é 1,6 a 2,5 M, mais preferivelmente 1,6 M.

A temperatura preferida para a adição de BuLi é 15 - 40°C. A mais preferida temperatura para a adição de butil lítio é 20 - 25°C.

De preferência o butil lítio é adicionado durante 1 a 5 período de
20 horas, de preferência 3 - 4 horas.

O agente alquilante preferido é 1-halo-2-etilbutano, de preferência 1-bromo-2-etilbutano.

O éster de sulfonato preferido de 2-etil-1-butanol é éster de 2 etil-butila de ácido tolueno-4-sulfônico.

25 De preferência 1,2 equivalentes de 1-bromo-2-etilbutano são usados.

A temperatura de adição preferida de 1-bromo-2-etilbutano é 8 - 12°C.

O tempo de reação leva 5 a 24 horas, de preferência 6 a 7 ho-
30 ras.

De preferência o agente alquilante é adicionado imediatamente à mistura reacional depois da adição completa de alquil lítio, a uma temperatura entre 8 - 12°C.

A temperatura de reação preferida, uma vez que a adição do agente alquilante é completada, está entre 0 e 40°C, de preferência está entre 33 e 37°C.

5 A alquilação é realizada de preferência sob uma atmosfera de gás inerte, de preferência sob argônio ou nitrogênio.

Em uma modalidade adicional a presente invenção fornece um processo para a preparação de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino]fenil]2-metilpropanotioato compreendendo a formação de um composto de fórmula (I) obtido por quaisquer dos processos e condições anteriormente mencionados.

Os exemplos seguintes são fornecidos com a finalidade da ilustração adicional e não são pretendidos para limitar o escopo da invenção reivindicada.

As abreviações seguintes e definições são usadas: br (amplo);
 15 BuLi (butil lítio); CDCl₃ (clorofórmio deuterado); sal de Li de CHCA (sal de lítio de ácido ciclo-hexassocarboxílico); sal de Na de CHCA (sal de sódio de ácido ciclo-hexassocarboxílico); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); eq. (equivalente); g (grama); GC (cromatografia de gás); h (hora); HCl (ácido clorídrico); M (Molar); m (multiplete); Me (metila); MeOH (metanol); mL (mililitro); RMN (ressonância magnética nuclear); PhLi (fenil lítio); TA (temperatura ambiente); s (singleto); t (trigêmeo); TBME (éter de metila de t-butila); THF (tetra-hidrofurano);

Exemplo 1: Preparação de sal de Na de CHCA.

A 5 - 10°C, uma solução de ácido ciclo-hexassocarboxílico (25,0 g, 195 mmols) em MeOH (75 mL) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos para metóxido de sódio a 5,4 M (36,1 mL, 195 mmols) que foi diluída com MeOH (50 mL). A mistura foi agitada 4 horas a temperatura ambiente. Heptano (100 mL) foi adicionado gota a gota. Da suspensão assim formada mais do MeOH foi removido em um evaporador rotatório. Heptano (150 mL)
 30 foi adicionado e a suspensão branca foi agitada 2 horas a 0°C e filtrada. A torta filtrada foi lavada com heptano e secada para produzir 27,41 g (94%) de sal de Na de CHCA como cristais brancos. Análise Calculada para C₇H₁₁NaO₂ C, 55,99; H, 7,38. Encontrado: C, 55,69; H, 7,25.

Exemplo 2: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de diisopropilamina (0,3 equivalente).

Sal de Na de CHCA (2,34 g, 15,6 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (30 mL). Diisopropilamina (474 mg, 4,68 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (13,6 mL, 21,8 mmols) durante 1,5 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a $\sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Após 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a suspensão branca foi agitada 18 horas a temperatura ambiente. A análise de GC indicou a presença de 7% de material de partida não-reagido. Uma porção adicional de BuLi a 1,6 M em hexano (2,9 mL, 4,6 mmols) foi adicionado durante 1 horas à mistura reacional e agitação a temperatura ambiente foi continuada durante outras 3 horas.

A 5°C , H_2O gelado (15 mL) foi cuidadosamente gotejada à mistura reacional sob agitação. Em seguida hexano e H_2O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo foi extraído com hexano (2 x 60 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H_2O . As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para $\sim \text{pH } 2$ com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 100 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 2,75 g do produto bruto com um conteúdo de ácido ciclo-hexanocarboxílico a 5,4% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 83,9% que corresponde a uma produção de 70%.

Exemplo 3: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de diisopropilamina (0,1 equivalente)

Sal de Na de CHCA (2,34 g, 15,6 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (30 mL). Diisopropilamina (158 mg, 1,56 mmol) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (11,2 mL, 17,9 mmols) durante 2 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmols) em THF (10

mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a $\sim 0^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Após 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a suspensão branca foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

5 A 5°C , H_2O gelado (15 mL) foi cuidadosamente gotejado para a mistura reacional sob agitação. Em seguida hexano e H_2O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo foi extraído com hexano (2 x 60 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H_2O . As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para $\sim \text{pH } 2$
10 com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 100 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 2,7 g de produto bruto com um conteúdo de ácido ciclo-hexassocarbóxico a 4,7% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarbóxico a 87,9% que corresponde a uma produção de 72%.

15 Exemplo 4: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de diisopropilamina (1,0 equivalente)

Sal de Na de CHCA (12,0 g, 80 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (150 mL). Diisopropilamina (8,09 g, 80 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (65 mL, 104
20 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (17,15 g, 104 mmols) em THF (51 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a $10 - 15^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Depois de 1 hora a mistura reacional foi aquecida
25 até 23°C e agitada 15 horas a esta temperatura.

A 5°C , H_2O gelado (90 mL) foi adicionado cuidadosamente sob agitação. Em seguida heptano e H_2O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo aquoso foi extraído com heptano (100 mL). A fase aquosa foi separada e extraída novamente com heptano (100 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H_2O . As
30 fases aquosas foram combinadas, ajustadas para $\sim \text{pH } 2$ com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 150 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vá-

cuo para produzir 14,35 g do produto bruto que - através de % de área de GC - contém ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 81,4% e ácido ciclo-hexassocarboxílico a 8,4%.

O produto bruto foi dissolvido em TBME (150 mL) e extraído com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (2 x 80 mL). As fases aquosas foram extraídas com TBME. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura diluída (120 mL), combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 12,97 g (72%) ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 93,7% de acordo com GC com padrão interno. Somente uma quantidade muito pequena de ácido ciclo-hexassocarboxílico (~0,1%) foi detectada neste produto.

Exemplo 5: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de diisopropilamina com 1-iodo-2-etilbutano como o agente alquilante

Sal de Na de CHCA (1,20 g, 8,0 mmols) na presença de diisopropilamina (0,3 equivalente) e THF foi reagido com BuLi a 1,6 M em hexano (1,4 eq + 0,3 equivalente) e o agente alquilante (1,3 equivalente) de uma maneira análoga como descrito no exemplo 2 exceto pelo fato de que 1-bromo-2-etilbutano foi substituído por 1-iodo-2-etilbutano como o agente alquilante. A reação produziu 1,35 g de produto bruto com um conteúdo de ácido ciclo-hexassocarboxílico a 6% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 74,4% que corresponde a uma produção de 59%.

Exemplo 6: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de diciclo-hexilamina (0,3 equivalente).

Sal de Na de CHCA (2,34 g, 15,6 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (30 mL). Diciclo-hexilamina (849 mg, 4,68 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (13,6 mL, 21,8 mmols) durante 1,5 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a ~0°C durante 10 minutos. depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a suspensão branca foi agitada 18 horas a temperatura ambiente. A análise de GC indicou a presença de material de partida não-reagido

a 7%.

A 5°C, H₂O gelado (15 mL) foi cuidadosamente gotejado para a mistura reacional sob agitação. Em seguida hexano e H₂O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O
5 resíduo foi extraído com hexano (2 x 60 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H₂O. As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para ~ pH 2 com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 100 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 2,3 g de produto bruto com um conteúdo
10 de ácido ciclo-hexassocarboxílico a 6,9% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 87,0% que corresponde a uma produção de 60%.

Exemplo 7: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de DEA (0,1 equivalente) com adição de adicional de BuLi.

Sal de Na de CHCA (6,0 g, 40 mmols) foi suspenso sob argônio
15 em THF (75 mL). DEA (292 mg, 4 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (30 mL, 48 mmols) durante 3 horas empregando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (8,58 g, 52 mmols) em THF (26 mL) foi adicionado gota a gota à
20 mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 17 horas a temperatura ambiente. Análise de GC indicou a presença de 12% de material de partida não-reagido. Uma porção adicional de BuLi a 1,6 M em hexano (6,2 mL, 10 mmols) foi adicionada durante 1 hora à
25 mistura reacional e a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante outras 2 horas.

A 5°C, H₂O gelado (50 mL) foi adicionado cuidadosamente sob agitação. Em seguida heptano e H₂O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo foi extraído com
30 heptano. A fase aquosa foi separada e extraída novamente com heptano. As fases orgânicas foram lavadas com H₂O. As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para pH 1 - 2 com HCl aquoso e foram duas vezes extraídas com DCM. As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída,

secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 6,86 g do produto bruto com um conteúdo de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 93,6% e ácido ciclo-hexassocarboxílico a 3,7%.

O produto bruto foi dissolvido em TBME (60 mL) e extraído com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (2 x 40 mL). As fases aquosas foram extraídas com TBME (60 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura diluída, combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 6,62 g (77%) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 99,4% de acordo com GC com padrão interno. Somente 0,2% de ácido ciclo-hexassocarboxílico (do material de partida) foi detectado por análise de GC.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (t, 6H), 1,15 – 1,65 (m, 15H), 2,05 – 2,15 (m, 2H), 11,9 (br s, 1H).

Exemplo 8: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de DEA (0,1 equivalente) sem adição de adicional de BuLi.

Sal de Na de CHCA (24,0 g, 160 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (300 mL). DEA (1,17 g, 16 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (120 mL, 192 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (34,29 g, 208 mmols) em THF (102 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 19 horas a temperatura ambiente. Análise de GC indicou a presença de 13% do material de partida não-reagido. Em contraste com o procedimento descrito no exemplo 7 nenhum adicional de BuLi foi adicionado neste momento.

A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga como descrita no exemplo 7 para produzir 28,98 g do produto bruto com um conteúdo de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 85,2% e 13,1% de material de partida.

O produto bruto foi dissolvido em TBME (100 mL) e extraído com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (2 x 120 mL). As fases aquosas foram

extraídas com TBME (120 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura diluída (120 mL), combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 25,17 g (73%) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 98,2% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser 0,3%.

Exemplo 9: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de DEA (0,1 equivalente) com terc-butilbenzeno como cossolvente.

Sal de Na de CHCA (6,0 g, 40 mmols) foi suspenso sob argônio em uma mistura de THF (60 mL) e terc-butilbenzeno (15 mL). DEA (292 mg, 4 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (30 mL, 48 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (8,58 g, 52 mmols) em THF (26 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10 - 15°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 20 horas a temperatura ambiente.

A 5°C, H₂O gelado (30 mL) foi adicionado cautelosamente sob agitação. Em seguida heptano e H₂O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo aquoso foi extraído com heptano (80 mL). A fase aquosa foi separada e extraída novamente com heptano (120 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H₂O. As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para pH 1 - 2 com HCl aquoso e foram extraídas com DCM (2 x 150 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 7,1 g do produto bruto com um conteúdo de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 82,6% e ácido ciclo-hexassocarboxílico a 9%.

O produto bruto foi dissolvido em TBME (70 mL) e extraído com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (2 x 70 mL). As fases aquosas foram extraídas com TBME (70 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura diluída (80 mL), combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas

a vácuo para produzir 6,36 g (71%) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 95,3% de acordo com GC com padrão interno. Somente uma quantidade muito pequena de ácido ciclo-hexassocarboxílico (~0.1%) foi detectada neste produto.

- 5 Exemplo 10: Alquilação na presença de DEA (0,1 equivalente) com geração *in situ* do sal de Na de CHCA

A 0°C, ácido ciclo-hexassocarboxílico (2,0 g, 15,6 mmols) em THF (15 mL) foi adicionado gota a gota durante 30 minutos sob uma atmosfera de argônio a uma suspensão agitada de hidreto de sódio a 60% em óleo
10 (811 mg, 20,3 mmols). Depois de outros 10 minutos a 0°C, a suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos.

DEA (114 mg, 1,56 mmol) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (11,7 mL, 18,7 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a
15 agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1 hora. 1-Bromo-2-etilbutano (3,35 g, 20,3 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 0°C durante 10 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente. A análise de GC indicou a pre-
20 sença de 11% de material de partida não-reagido. Uma porção adicional de BuLi a 1,6 M em hexano (1,95 mL, 3,12 mmols) foi adicionada durante 1 hora à mistura reacional e a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1 hora.

A 5°C, H₂O gelado (15 mL) foi cuidadosamente gotejado para a
25 mistura reacional sob agitação. Em seguida heptano e H₂O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo foi extraído com heptano (2 x 60 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H₂O. As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para < pH 3 com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 100 mL). As fases de dicloro-
30 metano foram lavadas com salmoura diluídas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 2,75 g de produto bruto com um conteúdo de ácido ciclo-hexassocarboxílico a 3,7% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico a 87,6% que corresponde a uma produção de 73%.

Exemplo 11: Preparação de sal de lítio de ácido ciclo-hexassocarboxílico.

Sob agitação, uma solução de ácido ciclo-hexassocarboxílico (10,0 g, 78 mmols) em MeOH (30 mL) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos a metóxido de lítio a 1 M em MeOH (78 mL, 78 mmols) a 5 - 10°C. O

5 banho de resfriamento foi removido e depois de 4 horas a temperatura ambiente, heptano (75 mL) foi adicionado lentamente. Mais do MeOH foi removido em um evaporador rotatório. Heptano (100 mL) foi adicionado à suspensão branca grossa que foi agitada 2 horas a 0°C. A suspensão foi filtrada e a torta filtrada foi lavada com heptano e secada a vácuo (< 0,1 KPa (1

10 mbar)) para produzir 10,5 g (100%) de sal de lítio de ácido ciclo-hexassocarboxílico. Análise Calculada para $C_7H_{11}LiO_2$ C, 62,70; H, 8,27. Encontrado: C, 62,03; H, 8,11; H_2O , 0,67.

Exemplo 12: Alquilação de sal de Li de CHCA na presença de DEA (0,1 equivalente).

15 Sal de lítio de ácido ciclo-hexassocarboxílico (6,0 g, 44,7 mmols, preparação vide exemplo 11) foi suspensa sob argônio em THF (75 mL). DEA (327 mg, 4,47 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (33,6 mL, 53,7 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a

20 temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (9,6 g, 58,2 mmols) em THF (26 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10 - 15°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a suspensão branca foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

25 A 5°C, H_2O gelado (30 mL) foi cautelosamente gotejado para a mistura reacional sob agitação. Em seguida hexano e H_2O foram adicionados e a mistura foi concentrada a vácuo até mais do THF ser removido. O resíduo foi extraído com hexano (80 + 120 mL). As fases orgânicas foram lavadas com H_2O . As fases aquosas foram combinadas, ajustadas para ~ pH

30 2 com HCl aquoso e extraídas com DCM (2 x 150 mL). As fases de diclorometano foram lavadas com salmoura diluída, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo para produzir 6,75 g de produto bruto com um conteúdo de ácido ciclo-hexassocarboxílico a 27,7% e ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-

hexassocarboxílico a 68,3% que corresponde a uma produção de 49%.

Exemplo 13: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de DEA (0,1 equivalente).

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) durante 4 horas a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição da mistura reacional foi aquecida a 35°C dentro de 30 minutos e agitada durante 19 horas a 33 - 37°C. Análise de GC indicou a presença de 10,8% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 10 - 20 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada duas vezes com hexanos (240 e 120 mL) e acidificada por adição de HCl 37% (35 mL) a 0 - 15°C. A solução aquosa acídica foi extraída com tolueno (240 mL) e a fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL).

A solução de tolueno com o produto bruto foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 9 por adição de 28% de NaOH) e uma vez com HCl a 0,5N (50 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 51,8 g (78,8% de produção) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 96,9% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,7% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,1%.

Exemplo 14: Alquilação de sal de Na de CHCA como no exemplo 13 mas com tempo de envelhecendo de solução de diânion (90 minutos) e com temperatura de alquilação de 20 - 25°C

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) durante 4 horas a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura rea-

cional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 20 - 25°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 60 minutos adicionais a 10 - 12°C e em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 16,5 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indicou a presença de 7,7% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 10 - 20 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada duas vezes com hexanos (240 e 120 mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (33 mL) a 0 - 15°C. A solução aquosa acídica foi extraída com tolueno (240 mL) e a fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL).

A solução de tolueno com o produto bruto (89,0% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de área e 9,5% de ácido ciclo-hexassocarboxílico de área) foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 9 por adição de 28% de NaOH) e uma vez com HCl a 0,5N (50 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 50,2 g (76,0% de produção) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 94,5% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,4% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,1%.

Exemplo 15: Alquilação de sal de Na de CHCA como no exemplo 14 mas com tempo de dosagem reduzido de BuLi (1,5 hora) e com 1,3 equivalente de 1-bromo-2-etilbutano. Solução aquosa básica foi extraída uma vez somente com hexano. Purificação extrativa com bicarbonato de sódio a 7%.

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) durante 90 minutos a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 20 - 25°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (65,0 g, 390 mmols) foi adicionado a

8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 20 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indica a presença de 9,3% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

5 A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 5 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada com hexano (240 mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (38 mL) a 10 - 15°C. A solução aquosa acídica foi ex-
10 traída com tolueno (240 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL) e concentrada a vácuo.

O resíduo foi dissolvido em tolueno (220 mL) e a solução com o produto bruto foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% e uma vez com HCl a 0,29 N (140 mL). A fase orgânica foi
15 concentrada a vácuo para produzir 42,0 g (61,7% de produção) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 92,3% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 4,5% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,1%.

Exemplo 16: Alquilação de sal de Na de CHCA como no exemplo 15 mas
20 com 0,2 equivalente de dietilamina e 3 horas de tempo de dosagem de BuLi. Purificação extrativa com bicarbonato de sódio a 7%.

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (4,4 g, 60 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) du-
25 rante 3 horas a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 20 - 25°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (65,0 g, 390 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 8 - 12°C, em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro
30 de 30 minutos e agitada durante 19 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indicou a presença de 13,7% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi a-

dicionado dentro de 5 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilado a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada com hexano (240 mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (38 mL) a 10 - 15°C. A solução aquosa acídica foi extraída com tolueno (240 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL) e concentrada a vácuo.

O resíduo foi dissolvido em tolueno (220 mL) e a solução com o produto bruto foi extraída 2 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% e uma vez com NaCl a 5% (55 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 45,2 g (65,6% de produção) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 88,5% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 5,3% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser 4,3%.

Exemplo 17: Alquilação de sal de Na de CHCA com 0,1

equivalente de dietilamina, 1,1 equivalente de BuLi, 1,2 equivalente de 1-bromo-2-etilbutano e 3 horas de tempo de dosagem de BuLi. Extração aquosa Básica com TBME. A purificação extrativa com bicarbonato de sódio a 7% ou fosfato de sódio a 7% (fixado em pH = 8,5 com ácido fosfórico).

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (206 mL, 330 mmols) durante 3 horas a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 20 - 25°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 8 - 12°C, em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 19 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indicou a presença de 18,4% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 5 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada com TBME (240 mL) resultando em um

sistema de 3 camadas. As 2 camadas inferiores foram acidificadas por adição de HCl a 37% (38 mL) a 10 - 15°C. A solução aquosa ácida foi extraída com tolueno (240 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo (50,4 g) que contém 66,4% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico e 27,3% de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi dividido em 2 partes iguais.

25,2 g do resíduo bruto foram dissolvidos em tolueno (110 mL). Em seguida, a solução de tolueno foi extraída 3 vezes (75 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% e uma vez com H₂O (50 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 17,5 g (52,0% de produção) ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 93,9% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,8% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser 0,33%.

A segunda parte do resíduo bruto (25,2 g) foi dissolvida em 110 mL de tolueno. Em seguida, a solução de tolueno foi extraída duas vezes (75 mL cada) com fosfato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 8,5 com H₃PO₄). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 20,0 g (52,8% de produção) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 83,5% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,0% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser 10,6%.

Exemplo 18: Alquilação de sal de Na de CHCA com 0,1 equivalente de dietilamina, 1,2 equivalente de BuLi, 1,2 equivalente de 1-bromo-2-etilbutano e 3,5 horas de tempo de dosagem de BuLi. Adição de BuLi realizada a 35°C.

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspensa sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) durante 3,5 horas a 35°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 35°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 8 - 12°C, em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 19 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indi-

cou a presença de 12,7% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

5 A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 5 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada com hexano (240 mL e 120 mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (38 mL) a 10 - 15°C. A solução aquosa ácida foi extraída com tolueno (240 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL).

10 A solução de tolueno com o produto bruto (83,7% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de área e 15,2% de ácido ciclo-hexassocarboxílico de área) foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 9 por adição de 28% de NaOH) e uma vez com HCl a 1N (100 mL). A fase orgânica foi concentrada a
15 vácuo para produzir 46,5 g (69,6% de produção) ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 95,3% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,9% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,10%.

Exemplo 19: Alquilação de sal de Na de CHCA com 0,1 equivalente de dietilamina, 1,2 equivalente de BuLi, 1,2 equivalente de 1-bromo-2-etilbutano e 3
20 horas de tempo de dosagem de BuLi. Adição de BuLi realizada a 30°C e 3 horas de agitação de solução de diânion.

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (225 mL, 360 mmols) durante 3 horas a 30°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 3 horas adicionais a 30°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 8 - 12°C, em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 17 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indicou a presença de 17,4% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 5 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada com hexano (240 mL e 120 mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (38 mL) a 10 - 15°C. A solução aquosa ácida foi extraída com tolueno (240 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL).

A solução de tolueno com o produto bruto (77,8% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de área e 21,5% de ácido ciclo-hexassocarboxílico de área) foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicarbonato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 9 por adição de 28% de NaOH) e uma vez com HCl a 1N (50 mL). A fase orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 41,4 g (62,3% de produção) ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 95,8% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 3,0% e de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,10%.

Exemplo 20: Alquilação de sal de Na de CHCA como no exemplo 14 mas com 3 horas de tempo de dosagem de BuLi e uso de BuLi a 2,5 M.

Sal de Na de CHCA (45,0 g, 300 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (420 mL). DEA (2,2 g, 30 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 2,5 M em hexano (144 mL, 360 mmols) durante 3 horas a 20 - 25°C. Depois de completa adição de BuLi a mistura reacional foi agitada durante 90 minutos adicionais a 20 - 25°C, em seguida resfriada a 10°C e 1-bromo-2-etilbutano (60,0 g, 360 mmols) foi adicionado a 8 - 12°C durante 30 minutos. Depois de completa adição a mistura reacional foi agitada durante 60 minutos adicionais a 10 - 12°C e em seguida aquecida a 20 - 25°C dentro de 30 minutos e agitada durante 18,5 horas a 20 - 25°C. Análise de GC indicou a presença de 19,9% de material de partida não-reagido de área (ácido ciclo-hexassocarboxílico).

A mistura reacional foi resfriada a 0 - 5°C e H₂O (400 mL) foi adicionado dentro de 10 - 20 minutos a 0 - 15°C. Componentes voláteis (THF, hexanos, etc) foram destilados a 45°C/40-10KPa (400 - 100 mbar). A solução aquosa básica restante foi lavada duas vezes com hexanos (240 e 120

mL) e acidificada por adição de HCl a 37% (38 mL) a 0 - 15°C. A solução aquosa ácida foi extraída com tolueno (240 mL) e a fase orgânica foi lavada com H₂O (240 mL).

5 A solução de tolueno com o produto bruto (73,7% de ácido 1-(2-
etil-butil)-ciclo-hexassocarroboxílico de área e 25,7% de ácido ciclo-
hexassocarroboxílico de área) foi extraída 3 vezes (150 mL cada) com bicar-
bonato de sódio aquoso a 7% (fixado em pH = 9 por adição de 28% de Na-
OH) e uma vez com HCl a 0,5N (50 mL). A fase orgânica foi concentrada a
10 vácuo para produzir 35,4 g (54,6% de produção) ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-
hexassocarroboxílico com um conteúdo de 98,4% de acordo com GC com pa-
drão interno. O conteúdo de tolueno foi constatado ser 1,7% e de ácido ciclo-
hexassocarroboxílico foi constatado ser 0,11%.

Exemplo 21: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de DEA (0,1
15 equivalente) com éster de 2-etil-butila de ácido tolueno-4-sulfônico como o
agente alquilante.

Sal de Na de CHCA (3,0 g, 20 mmols) foi suspenso sob argônio
em THF (37,5 mL). DEA (146 mg, 2 mmols) foi adicionado à mistura agitada
seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (15 mL, 24 mmols) durante 3
horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agi-
20 tação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. Éster de 2-
etil-butila de ácido tolueno-4-sulfônico (6,66 g, 26 mmols) em THF (13 mL)
foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva
a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi
removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

25 A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga co-
mo descrito no exemplo 7 para produzir 3,2 g de produto bruto com um con-
teúdo de 57% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarroboxílico e 29,5% de
material de partida.

O produto bruto foi dissolvido em TBME (30 mL) e extraído com
30 bicarbonato de sódio aquoso a 7% (2 x 30 mL). As fases aquosas foram ex-
traídas com TBME (40 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura
diluída (50 mL), combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas
a vácuo. Este procedimento de extração foi repetido para produzir 1,79 g

(37%) de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico com um conteúdo de 87,7% de acordo com GC com padrão interno. O conteúdo de ácido ciclo-hexassocarboxílico foi constatado ser < 0,1%.

Exemplo 22: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de morfolina como a amina secundária.

Sal de Na de CHCA (3,0 g, 20 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (37,5 mL). Morfolina (174 mg, 2 mmols) foi adicionada à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (15 mL, 24 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmols) em THF (13 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga como descrito no exemplo 7 para produzir 4,16 g de produto bruto com um conteúdo de 20,5% de ácido ciclo-hexassocarboxílico e 74,5% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que corresponde a uma produção de 73%.

Exemplo 23: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de pirrolidina como a amina secundária;

Sal de Na de CHCA (3,0 g, 20 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (37,5 mL). Pirrolidina (142 mg, 2 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (15 mL, 24 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-Bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmols) em THF (13 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga como descrito no exemplo 7 para produzir 3,92 g de produto bruto com um conteúdo de 30% de ácido de ciclo-hexassocarboxílico e 65,1% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que corresponde a uma produção de

60%.

Exemplo 24: Alquilação de sal de Na de CHCA na presença de 4-metilpiperidina como a amina secundária

Sal de Na de CHCA (3,0 g, 20 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (37,5 mL). 4-Metilpiperidina (198 mg, 2 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de BuLi a 1,6 M em hexano (15 mL, 24 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Após completa adição de BuLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 horas. 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmols) em THF (13 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional alaranjada e ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga como descrito no exemplo 7 para produzir 3,73 g de produto bruto com um conteúdo de 28,8% de ácido ciclo-hexassocarboxílico e 69,6% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que corresponde a uma produção de 61%.

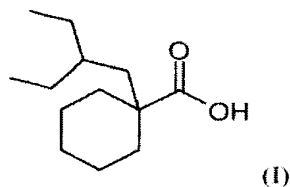
Exemplo 25: Alquilação de sal de Na de CHCA usando fenil lítio como um reagente

Sal de Na de CHCA (3,0 g, 20 mmols) foi suspenso sob argônio em THF (37 mL). DEA (146 mg, 2 mmols) foi adicionado à mistura agitada seguida por adição de PhLi a 1,9 M em hexano (12,6 mL, 24 mmols) durante 3 horas usando uma bomba de seringa. Depois de completa adição de PhLi a agitação a temperatura ambiente foi continuada durante 1,5 hora. 1-bromo-2-etilbutano (4,29 g, 26 mmols) em THF (13 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional ligeiramente turva a 10°C durante 30 minutos. Depois de 1 hora o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada 18 horas a temperatura ambiente.

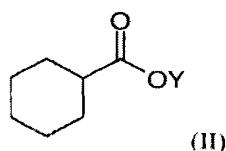
A mistura reacional foi trabalhada de uma maneira análoga como descrito no exemplo 7 para produzir 3,59 g de produto bruto com um conteúdo de 36,4% de ácido ciclo-hexassocarboxílico e 60,7% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que corresponde a uma produção de 51%.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (I):

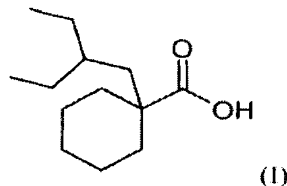


5 que compreende reação de derivado de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):



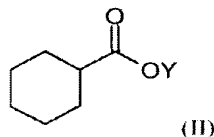
em que Y é um metal de álcali, com um agente alquilante, na presença de uma amina secundária e (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (I):



10 que compreende as etapas seguintes:

a) alquilação de um derivado de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):

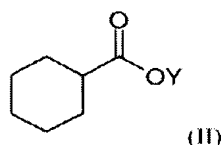


15 e

b) purificação do composto de fórmula (I) por extração na presença de uma solução aquosa com um pH na faixa de 7,5 - 11.

3. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, que também compreende a preparação de um sal de sódio de ácido ciclo-

hexassocarboxílico de fórmula (II):



em que Y é um metal de álcali, por reação de ácido ciclo-hexassocarboxílico com um composto de metal de álcali básico.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio é adicionado primeiro ao sal de álcali de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II) na presença de uma amina secundária, seguida pela adição de um agente alquilante.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, que também compreende adição extra de (C₁-C₆)alquil lítio depois da alquilação e antes da extração.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, em que a etapa de alquilação é executada na presença de um solvente orgânico.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o solvente orgânico é um solvente não-aprótico.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que o solvente não-aprótico é tetra-hidrofurano.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que há quantidade catalítica de amina secundária.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a amina secundária é dietilamina.

11. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o composto de metal de álcali básico usado é metóxido de sódio.

12. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o processo é realizado como uma reação "one-pot" e o metal de álcali básico usado é hidreto de sódio.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o metal de álcali é sódio, no composto de fórmula (II).

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que 0,1 a 0,3 equivalente de amina secundária em relação ao composto de fórmula (II) é usado.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que 0,1 e-
5 quivalente de amina secundária em relação ao composto de fórmula (II) é usado.

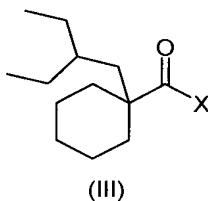
16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 13, em que a solução aquosa é uma solução de bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio ou uma mistura dos mesmo.

10 17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que o agente alquilante é 1-bromo-2-etilbutano.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 17, em que a solução aquosa tem pH 9.

15 19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, em que o (C₁-C₆)alquil lítio é butil lítio.

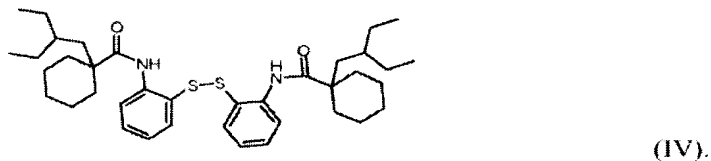
20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, adicionalmente compreendendo a etapa de halogenação do composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1, para obter um composto de fórmula (III), em que X é I, Br, Cl ou F:



20 21. Processo de acordo com a reivindicação 20, adicionalmente compreendendo a etapa de acilação de um composto de fórmula IV '

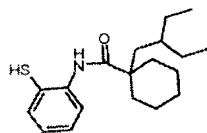


com o composto de fórmula III para obter um composto de fórmula IV



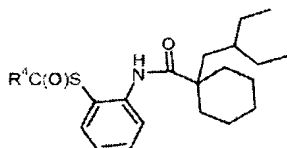
22. Processo de acordo com a reivindicação 21, adicionalmente

compreendendo a etapa de redução do composto de fórmula IV para obter um composto de fórmula V



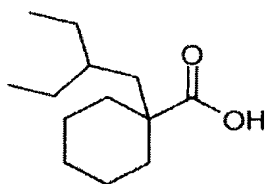
(V).

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, adicionalmente compreendendo a etapa de acilação do composto de fórmula V com $R^4C(O)X'$, em que X' é I, Br, Cl ou F e R^4 é C_1 - C_8 alquila, para obter um composto de fórmula VI,



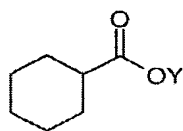
(VI).

24. Processo para a preparação de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenil]2-metilpropanotioato compreendendo a formação de um composto de fórmula (I):



(I)

- 10 por reação de derivado de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II):



(II)

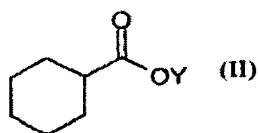
em que Y é um metal de álcali, com um agente alquilante, na presença de uma amina secundária e $(C_1$ - C_6)alquil lítio, $(C_3$ - C_6)cicloalquil lítio ou fenil lítio.

25. Invenção como aqui anteriormente descrita.

RESUMO

Patente da Invenção: "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 1-(2-ETIL-BUTIL)-CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO**".

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexassocarboxílico que é útil como um intermediário na preparação de compostos farmacêuticos ativos, compreendendo reação de derivados de ácido ciclo-hexassocarboxílico de fórmula (II)



em que Y é um metal de álcali, com um agente alquilante, na presença de uma amina secundária e (C₁-C₆)alquil lítio, (C₃-C₆)cicloalquil lítio ou fenil lítio.