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

(11) PI 0909813-5 B1

(22) Data do Depósito: 26/03/2009

(45) Data de Concessão: 02/01/2018

(54) Título: "PROCESSOS PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO, E INTERMEDIÁRIO"

(51) Int.Cl.: C07C 253/30; C07C 255/46; C07C 231/06; C07C 233/58; C07C 51/06; C07C 61/08; C07C 323/42; C07C 329/10

(30) Prioridade Unionista: 04/04/2008 EP 08 154078.3, 22/01/2009 EP 09 151065.1

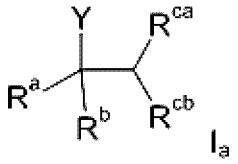
(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): GERALD JOHN HARNETT; URSULA HOFFMANN; MICHAEL JANSEN; REINHARD REENTS; TIM SATTELKAU; DENNIS SMITH CONSULTING LIMITED; HELMUT STAHR

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSOS PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO, E INTERMEDIÁRIO".**

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido ciclo-hexanocarboxílico que é útil como um intermediário na preparação de compostos farmaceuticamente ativos.

Em uma primeira concretização, a presente invenção provê um processo para a preparação do composto da fórmula I_a:



I_a

em que,

R^a é :

- hidrogênio,
- $(C_1$-$C_8)$ alquila,
- halo-$(C_1$-$C_8)$ alquila,
- $(C_1$-$C_6)$ alcóxi,
- $(C_1$-$C_6)$ alcóxi-$(C_1$-$C_6)$ alquileno,
- hetero- $(C_1$-$C_8)$alquila,
- $(C_3$-$C_6)$ cicloalquila,
- $(C_3$-$C_6)$ cicloalquil- $(C_1$-$C_6)$ alquileno,
- arila,
- aralquila,
- heteroarila,
- heteroaril- $(C_1$-$C_6)$ alquileno,
- $(C_1$-$C_6)$ alquil-carbonila,
- aril-carbonila,
- aril- $(C_1$-$C_6)$ alquileno-carbonila,
- heteroaril-carbonila,
- heteoraril- $(C_1$-$C_6)$ alquileno-carbonila,
- acila,
- amino;

--NO_2

-ciano,

-SO_2OR', ou

-$PO(OR')_2$;

R^b é :

- hidrogênio,
- (C_1-C_8)alquila,
- halo-(C_1-C_8)alquila,
- (C_1-C_6) alcóxi,
- (C_1-C_6) alcóxi-(C_1-C_6) alquileno,
- hetero- (C_1-C_8) alquila,
- (C_3-C_6) cicloalquila,
- (C_3-C_6) cicloalquil- (C_1-C_6)alquileno,
- arila,
- aralquila,
- heteroarila,
- heteroaril- (C_1-C_6)alquileno,
- (C_1-C_6)alquil-carbonila,
- aril-carbonila,
- aril- (C_1-C_6) alquileno-carbonila,
- heteroaril-carbonila,
- heteoraril- (C_1-C_6) alquileno-carbonila,
- acila, ou
- amino; ou

R^a e R^b tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de cicloalquila de três, quatro, cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S.

R^{ca} e R^{cb} são independentemente:

- hidrogênio
- (C_1-C_8) alquila ou
- (C_1-C_6) alcóxi-(C_1-C_6) alquileno;

Y é:

$-NO_2$

-acila,

-ciano,

$-(C_1-C_6)$ alquilsulfonila,

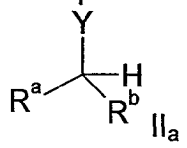
$-SO_2OR'$,

$-PO(OR')_2$, ou

$-CF_3$, mais de preferência Y é ciano; e

R' é hidrogênio ou (C_1-C_8) alquila;

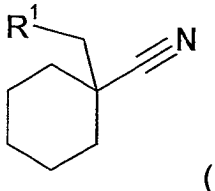
compreendendo a reação de um composto da fórmula (II_a):



II_a

com um agente de alquilação tal como 1-halo-$CH(R^{ca})(R^{cb})$ ou um éster de sulfonato de $(R^{ca})(R^{cb})CH$-OH, em que R^{ca} e R^{cb} são como definidos acima, de preferência na presença de uma amina secundária, e um reagente de Grignard, tal como haleto de (C_1-C_6)alquil-magnésio, haleto de fenil-magnésio, haleto de heteroaril-magnésio ou haleto de cicloalquil-magnésio".

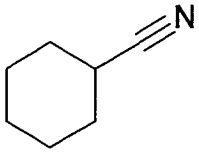
Em uma segunda concretização, a presente invenção provê um processo para a preparação do composto de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I):



(I)

em que R^1 é (C_1-C_8) alquila, de preferência pent-3-ila,

compreendendo reação de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (II)



(II)

com um agente de alquilação tal como um 1-halo-CH_2R^1, de preferência 1-halo-2-etilbutano, ou um éster de sulfonato de R^1CH_2-OH, de preferência de 2-etil-1-butanol, em que R^1 é como definido acima, e um reagente de Grig-

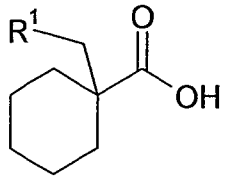
nard, tal como haleto de (C_1-C_6)alquil-magnésio, haleto de fenil-magnésio, haleto de heteroaril-magnésio ou haleto de (C_3-C_6) cicloalquil-magnésio.

De preferência a reação de acoplamento mencionada acima é realizada na presença de uma amina secundária.

De preferência, o reagente de Grignard é adicionado à ciclo-hexanocarbonitrila, mais de preferência na presença de uma amina secundária, seguido pela adição de um agente de alquilação, como definido acima.

De preferência a reação de acoplamento mencionada acima é seguida por um resfriamento brusco de ácido mineral, tal como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico, mais de preferência por ácido clorídrico.

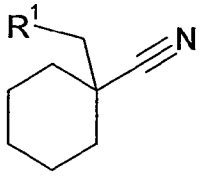
Em uma outra concretização a presente invenção adicionalmente provê um processo para a preparação de um derivado de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (III):



(III)

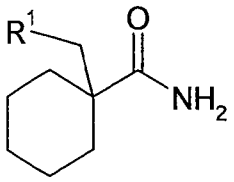
em que R^1 é como definido anteriormente, compreendendo:

a) hidrolisação de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I):



(I)

com H_2O na presença de um ácido forte, ou com uma base aquosa, para se obter um derivado de amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (IV);



(IV)

b) reação do dito derivado de amida de ácido ciclo-

hexanocarboxílico com um agente nitrosilação, para se obter o composto da fórmula (III).

O composto da fórmula (III) pode ser usado como intermediário na síntese de compostos farmacêuticos valiosos. Por exemplo, ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico pode ser usado na síntese daquele como descrito na EP 1.020. 439.

A não ser que de outra maneira afirmado, os seguintes termos usados no relatório e nas reivindicações têm os significados dados abaixo:

O termo "halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência cloro ou bromo.

"Metal alcalino" ou "álcali" refere-se a lítio, sódio, potássio, rubídio e césio. Metal alcalino preferível é lítio ou sódio. Desses, sódio é mais preferido.

"(C_1-C_8)alquila" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto ramificado ou reto de um a oito átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila, hexila e heptila. (C_1-C_6)alquila é preferida.

"(C_1-C_6) Alquilcarbonila" significa um grupo -C(O)-R^{aa} em que R^{aa} é (C_1-C_6)alquila como definido aqui.

"(C_1-C_6)alcóxi" significa uma porção da fórmula –OR^{ab}, em que R^{ab} é uma porção de (C_1-C_6)alquila como definido aqui. Exemplos das porções de alcóxi incluem, mas não são limitadas a, metóxi, etóxi, isopropóxi, e similares.

"(C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6) alquileno" significa uma porção da fórmula R^{ac}–O–R^{ad}–, onde R^{ac} é (C_1-C_6) alquila e R^{ad} é (C_1-C_6) alquileno como definido aqui. Grupos (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6) alquila exemplares incluem, à titulo de exemplo, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 1-metil-2-metoxietila, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila, e 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila.

"(C_1-C_6)alquileno" significa uma porção de hidrocarboneto divalente saturada linear de um a seis átomos de carbono ou uma porção de hidrocarboneto divalente saturada ramificada de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno,

2-metilpropileno, butileno, pentileno, e similares.

"Halo-(C_1-C_8) alquila" refere-se a uma alquila, como definido acima, substituída com um ou mais átomos de halogênio, de preferência com um a três átomos de halogênio. Halo-(C_1-C_8) alquila mais preferida é a cloro- e fluoro-(C_1-C_8) alquila.

"Halo-(C_1-C_6)alcóxi " refere-se a um alcóxi, como definido acima, substituída com um ou mais átomos de halogênio, de preferência com um a três átomos de halogênio. Halo-(C_1-C_6)alcóxi mais preferido e o cloro- e fluoro-(C_1-C_8)alcóxi.

"(C_3-C_6)cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico saturado simples de três a seis carbonos no anel, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Cicloalquila pode opcionalmente estar substituída com um ou mais substituintes, de preferência um, dois ou três, substituintes. De preferência, substituto de cicloalquila é selecionado do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, halo(C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alcóxi, halo, amino, mono- e di(C_1-C_6) alquilamino, hetero(C_1-C_6) alquila, acila, arila e heteroarila.

"(C_3-C_6) Cicloalquil(C_1-C_6) alquileno" refere-se a uma porção da fórmula R^{ae}–R^{af}–, onde R^{ae} é (C_3-C_6) cicloalquila e R^{af} é (C_1-C_6) alquileno como definido aqui.

"Amina secundária" refere-se a uma amina da fórmula HNR^2R^3 em que R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de (C_1-C_6) alquila ou (C_3-C_6) cicloalquila, ou R^2 e R^3 tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um (C_4-C_8) heterocicloalcano opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O ou N. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, piperidina, 4-metil-piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, di-isopropilamina, diciclo-hexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina e metilpropilamina. De preferência, a amina secundária é escolhida de dietilamina, di-isopropilamina, diciclo-hexilamina, etilmetilamina, etilpropilamina, metilpropilamina e morfolina. A amina secundária mais preferida é dietilamina ou di-isopropilamina, com mais preferência dietilamina.

"(C_4-C_8)heterocicloalcano" refere-se a um composto cíclico não aromático saturado de 4 a 8 átomos no anel em que um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados de N ou O, e o heterocicloalcano pode estar opcionalmente substituído com um ou mais (C_1-C_3) alquila, de preferência uma (C_1-C_3) alquila.

"Acila" significa um grupo da fórmula -C(O)-R^{ag}, -C(O)-OR^{ag}, -C(O)-OC(O)R^{ag} ou -C(O)-$NR^{ag}R^{ah}$ em que R^{ag} é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alquila, heteroalquila ou amino como definido aqui, e R^{ah} é hidrogênio ou (C_1-C_6) alquila como definido aqui.

"Amino" significa um grupo -$NR^{ba}R^{bb}$ em que R^{ba} e R^{bb} cada um independentemente é hidrogênio ou (C_1-C_6) alquila.

"Arila" significa uma porção de hidrocarboneto aromática monocíclica ou bicíclica que está opcionalmente substituída com um ou mais, de preferência um, dois ou três, substituintes, cada um dos quais é de preferência selecionado do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, halo(C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alcóxi, halo, nitro, ciano, amino, mono- e di(C_1-C_6) alquilamino, metilenodióxi, etilenodióxi, acila, hetero(C_1-C_6) alquila, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, e heteroaralquila opcionalmente substituída. Um substituinte de arila particularmente preferido é haleto. Mais especificadamente o termo arila inclui, mas não é limitado a, fenila, 1-naftila, 2-naftila, e similares, cada uma das quais pode estar substituída ou não substituída.

"Aralquila" refere-se a uma porção da fórmula -R^{bc}-R^{bd} onde R^{bd} é arila e R^{bc} é (C_1-C_6) alquileno como definido aqui.

"Arilcarbonila" significa um grupo -C(O)-R^{be} em que R^{be} é arila como definido aqui.

"Aril-(C_1-C_6) alquileno-carbonila" significa um grupo -C(O)-R^{bf}-R^{bg} em que R^{bf} é (C_1-C_6) alquileno e R^{bf} é arila como definido aqui.

"Heteroarila" significa uma porção monocíclica ou bicíclica monovalente de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, ou S

(de preferência N ou O), os átomos restantes no anel sendo C, com o entendimento de que o ponto de ligação da porção de heteroarila estará em um anel aromático. O anel de heteroarila está opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes, de preferência um, dois ou três substituintes, cada um dos quais é independentemente selecionado de (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, halo, nitro e ciano. Mais especificamente o termo heteroarila inclui, mas não é limitada a, piridila, furanila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirrolila, pirazolila, pirimidinila, benzofuranila, tetra-hidrobenzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotriazolila, indolila, isoindolila, benzoxazolila, quinolila, tetra-hidroquinolinila, isoquinolila, benzimidazolila, benzisoxazolila ou benzotienila, imidazo[1,2-a]-piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, e os seus derivados.

"Heteroaril(C_1-C_6) alquileno" e "heteroaralquila" refere-se a uma porção da fórmula $Ar^z–R^y–$, onde Ar^z é heteroarila e R^y é (C_1-C_6) alquileno como definido aqui.

"Heteroarilcarbonila" significa um grupo $-C(O)-R^{bh}$ em que R^{bh} é heteroarila como definido aqui.

"Heteroaril-(C_1-C_6) alquileno-carbonila" significa um grupo $-C(O)-R^{bf}-R^{bg}$ em que R^{bf} é (C_1-C_6) alquileno e R^{bf} é heteroarila como definido aqui.

"Heterociclila" significa uma porção cíclica não aromática saturada ou insaturada de 3 a 8 átomos no anel em que um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou $S(O)_n$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), de preferência N ou O, os átomos restantes no anel sendo C, onde um ou dois átomos de carbono podem opcionalmente ser substituídos por um grupo carbonila. O anel heterocíclico pode estar opcionalmente substituído independentemente com um ou mais, de preferência um, dois ou três, substituintes, cada um dos quais é independentemente selecionado de (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, halo, nitro, ciano, ciano(C_1-C_6) alquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, amino, mono- e di(C_1-C_6) alquilamino, aralquila, $–(X)_n–C(O)R^e$ (em que X é O ou NR^f, n é 0 ou 1, R^e é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alquila, hidróxi (quando n é 0), $(C_1-$

C_6) alcóxi, amino, mono- e di(C_1-C_6) alquilamino, ou fenila opcionalmente substituída, e R^f é H ou (C_1-C_6) alquila), –(C_1-C_6) alquileno–C(O)R^g (em que R^g é (C_1-C_6) alquila, –OR^h ou NR^iR^j e R^h é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila ou halo(C_1-C_6) alquila, e R^i e R^j são independentemente hidrogênio ou (C_1-C_6) alquila), e –$S(O)_nR^k$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n é 0, R^k é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, ou (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila, e when n é 1 ou 2, R^k é (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila, amino, acilamino, mono(C_1-C_6) alquilamino, ou di(C_1-C_6) alquilamino. Um grupo particularmente preferido de substituintes de heterociclila incluem (C_1-C_6) alquila, halo(C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, halo, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, amino, mono- e di(C_1-C_6) alquilamino, aralquila, e –$S(O)_nR^k$. Em particular, o termo heterociclila inclui, mas não é limitado a, tetra-hidrofuranoíla, tetra-hidropiranila, piperidino, N-metilpiperidin-3-ila, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ila, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-(1,1-dioxo-tetra-hidro–*2H*-tiopiranila), pirrolinila, imidazolinila, N-metanossulfonil-piperidin-4-ila, e os derivados dos mesmos, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído.

"Hetero(C_1-C_8) alquila" significa uma porção alquila como definida aqui em que um ou mais, de preferência um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em –$OR^{a'}$, –$NR^{b'}R^{c'}$ e –$S(O)_nR^{d'}$ (em que n é um número inteiro 0 a 2), com o entendimento de que o ponto de ligação da porção heteroalquila é através de um átomo de carbono, em que $R^{a'}$ é hidrogênio, acila, (C_1-C_6) alcoxicarbonila, (C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilsulfonila, aminocarbonila, aminossulfonilamino, (C_3-C_6) cicloalquila, ou (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila; $R^{b'}$ e $R^{c'}$ são independentemente dentre si hidrogênio, acila, (C_1-C_6) alcoxicarbonila, aminocarbonila, aminocarbonila, aminossulfonilamino, hidróxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilsulfonila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilsulfonila, aminossulfonila, mono- ou di-(C_1-C_6) alquilaminossulfonila, amino(C_1-C_6) alquila, mono- ou di-

(C_1-C_6) alquilaminoalquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquilsulfonila ou (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_6) alquilsulfonila; e quando n é 0, $R^{d'}$ é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila, ou arila, e quando n é 1 ou 2, $R^{d'}$ é (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_3-C_6) cicloalquil(C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi(C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilamino, aminocarbonila, aminossulfonilamino, (C_1-C_6) alquilsulfonila, amino, ou fenila opcionalmente substituída. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-di-hidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutila, 2,3-di-hidroxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfoniletila, aminossulfonilmetila, aminossulfoniletila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfoniletila, metilaminossulfonilpropila, e similares.

"Alquilsulfonila" significa uma porção da fórmula $-SO_2R^{bi}$ em que R^{bi} é (C_1-C_6) alquila.

"Agente de nitrosilação" compreende ácido nitrosilsulfúrico, nitrito de sódio ou uma mistura dos mesmos. Mais de preferência, o agente de nitrosilação é ácido nitrosilsulfúrico.

"Éster de sulfonato" de R^1CH_2-OH" ou $(R^{ca})(R^{cb})$CH-OH refere-se a um sulfonato de fenila substituído ou não substituído, um sulfonato de naftaleno- não substituído ou um derivado de éster de sulfonato de (C_1-C_6) alquila de R^1CH_2-OH ou $(R^{ca})(R^{cb})$CH-OH, respectivamente, em que fenila substituída e a cadeia de (C_1-C_6) alquila, R^1, R^{ca}, R^{cb} são como definidos aqui. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, éster de 2-etil-butila de ácido benzenossulfônico, 1- éster de 2-etil-butila de ácido 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 etanossulfônico, éster de 2-etil-butila de ácido metanossulfônico e éster de 2-etil-butila de ácido butanossulfônico.

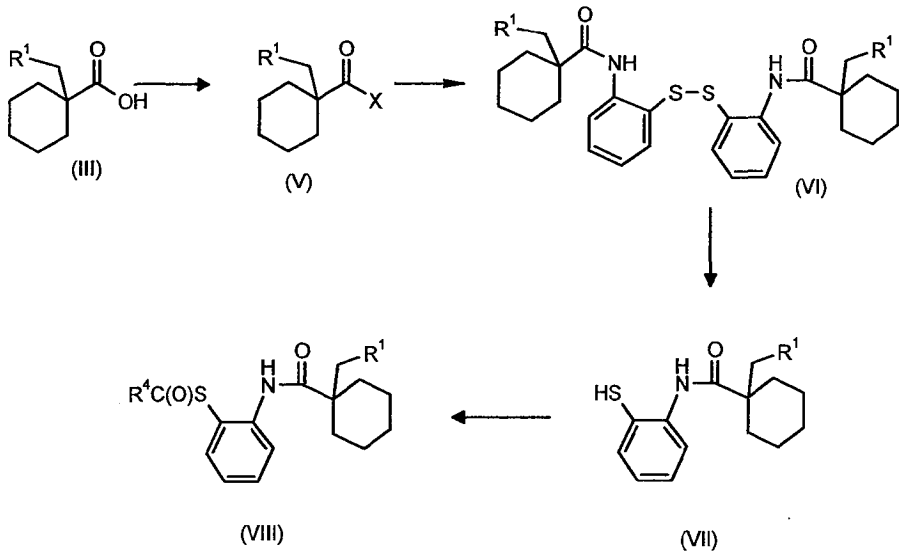
"Ácido forte" refere-se a um ácido que separa totalmente em

uma solução aquosa com um pH ≤ 2. Os ácidos fortes incluem, mas não são limitados a: ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido hidro-halogênico (isto é, HX" em que X" é I, Br, Cl ou F), ácido nítrico (HNO_3), ácido fosfórico (H_3PO_4) e combinações dos mesmos. De preferência, o ácido forte é H_2SO_4 ou ácido hidro-halogênico, em que X" é Br ou Cl. Mais de preferência, o ácido forte é H_2SO_4. De preferência, a concentração de H_2SO_4 em água está na faixa de 75% a 90 %, mais de preferência de 78 a 83%, mais de preferência 82,5%.

"Base aquosa" refere-se a uma solução compreendendo uma base e água. Numerosas bases que prontamente se dissolvem em água são conhecidas na técnica, tal como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$, de preferência NaOH ou KOH. Mais de preferência, a base aquosa tem um pH de 12 a 14.

Correspondentemente, em uma outra concretização, a presente invenção provê um processo compreendendo as etapas sintéticas representadas no seguinte esquema 1:

Esquema 1.



em que X é I, Br, Cl ou F, R^1 é como definido acima e R^4 é (C_1-C_8) alquila. Em particular, o processo compreende a reação de um derivado de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (III) com um agente de halogenação, tal como PX_3, PX_5, SOX_2 ou NCX, para se obter o haleto de acila da fórmula (V). A etapa de halogenação é de preferência realizada na presença de tri-(C_1-C_5) alquilamina. Além do mais, o processo compreende a reação de ha-

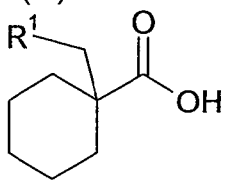
leto de acila com dissulfeto de bis(2-aminofenila) para acilar os grupos amino de dissulfeto de bis(2-aminofenila), redução do produto de dissulfeto de amino-acilado com um agente de redução tal como trifenilfosphina, boroidreto de zinco ou de sódio para fornecer o produto de tiol, e acilação do grupo tiol no produto de tiol com $R^4C(O)X'$, em que X' é I, Br, Cl ou F.

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

De preferência, o agente de halogenação é escolhido de cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo, cloreto de oxalila, tribrometo de fósforo e fluoreto cianúrico, mais de preferência cloreto de tionila. O haleto de acila da fórmula (V) 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. Mais de preferência, R^4 é isopropila.

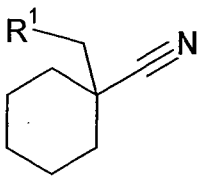
Em ainda uma outra concretização, a presente invenção provê um processo para a preparação de um derivado de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (III):



(III)

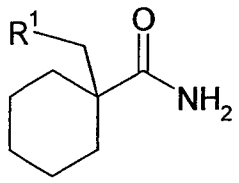
em que R^1 é como definido acima, compreendendo:

a) hidrolisação de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I):



(I)

com água na presença de um ácido forte ou com uma base aquosa para se obter um derivado de amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (IV);



(IV)

b) reação do dito derivado de amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico (IV) com um agente nitrosilação para se obter o composto da fórmula (III);

c) extração de solução do composto da fórmula (III), de preferência para fora de um agente orgânico por ajuste da solução para um pH básico, de preferência parapH de 9 a 14, mais de preferência para pH de 11 a 13,5, mais de preferência para pH de 12,5 a 13, por adição de uma solução aquosa básica, então separação de fases, descarte da fase orgânica, adição da fase orgânica fresca, ajuste da fase aquosa para um pH de 1 a 10, de preferência para um pH de 3 a 8, mais de preferência para um pH de 6 a 7, por acidificação da solução, de preferência por adição de um ácido mineral, tal como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico, ou um ácido orgânico tal como ácido fórmico ou ácido acético, mais de preferência o ácido é um ácido mineral, mais de preferência ácido clorídrico e desse modo extraindo o composto da fórmula (III) para dentro da fase orgânica.

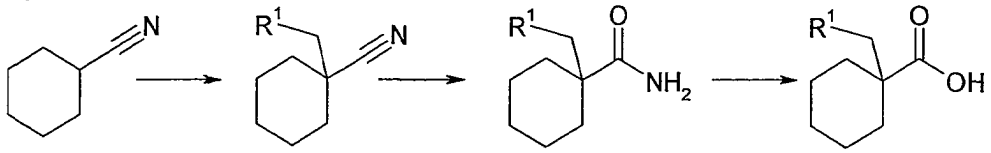
De preferência depois da hidrólise do composto (I), etapas a) e b), a mistura bifásica é separada, a solução aquosa é retroextraída com um agente orgânico, e H_2O é adicionado às fases orgânicas combinadas da mistura de reação. Então, o pH da solução bifásica é ajustado para 10 a 14, de preferência para um pH de 11 a 13,5 por adição de uma solução aquosa básica como definido aqui, de preferência durante um período de 10 min. A fase orgânica é descartada e uma solução saturada aquosa de NaCl e um agente orgânico, como definido aqui, mais de preferência tolueno, é adicionado à fase aquosa, mais de preferência a fase orgânica é descartada e água e um agente orgânico são adicionados à fase aquosa. Depois disso, o pH da mistura é ajustado para um pH de 6 a 7 por adição de um ácido mineral como anteriormente definido. A fase aquosa é descartada e a camada orgânica é concentrada.

A não ser que de outra maneira afirmado, solvente orgânico referido aqui compreende solvente como éter (por exemplo tetra-hidrofurano, metiltetra-hidrofurano, éter de di-isopropila, éter de t-butilmetila ou éter de dibutila, acetato de etila, acetato de butila), solvente de álcool (por exemplo, metanol ou etanol), solvente de hidrocarboneto alifático (por exemplo, hexano, heptano ou pentano), solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado (por exemplo, ciclo-hexano ou ciclopentano) ou solvente aromático (por exemplo, tolueno ou t-butil-benzeno)

Em uma outra concretização, a presente invenção provê processos como descritos acima, em que agente de nitrosilação é gerado *in situ*, por exemplo, misturação de H_2SO_4 e ácido nitroso (HNO_2) ou $H2SO_3/HNO_3$ ou N_2O_3/H_2SO_4 ou HNO_3/SO_2 para se obter ácido nitrossulfúrico ($NOHSO_4$).

Em uma outra concretização, a presente invenção provê um processo para a preparação do composto da fórmula (III), compreendendo a preparação de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I) seguido pelas etapas de hidrólise como descritas acima e no seguinte esquema 2, em que R^1 é como definido acima.

Esquema 2:



(II) (I) (IV) (III)

Dentro dos processos definidos acima, de preferência o haleto de reagente de Grignard é escolhido de cloreto, brometo e iodeto, mais de preferência cloreto ou brometo, mais de preferência cloreto.

A alquila preferida do reagente de Grignard é (C_1-C_3) alquila, mais de preferência metila. O reagente de Grignard mais preferido é cloreto de metilmagnésio.

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

De preferência, a alquilação é realizada com quantidade catalítica de amina secundária, tal como de 0,01 a 0,5 equivalente de amina se-

cundária com relação à ciclo-hexilcarbonitrila, mais de preferência 0,20 eq. O tempo de dosagem de cloreto de metilmagnésio é de preferência de 0,5 a 4 h, mais de preferência 1,5 h. Essa adição é de preferência realizada à temperatura ambiente. O tempo de dosagem de brometo de 2-etilbutila é de preferência de 0,5 a 2 h, mais de preferência 1 h. O brometo de 2-etilbutila é de preferência adicionado à temperatura de 40 a 50°C.

Um solvente orgânico não aprótico é o solvente preferido durante a alquilação, tal como tetra-hidrofurano, sozinho ou em combinação com um outro solvente não aprótico, por exemplo, do grupo dos solventes apolares hexano, heptano, metil tetra-hidrofurano e, tolueno e t-butil-benzeno, mais de preferência hexano, heptano, tolueno e t-butil-benzeno. Mais de preferência, o solvente não aprótico é tetra-hidrofurano.

De preferência, o agente de hidrolisação do derivado de ciclohexanocarbonitrila da fórmula (I) é um ácido forte. O ácido forte mais preferido para a etapa a) é H_2SO_4. A etapa de hidrólise é ou realizada por composto de dosagem da fórmula (I) a H_2SO_4 à temperatura de 80°C a 120°C ou tanto o composto da fórmula (I) quanto H_2SO_4 são aquecidos como uma mistura para uma temperatura de 80°C a 120 °C. Mais de preferência, a temperatura em ambos os modos de adição é de 95 a 110°C, mais de preferência de 105 a 110°C. São de preferência usados 1,5 a 4 equivalentes de H_2SO_4 com relação a composto da fórmula (I). Mais de preferência de 1,9 a 3,6 equivalentes são usados. Mais de preferência 2 equivalentes são usados. A hidrólise é realizada com H_2O em excesso, de preferência de 5 a 25 eq. de H_2O com relação ao composto da fórmula (I), mais de preferência de 10 a 20 eq. Mais de preferência, de 14 a 16 eq. de H_2O são usados com relação ao composto da fórmula (I).

Para a hidrólise da amida da fórmula (IV), de preferência de 1,1 a 1,4 equivalente de ácido nitrosilsulfúrico é usado, mais de preferência de 1,2 a 1,4 equivalente. Ou ácido nitrosilsulfúrico é adicionado primeiramente e seguido por H_2O ou a H_2O é primeiramente adicionada e seguida por adição de ácido nitrosilsulfúrico. O segundo modo de adição é preferido. De preferência, a temperatura de dosagem é de 20 até 65°C, mais de preferência de

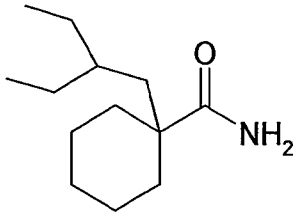
60 a 65°C.

De acordo com a presente invenção, a "solução aquosa básica" para a etapa de extração (c) é de preferência escolhida de bases inorgânicas ou bases orgânicas, uma sua mistura, ou de soluções de tamponamento comumente conhecidas de pH adequado. A base inorgânica preferida é uma base alcalina, tal como carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, borato alcalino, fosfato alcalino, hidróxido alcalino. Uma solução aquosa básica mais preferida é escolhida de solução de bicarboanto de potássio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, borato de sódio, hidróxido de sódio, ou uma mistura dos mesmos. A solução aquosa básica mais preferida é uma solução de bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio ou uma mistura dos mesmos.

Em uma outra concretização, a presente invenção provê um processo para a preparação de propanotioato de [2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenil]2-metila compreendendo a formação de um composto da fórmula (I) obtido por qualquer um dos processos e condições mencionados anteriormente.

Os materiais de partida e reagentes, que não têm sua explicidade de rota sintética revelada aqui, estão em geral disponíveis comercialmente a partir de fontes comerciais ou são prontamente preparados usando-se os métodos bem conhecidos pela pessoa versada na técnica. Por exemplo, composto da fórmula (II) está comercialmente disponível ou pode ser preparado pelos procedimentos conhecidos pela pessoa versada.

Um composto da fórmula (IV), em que R^1 é pent-3-ila, é novo. Correspondentemente, uma outra concretização da presente invenção provê um composto da fórmula (IV')



(IV')

Os métodos da presente invenção podem ser realizados como processos semicontínuos ou contínuos, mais de preferência como processos

contínuos.

No caso de um procedimento contínuo do processo para a preparação do composto de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I), uma solução (S^1) de reagente de Grignard (mais de preferência cloreto de metilmagnésio) e amina secundária (mais de preferência dietilamina), e uma solução (S^2) de uma ciclo-hexanocarbonitrila são continuamente adicionadas em um recipiente de reação enquanto de preferência sendo misturadas. Então, a mistura oriunda de desprotonação e uma solução (S^3) de um agente de alquilação (mais de preferência brometo de 2-etilbutila) foram adicionadas continuamente a um segundo recipiente de reação enquanto de preferência sendo misturadas. De preferência, a mistura de reação é então tratada com HCl, a fase orgânica coletada é lavada com água , e é concentrada sob pressão reduzida para fornecer derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I). No processo contínuo, os recipientes de reação preferidos são microrreatores que consistem em misturação e câmaras de reação.

De preferência, as velocidades de adição da solução (S^1) e da solução (S^2) estão entre 2,2 e 3,1 mmols/min (mais de preferência 2,64 mmols/min) e entre 1,9 e 2,8 mmols/min (mais de preferência 2,33 mmols/min), respectivamente. De preferência, o tempo de contato da solução (S^1) e (S^2) é menor do que 60 s (mais de preferência menos do que 30 s,mais de preferência 12 s). De preferência, as velocidades da adição da solução S^3 são entre 2,1 e 3,0 mols/min, mais de preferência 2,58 mmols/min e de preferência o tempo de contato é menor do que 20 min, mais de preferência é 6 min.

Pretende-se que os seguintes exemplos sejam providos para a finalidade de outra ilustração e não limitem o escopo da invenção reivindicada.

As seguintes abreviações e definições são usadas: br (amplo); BuLi (butil-lítio); $CDCl_3$ (clorofórmio deuterado); eq. (equivalente); g (grama); GC (cromatografia gasosa); h (hora); HCl (ácido clorídrico); H_2O (água); HPLC (*cromatografia líquida de alto desempenho*); ISP (população de rota-

ção isotópica); KOH (hidróxido de potássio); LDA (di-isopropilamida de lítio); M (Molar); m (multipleto); MS (espectroscopia de massa); mL (mililitro); NaOH (hidróxido de sódio); RMN (ressonância magnética nuclear); s (singleto); s (segundo); t (tripleto); THF (tetra-hidrofurano);

Exemplo 1: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico

1.1 1-(2-Etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila:

Uma solução de 11,0 g (100 mmols) de ciclo-hexilcarbonitrila, 1,46 g (20 mmols) de dietilamina e 50,0 ml de THF foi administrada dosadamente durante 90 minutos com uma solução de cloreto de metilmagnésio (3 M, 112 mmols) em THF a 20-25°C. Depois da dosagem completa, a solução foi aquecida a 45°C e foi administrada dosada durante 60 minutos com 16,7 g (101 mmols) de brometo de 2-etilbutila a uma taxa que a temperatura interna foi mantida entre 45-50°C. Depois da agitação adicional a 45-50°C por 60 minutos, a mistura de reação foi resfriada até 20-25°C e foi tratada com 20 ml de Heptano, foi resfriada para 0°C e foi tratada com 55,0 ml de HCl (1 N) no período de 60 minutos mantendo-se à temperatura interna entre 25-30°C. A mistura foi agitada por 30 minutos. Depois daquele tempo, as fases foram separadas. A fase orgânica coletada foi lavada com 75 ml de água, foi concentrada sob pressão reduzida (19000 Pa (190 mbar)) a 50°C e foi seca em vácuo (1500 Pa (15 mbar)) a 80°C rendendo 19,0 g de 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila com um ensaio de HPLC de 96-98% (rendimento 97,6%).

1.2 ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico:

12,66 g (106,5 mmols) de H_2SO_4 (82,5%) foram aquecidos até 109°C e foram dosados com 6,38 g (30,0 mmols) de 1-(2-etil-butil) ciclo-hexilcarbonitrila continuamente no período 1 h. Depois da dosagem completa, a mistura de reação foi agitada por 1 h a 103-104°C. Depois daquele tempo, a mistura de reação foi resfriada até 40 °C e foi tratada com 30,0 ml de heptano. 10,0 ml de H_2O foram adicionados no período de 5 minutos e depois da adição completa, a mistura foi agitada por outros 30 minutos a 40°C. Depois daquele tempo 13,34 g (42,0 mmols) de ácido nitrosilsulfúrico foram dosados continuamente à mistura no período 1 h a uma taxa que a

temperatura interna foi mantida entre 60-65°C. Depois da agitação adicional a 60-62°C, a mistura de reação foi resfriada até 20-25°C. Depois da separação de fases, a fase aquosa foi extraída com 30,0 ml de heptano e as fases orgânicas coletadas foram lavadas com 30,0 ml de H_2O. Evaporação da fase orgânica em vácuo (11000 Pa (110 mbar)) a 50°C deu 6,20 g de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico como um óleo levemente amarelado com um ensaio de HPLC de 95,5% em m/m (rendimento 92,2%).

Exemplo 2: amida de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico

21,3 g (110,2 mmols) de 1-(2-etil-butil) ciclo-hexilcarbonitrila e 46,5 g (391,2 mmols) de H_2SO_4 (82,5%) foram misturados, foram aquecidos até 100°C e foram agitados por 3 h a 100°C. Depois daquele tempo, a mistura de reação foi resfriada até 20°C, foi extinguida com 50,0 mL de água e o pH foi ajustado para pH=7-8 por adição de 86,0 ml de NaOH a 28%. 50 mL de cloreto de metileno foram adicionados e depois da separação de fases, a fase aquosa foi extraída novamente com 50,0 ml de cloreto de metileno. As fases orgânicas foram combinadas e foram concentradas em vácuo. O resíduo foi cristalizado a partir de n-hexanos. 16,5 g de amida de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico foram obtidos como cristais incolores com um ensaio de HPLC de 100,0% em m/m (rendimento 70,8%).

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

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

MS: m/e 212 $(M+1)^+$

análise calc. para $C_{13}H_{25}NO$: C 73,88, H 11,92, N 6,63, Encontrada: C 73,77, H 11,66, N 6,61

Exemplo 3: ácido 1-(2-Etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico

A uma solução continuamente agitada de 23,8 g (200 mmols) de H_2SO_4 (82,5% de solução em água) aquecida até 105 °C-110°C, foram adicionados gota a gota, durante um período de 60 min sob argônio, 20,4 g (100 mmols) de 1-(2-etil-butil) ciclo-hexilcarbonitrila. Então, a mistura de reação foi agitada por 2 h adicionais a 105°C-110°C, por análise de GC menor

do que 0,5% de nitrila de partida permaneceu na mistura. Uma vez que a mistura de reação foi resfriada até 65°C, 100 ml de heptano foram adicionados. Então, 26,5g (1,47 mol) de H_2O foram adicionados durante um período de 5 a 10 min. À mistura de reação de duas fases, a 60-65 °C, sob agitação pesada (800 rpm), durante um período de 60 min foram adicionados 44,5 g (140 mmols) de ácido nitrosilsulfúrico (40% em ácido sulfúrico), com o auxílio de uma bomba de infusão. A mistura de reação foi agitada por 30 min adicionais a 60-65°C. A mistura de reação foi deixada resfriar e estabelecer para a temperatura ambiente. A fase aquosa foi descartada. Então à fase orgânica foram adicionados 100,0 ml de H_2O. O pH da solução foi ajustado para 12,5-13 por adição de cerca de 38 g de hidróxido de sódio (28% de solução em água) a 20-30°C enquanto agitando, durante um período de 10 min com o auxílio de funil de gotejamento. Ambas as fases foram deixadas separar por 5 min. A fase orgânica foi descartada e 24 g (20 ml) de solução saturada de NaCl e 240 ml de tolueno foram adicionados à fase aquosa. Durante um período de 10 min com o auxílio de funil de gotejamento, enquanto agitando, o pH foi ajustado para 6-7 com cerca de 26 g de HCl (37% de solução em água). Ambas as fases foram deixadas separar por 5 min. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida em dar ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico, 20,6g com um ensaio de GC de 98,1% em m/m (rendimento 95%).

Exemplo 4: 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila:

Uma solução de 8,74 g (80mmols) de ciclo-hexilcarbonitrila e 40,0 ml de THF foi dosada no período de 105 minutos com uma solução de cloreto de metilmagnésio (3 M, 30 ml, 89 mmols) em THF a 20-26°C. Depois da dosagem ser completada, a solução foi aquecida a 46 °C e foi dosada no período de 60 minutos com 15,6 g (94,5 mmols) de 2-brometo de etilbutila a uma taxa que a temperatura interna foi mantida entre 45-50 °C. Depois da agitação adicional a 45-50 °C por 22 horas, a mistura de reação foi resfriada até 20-25 °C e foi tratada com 28 ml de Heptano, foi resfriada até 0°C e foi tratada com 45 ml de HCl (1 N) no período de 60 minutos mantendo-se à temperatura interna entre 3-6 °C. A temperatura foi ajustada para 20-26°C e

a mistura foi agitada por 30 minutos. Depois daquele tempo, as fases foram separadas. A fase orgânica coletada foi lavada com água, foi concentrada sob pressão reduzida a 50°C e foi seca em vácuo a 80°C rendendo 11,19 g de 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila com um ensaio de GC de 67,8% (rendimento 49,0% de composto do título e 16% de acetil ciclo-hexano).

Exemplo 5: ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico

A uma solução continuamente agitada de 23,8 g (200 mmols) de H_2SO_4 (82,5% de solução em água) aquecida até 105 °C-110°C, foi adicionado gota a gota, durante um período de 60 min, sob argônio, 20,9 g (100 mmols) de 1-(2-etil-butil) ciclo-hexilcarbonitrila. Então, a mistura de reação foi agitada por 2 h adicionais a 105°C-110°C, por análise de GC menor do que 0,5% de nitrila de partida permaneceu na mistura. Uma vez que a mistura de reação foi resfriada até 65°C, 100 ml de heptano foram adicionados. Então, 26,5 g (1,47 mol) de H_2O foram adicionados durante um período de 5 a 10 min. À mistura de reação de duas fases, a 60-65 °C, sob agitação pesada (800 rpm), durante um período de 60 min foram adicionados 47,7 g (140 mmols) de ácido nitrosilsulfúrico (40% em ácido sulfúrico), com o auxílio de uma bomba de infusão. A mistura de reação foi agitada por 30 min adicionais a 60-65°C. A mistura de reação foi deixada resfriar e estabelecer para a temperatura ambiente. A fase aquosa foi descartada. Então à fase orgânica foram adicionados 100,0 ml de H_2O. O pH da solução foi ajustado para 12,5-13 por adição de cerca de 17g de hidróxido de sódio (28% de solução em água) a 20-30°C enquanto agitando, durante um período de 10 min com o auxílio de funil de gotejamento. Ambas as fases foram deixadas separar por 5 min. A fase orgânica foi descartada e 100 ml de tolueno foram adicionados à fase aquosa. Durante um período de 10 min com o auxílio de funil de gotejamento, enquanto agitando o pH foi ajustado para 6-7 com cerca de 12 g de HCl (37% de solução em água). Ambas as fases foram deixadas se separar por 5 min. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida em dar ácido 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexanocarboxílico em tolueno, 37,0 g com um ensaio de GC de 52,1% em m/m (rendimento 91%).

Exemplo 6: 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila:

Unidades de microrreator de EHRFELD foram usadas no seguinte exemplo. Para evitar engasamento dentro do equipamento de reação de uma etapa preparativa foi necessária antes de entrar no sistema de microrreação. Uma solução A de 96,05 g de cloreto de metilmagnésio (3 M, 296,8 mmols) em THF foi dosada no período de 30 minutos com uma solução de 23,06 g (309,72 mmols) de dietilamina em 116,5 ml de THF a 20-25 °C. Depois da agitação adicional a 20-25 °C, a mistura de reação foi tratada com um fluxo de argônio por 30 minutos para separar metano.

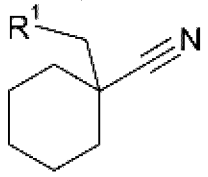
A solução (A) foi continuamente dosada com uma solução (B) de 28,34 g (258,1 mmols) de Ciclo-hexancarbonitrila em 123,2 ml de THF a 20-25 °C em um sistema de misturação, onde a reação ocorre. [Solução (A) 2,25 ml/min, solução (B) 1,38 ml/min, tempo de residência 12 segundos].

A mistura oriunda de sua desprotonação foi continuamente dosada tomada junta com uma solução (C) de 47,14 g (283,9 mmols) de brometo de 2-Etil-butila em 112 ml de THF a 66°C depois que um dispositivo de misturação para dentro de uma microleitora. [Solução (C) 1,38 ml/min, tempo de residência 6 minutos].

A mistura de reação (fluxo de amostra 15 min) foi resfriada até 20-25°C e foi tratada com 20,0 ml de HCl (1 N) no período 30 minutos mantendo-se a temperatura interna entre 25-30°C. A mistura foi agitada por 30 minutos. Depois daquele tempo, as fases foram separadas. A fase orgânica coletada foi lavada com 27 ml de água, foi concentrada sob pressão reduzida (19000 Pa (190 mbar)) a 50°C e foi seca em vácuo (1500 Pa (15 mbar)) a 80°C rendendo 5,17 g de 1-(2-etil-butil)-ciclo-hexilcarbonitrila com um ensaio de HPLC de 83,5% (rendimento 63,7%).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação do composto de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I):

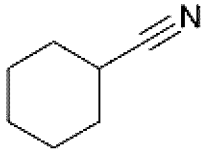


(I)

na qual

R^1 é pent-3-ila,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende a reação de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (II)

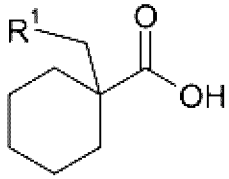


(II)

com um agente de alquilação e um reagente de Grignard.

sendo que a reação de acoplamento é realizada na presença de uma amina secundária.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, que adicionalmente compreende a preparação de um derivado de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (III):



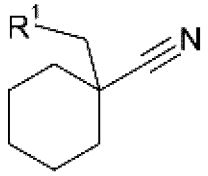
(III)

na qual

R^1 é como definido na reivindicação 1,

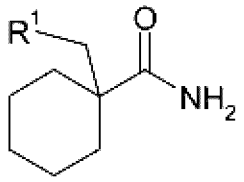
o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) hidrolisação de um derivado de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (I):



(I)

com H_2O, na presença de um ácido forte, ou com uma base aquosa, para se obter um derivado de amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico da fórmula (IV):

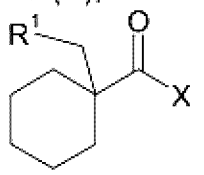


(IV);

(b) reação do dito derivado de amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico com um agente de nitrosilação, para se obter o composto da fórmula (III).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende a extração de solução do composto da fórmula (III) por ajuste da solução para um pH básico, e, sem seguida, ajuste da fase aquosa para um pH de 1 a 10 por adição de um ácido mineral.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de reação de um agente de halogenação, na presença de uma tri-(C_1-C_5) alquilamina, com composto da fórmula (III), como definido na reivindicação 3, para se obter o composto da fórmula (V),

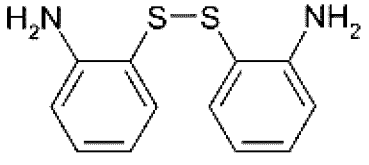


(V)

na qual

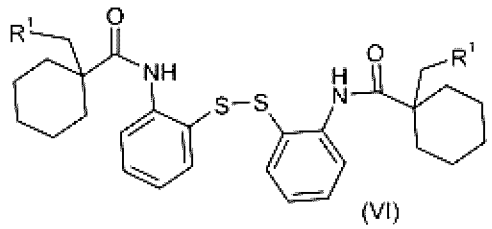
X é I, Br, Cl ou F

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de acilação de um composto da fórmula (VI')



(VI')

com um composto da fórmula (V) para se obter um composto da fórmula (VI):

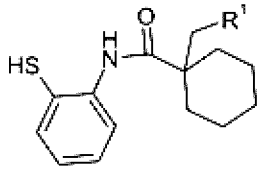


(VI) ,

na qual

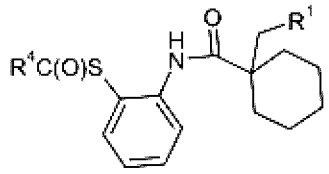
R^1 é como definido na reivindicação 1.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de redução do composto da fórmula (VI) com um agente de redução para se obter um composto da fórmula (VII) :



(VII) .

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de acilação do composto da fórmula (VII) com $R^4C(O)X'$, na qual X' é I, Br, Cl ou F, para se obter um composto da fórmula (VIII):



(VIII)

na qual

R^4 é $(C_1$-$C_8)$alquila, e

R^1 é como definido na reivindicação 1.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o reagente de Grignard é adicionado à ciclo-hexanocarbonitrila, na presença de uma amina secundária, seguido pela adição de um agente de alquilação.

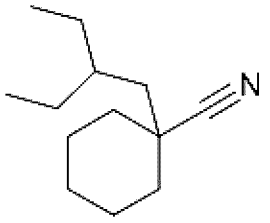
9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o agente de alquilação é haleto de (C_1-C_6) alquil-magnésio, haleto de fenil-magnésio, haleto de heteroaril-magnésio ou haleto de cicloalquil-magnésio.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o agente de alquilação é 1-bromo-2-etilbutano.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o reagente de Grignard é cloreto de metilmagnésio.

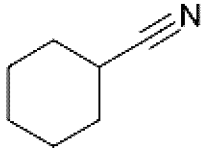
12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é contínuo.

13. Processo para preparação de propanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil]amino)fenil]2-metila, compreendendo a formação de um composto da fórmula (I'):



(I')

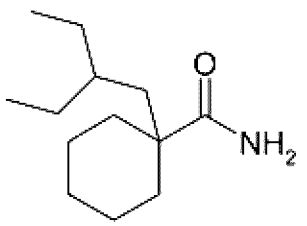
o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende a reação de ciclo-hexanocarbonitrila da fórmula (II).



(II)

com um agente de alquilação e um reagente de Grignard.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (IV'):

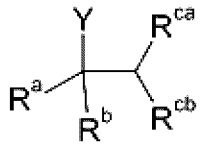


(IV').

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSOS PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO, E INTERMEDIÁRIO".**

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (Ia):



(Ia)

que são úteis como intermediários na preparação de compostos i.a. farmaceuticamente ativos.