



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

(21) **PI0618267-4 A2**

(22) Data de Depósito: 19/10/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 51/60 2006.01
C07C 53/44 2006.01

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE CLORETOS ÁCIDOS**

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2005 EP 05 110177.2

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

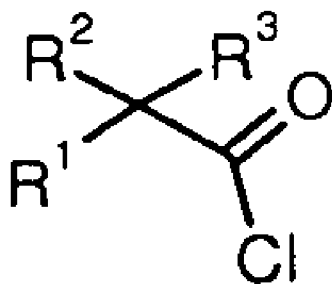
(72) Inventor(es): Goesta Rimmler, Ursula Hoffmann

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067570 de 19/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/051714 de 10/05/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE CLORETOS ÁCIDOS. A presente invenção refere-se a um processo para preparação de halogenetos ácidos de fórmula (I), que são de utilidade como intermediários na preparação, por exemplo, de compostos farmacologicamente ativos.



(I)

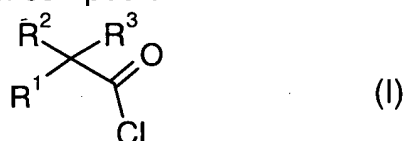


PI0618267-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE CLORETOS ÁCIDOS".

A presente invenção é refere-se a um processo para a preparação de halogenetos ácidos, os quais são de utilidade, por exemplo, na preparação de compostos farmacologicamente ativos.

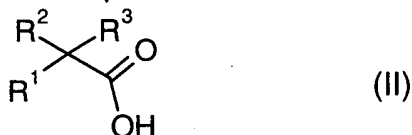
Em um aspecto, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que:

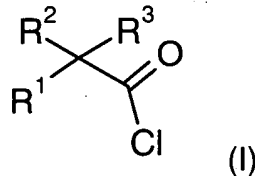
R¹ é hidrogênio, C₁-C₈ alquila ou C₂-C₈ alquenila, que não são substituídos ou são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de C₁-C₈alcóxi e C₃-C₈ cicloalquila; e

R² e R³ juntos representam C₃-alquilenila ou C₃-alquilenilena; compreendendo reagir um composto de fórmula II



onde R¹, R² e R³ possuem os significados acima; com cloreto de tionila, na presença de um composto de tri-C₁-C₅ alquilamina.

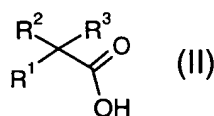
Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que:

R¹ é hidrogênio, C₁-C₈ alquila ou C₂-C₈ alquenila, que não são substituídos ou são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de C₁-C₈alcóxi e C₃-C₈ cicloalquila; e

R² e R³ são combinados com o átomo de carbono ao qual se encontram fixados para formar C₃-C₇ cicloalquila ou C₅-C₈ cicloalquenila, compreendendo reagir um composto de fórmula II

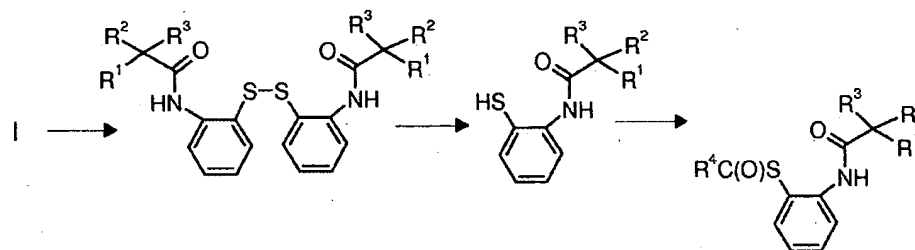


onde R^1 , R^2 e R^3 possuem os significados acima;

com cloreto de tionila, na presença de um composto de tri- C_1 - C_5 alquilamina.

Os compostos de fórmula I podem ser usados como intermediários na síntese de valiosos compostos farmacêuticos, por exemplo, aqueles descritos no documento de patente EP 1.020.439.

Conseqüentemente, em outra modalidade, a presente invenção proporciona um processo que compreende as etapas sintéticas representadas no esquema seguinte:



onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima e R^4 é C_1 - C_8 alquila. Em particular, o processo compreende reagir um composto de fórmula I com dissulfeto de bis(2-aminofenila), para acilar os grupos aminos do composto de dissulfeto de 2-aminofenila, reduzindo o produto de dissulfeto de amino acilado com um agente redutor, tal como, trifenilfosfina, boroidreto de zinco ou sódio, de modo a produzir o produto de tiol e acilar o grupo tiol no produto de tiol com $R^4C(O)Cl$.

As etapas adicionais podem ser executadas, por exemplo, de acordo com os procedimentos descritos por Shinkai et al., J. Med. Chem. 43:3566-3572 (2000).

Exemplos para C_1 - C_8 alquila incluem metila, etila, propila de cadeia reta e ramificada, butila, pentila, hexila, por exemplo, $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, heptila e octila. Para R^1 , C_1 - C_8 alquila é preferivelmente $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$. Para R^4 , C_1 - C_8 alquila é preferivelmente isopropila.

Exemplos para C_2 - C_8 alquenila, incluem as cadeias de carbono insaturadas contendo uma ou mais duplas ligações em qualquer posição possível, por exemplo, vinila, alila, butenila, pentenila,, hexenila, heptenila e

octenila.

Exemplos para C₃-C₇ cicloalquila, incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila. Preferido é, por exemplo, cicloexila. Exemplos para C₅-C₈ cicloalquenila, incluem ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, ciclopentadienila, cicloexadienila, cicloeptadienila e ciclooctadienila. Preferidos são ciclopentenila, cicloexenila e cicloeptenila.

O termo "tri-C₁-C₅ alquilamina" indica um composto de fórmula R⁴N(R⁵)R⁶, onde R⁴, R⁵ e R⁶ independentemente representam um grupo C₁-C₈ alquila, e inclui trietilamina, tributilamina, dietil-metilamina, dimetil-
10 etilamina e metiletilbutilamina.

O processo pode ocorrer a uma temperatura na faixa de 20 a 60°C, por exemplo, numa temperatura na faixa de 40 a 55°C.

O processo pode ser executado na ausência ou presença de um solvente, por exemplo, na presença de um solvente aromático ou clorado, por exemplo, na presença de cloreto de metileno, clorofórmio, tolueno ou
15 benzeno, por exemplo, na presença de tolueno.

As etapas de acilação da presente invenção são preferivelmente conduzidas na presença de uma base. As bases preferidas incluem as bases orgânicas, em que a piridina é uma base orgânica preferida.

20 A quantidade de cloreto de tionila em relação ao composto de fórmula I na mistura reacional pode ser na faixa de 1,0 a 2,0 equivalentes de cloreto de tionila, por exemplo, de 1,0 a 1,2 equivalentes, por exemplo, 1,2 equivalentes.

25 A quantidade de tri-C₁-C₅ alquilamina em relação à quantidade do composto de fórmula I pode ser numa proporção de 5% em mol a 0,1% em mol, por exemplo, de 0,3% em mol a 0,5% em mol, por exemplo, 0,3% em mol.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I, conforme apresentado
30 acima, compreendendo reagir um composto de fórmula II, conforme acima, na presença de um composto de tri-C₁-C₅ alquilamina, mediante adição contínua de cloreto de tionila.

O termo "adição contínua" indica a adição de cloreto de tionila a uma solução do composto de fórmula I e, opcionalmente, um solvente, durante um período de tempo de 10 minutos a 5 horas, dependendo do tamanho do lote. A solução do composto de fórmula I e, opcionalmente, um solvente, são aquecidos na desejada temperatura, antes da adição do cloreto de tionila. Esse método é diferente do modo de batelada, onde todos os componentes são misturados à temperatura ambiente e a mistura é aquecida na temperatura desejada.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que R¹ é -CH₂CH(CH₂CH₃)₂. Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que o composto de tri-C₁-C₅ alquilamina é trietilamina ou tributilamina. Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que o composto de tri-C₁-C₅ alquilamina é tributilamina.

Os compostos de fórmula II são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados mediante procedimentos conhecidos para os especialistas versados na técnica.

Em geral, a nomenclatura usada no presente Pedido de Patente é baseada no programa AUTONOM[®] versão 4.0, um sistema computarizado do Instituto Beilstein, para a geração de nomenclatura sistemática do IUPAC. As estruturas químicas aqui mostradas foram preparadas usando o programa ISIS[®] versão 2.2. Qualquer valência aberta que apareça em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas mostradas indica a presença de um átomo de hidrogênio.

Exemplo 1: Preparação de cloreto de 1-(2-Etil-butil)-ciclohexanocarboxila, na ausência de catalisador

Uma mistura de 103,0 mmols de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico e 38,9 mmols de ácido ciclohexanocarboxílico foi aquecida à temperatura de 50°C. Em seguida, 12,4 mL (170,3 mmols = 1,2 Eq., relativo à soma dos ácidos) de cloreto de tionila foram adicionados durante

16 minutos sob uma temperatura de 44-50°C (reação endotérmica) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 52-53°C. Após 1 hora, a reação ficou incompleta (5,2% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico e 13,8% de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico); após 6 horas, ainda incompleta, (1,9% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico e 2,8% de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Após a adição de mais 4,0 mL (55 mmols) de cloreto de tionila e permanecendo 3 horas à temperatura de 52-53°C, a reação se tornou quase concretizada (0,18% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico e 0,47% de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Após a remoção dos componentes voláteis a vácuo (banho a 60°C, pressão de 330-370 Pa (3,3-3,7 mbar) seguido de banho a 120°C, pressão de 930-960 Pa (9,3-9,6 mbar), foram obtidas 20,21 g de resíduo (ensaio com 96,6% de cloreto de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, rendimento de 82,1%).

Exemplo 2: Preparação de cloreto de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, na presença de 0,02 Eq. de trietilamina.

Uma mistura de 103,0 mmols de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, 38,9 mmols de ácido ciclohexanocarboxílico e 396 µL de trietilamina (2,84 mmols=0,02 eq., relativo à soma dos ácidos) foi aquecida à temperatura de 50°C. Em seguida, 12,4 mL (170,3 mmols =1.2 Eq., relativo à soma dos ácidos) de cloreto de tionila foram adicionados durante 18 minutos sob uma temperatura de 40-54°C (reação endotérmica, vigoroso desenvolvimento de gás) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 54-55°C. Após 1 hora, a reação se concretizou (0,03% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico e nenhuma quantidade de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Após a remoção dos componentes voláteis a vácuo (banho a 60°C, pressão de 350 a 430 Pa (3,5-4,3 mbar), seguido de banho a 120°C, pressão de 1000-1100 Pa (10-11 mbar), foram obtidas 25,44 g do resíduo (ensaio com 92,9% de cloreto de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, rendimento de 99,4%).

Exemplo 3: Preparação de cloreto de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, na presença de 0,005 Eq. de trietilamina

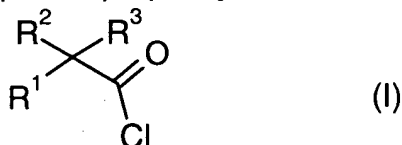
Uma mistura de 103,0 mmols de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico, 38,9 mmols de ácido cicloexanocarboxílico e 100 µL de trietilamina (0,72 mmol=0,005 eq., relativo à soma dos ácidos) foi aquecida à temperatura de 50°C. Em seguida, 12,4 mL (170,3 mmols =1.2 Eq., relativo à soma dos ácidos) de cloreto de tionila foram adicionados durante 22 minutos sob uma temperatura de 41-51°C (reação endotérmica, vigoroso desenvolvimento de gás) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 54-55°C. Após 10 minutos, a reação quase se concretizou (0,13% de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico e 0,13% de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico). Após 1 hora e meia, a reação se concretizou (0,04% de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico e nenhuma quantidade de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico). Após a remoção dos componentes voláteis a vácuo (banho a 60°C, pressão de 350-430 Pa (3,5-4,3 mbar), seguido de banho a 120°C, pressão de 1000-1100 Pa (10-11 mbar), foram obtidas 26,19 g do resíduo (ensaio com 92,9% de cloreto de 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico, rendimento de 100%).

Exemplo 4: Preparação de cloreto de 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico, na presença de 0,005 Eq. de tributilamina.

Uma mistura de 103,0 mmols de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico, 38,9 mmols de ácido cicloexanocarboxílico e 173 µL de tributilamina (0,71 mmol=0,005 eq., relativo à soma dos ácidos) foi aquecida à temperatura de 50°C. Em seguida, 12,4 mL (170,3 mmol =1,2 Eq., relativo à soma dos ácidos) de cloreto de tionila foram adicionados durante 16 minutos sob uma temperatura de 44-51°C (reação endotérmica, vigoroso desenvolvimento de gás) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 53-55°C. Após 15 minutos, a reação se concretizou (0,08% de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico e nenhuma quantidade de anidrido de ácido 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico). Após a remoção dos componentes voláteis a vácuo (banho a 60°C, pressão de 270-190 Pa (2,7-1,9 mbar), seguido de banho a 120°C, pressão de 880-1300 Pa (8,8-13 mbar), foram obtidas 24,86 g do resíduo (ensaio com 95,8% de cloreto de 1-(2-etil-butil)-cicloexanocarboxílico, rendimento de 100%).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula I

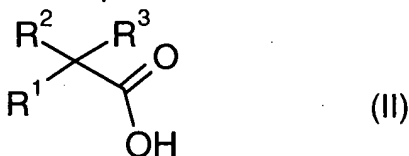


em que:

5 R^1 é hidrogênio, C_1 - C_8 alquila ou C_2 - C_8 alquenila, que não são substituídos ou são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de C_1 - C_8 alcóxi e C_3 - C_8 cicloalquila; e

R^2 e R^3 são combinados com o átomo de carbono ao qual se encontram fixados para formar C_3 - C_7 cicloalquila ou C_5 - C_8 cicloalquenila,

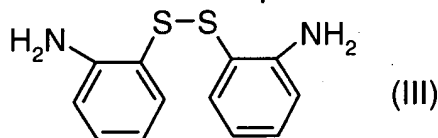
10 compreendendo reagir um composto de fórmula II



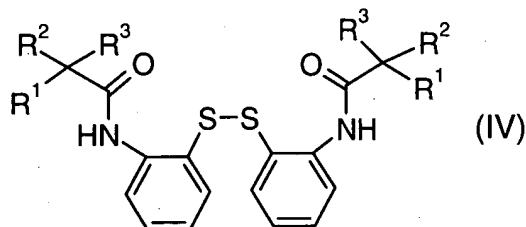
em que R^1 , R^2 e R^3 possuem os significados acima;

com cloreto de tionila, na presença de um composto de tri- C_1 - C_5 alquilamina.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo
15 adicionalmente a etapa de acilar um composto de fórmula III

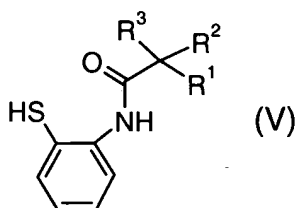


com um composto de fórmula I, de modo a produzir um composto de fórmula
IV



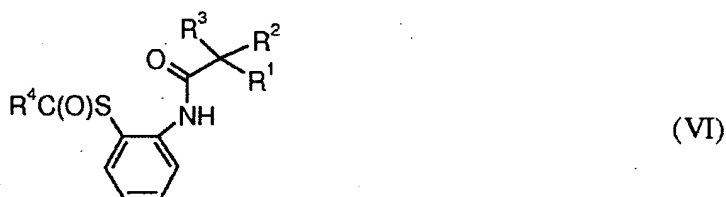
em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, compreendendo
20 ainda a etapa de reduzir o composto de fórmula IV com um agente redutor, de modo a produzir um composto de fórmula V:



em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, compreendendo ainda a etapa de acilar o composto de fórmula V com $R^4C(O)Cl$, de modo a produzir um composto de fórmula VI:



5 onde R^1 , R^2 e R^3 são como definido na reivindicação 1 e R^4 é C_1-C_8 alquila.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, em que R^4 é isopropila.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o cloreto de tionila está presente na faixa de 1,0 a 2,0 equivalentes de cloreto de tionila em relação ao composto de fórmula (I).

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade do composto de tri- C_1-C_5 alquilamina em relação à quantidade do composto de fórmula I é na proporção de 5% em mol a 0,1% em mol.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o cloreto de tionila é continuamente adicionado.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula I, R^2 e R^3 são combinados com o átomo de carbono ao qual se encontram fixados para formar C_3-C_7 cicloalquila.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula I, R^1 é $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ e R^2 e R^3 são combinados com o átomo de carbono ao qual se encontram fixados para formar cicloexila.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de tri- C_1-C_5 alquilamina é trietilamina ou tributilamina.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o com-

posto de tri-C₁-C₅ alquilamina é tributilamina.

13. Processo, de acordo com as reivindicações 2 e 4, em que as etapas de acilação são executadas na presença de uma base.

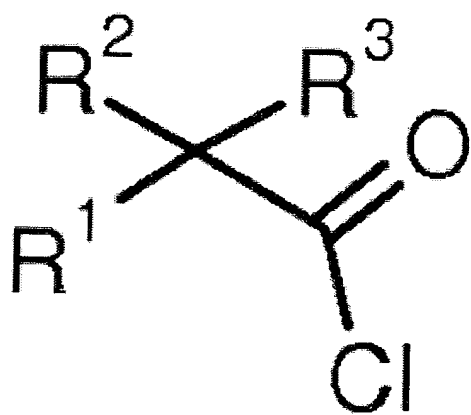
5 14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, em que a base é uma base orgânica.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, em que a base orgânica é piridina.

16. Composto de fórmula VI, como definido na reivindicação 4, quando preparado como definido na reivindicação 4.

10 17. Invenção, conforme aqui descrita.

Pt 0618267-4



(I)

