



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

(21) **PI0613307-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 295/02

(54) Título: **PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 EP 05291611.1

(73) Titular(es): Galderma S.A.

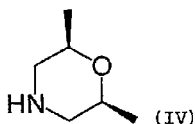
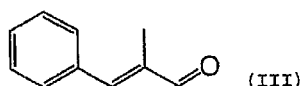
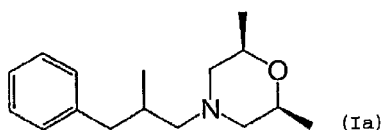
(72) Inventor(es): Beat Weber, Stefan Rosenberger

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006003362 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/012984 de 01/02/2007

(57) Resumo: PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO. A presente invenção trata de um processo de fabricação de um composto de fórmula (Ia), processo esse que compreende: (i) colocar um composto de fórmula (III) em contato com um composto de fórmula (IV) na presença de um catalisador de paládio, metanol e gás de hidrogênio, e a referida etapa (i) é realizada de preferência sob condições básicas com adição de ácido acético após a cessação do consumo de gás de hidrogênio.



“PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO”

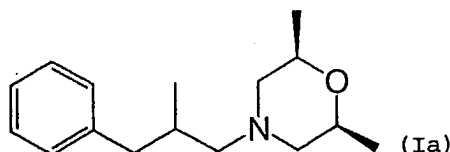
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção trata de um processo melhorado para produzir cloridrato de bepromolina (HCl de bepromolina) que é um intermediário utilizado na produção de cloridrato de Amorolfina (HCl de Amorolfina).

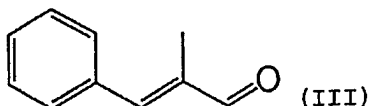
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O Cloridrato de Amorolfina é um ingrediente farmacêutico ativo (API) utilizado nas composições antimicóticas (antifúngicas) tópicas.

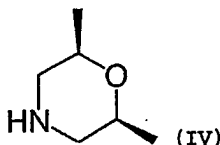
O Pedido de Patente FR 2 463 767 descreve métodos para produzir HCl de Amorolfina e intermediários nessa produção. Em particular, um método para a produção de uma base de bepromolina de fórmula (Ia):



está descrito, método esse que compreende a etapa de fazer um composto de fórmula (III):



reagir com um composto de fórmula (IV):



tal que eles são submetidos a uma hidrogenação catalítica para produzir uma base de bepromolina. Os catalisadores sugeridos são os geralmente utilizados para hidrogenação, com menção específica à platina, ao paládio, ao paládio sobre carbono ou aos catalisadores de níquel de Raney.

Não foi feita qualquer menção ao pH das condições de hidrogenação.

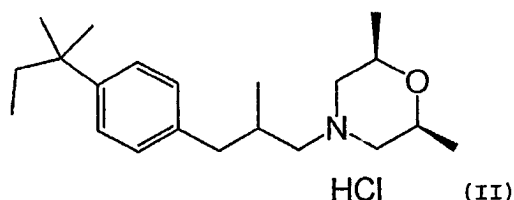
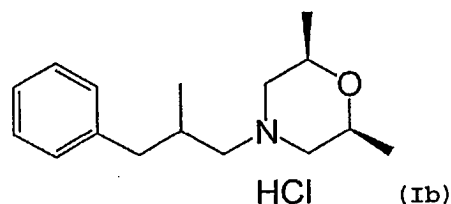
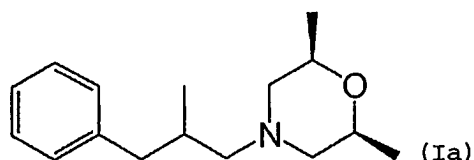
Persiste a necessidade de um processo melhorado para a produção

de sais de Amorolfina, por exemplo, HCl de Amorolfina, em particular através de uma melhora da produção de seus intermediários, tais como a bepromolina ou um sal de bepromolina como, por exemplo, o HCl de bepromolina.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

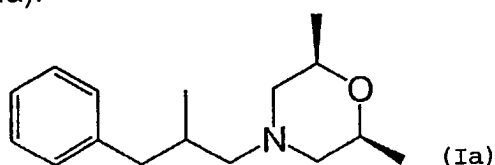
5

Tal como utilizada aqui, a expressão “base de bepromolina” se refere ao composto de fórmula (Ia), a expressão “HCl de bepromolina” se refere ao composto de fórmula (Ib), e a expressão “HCl de Amorolfina” (AMF HCl) se refere ao composto de fórmula (II):



10 A presente invenção fornece um processo melhorado para a produção de HCl de bepromolina, um intermediário na produção de HCl de Amorolfina.

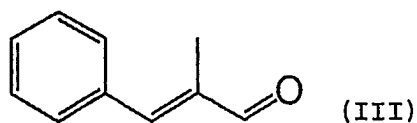
De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, propõe-se um processo de fabricação de uma base de bepromolina, que é um composto de fórmula (Ia):



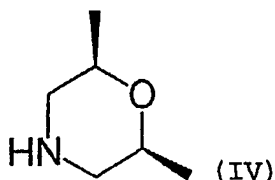
15

e o referido processo compreende:

(i) colocar um composto de fórmula (III)



em contato com um composto de fórmula (IV):



na presença de um catalisador de paládio, metanol e gás de hidrogênio,

5 caracterizado pelo fato de:

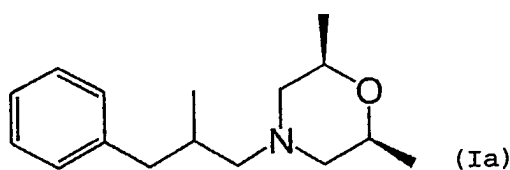
(ii) depois que o gás de hidrogênio foi consumido, adiciona-se ácido acético.

Essa adição de ácido acético (etapa (ii)) visa a reduzir a ligação dupla C=N sob pressão de hidrogênio.

10 Mais preferencialmente ainda, a etapa (i) é realizada sob condições básicas e o ácido acético é adicionado depois da cessação do consumo do gás de hidrogênio.

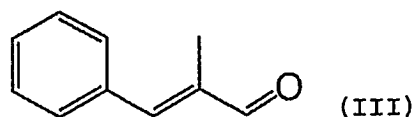
A redução sob pressão de hidrogênio da ligação dupla C=C é mais bem conduzida sob condições básicas (etapa (i)), e depois da cessação
15 do consumo de gás de hidrogênio, a redução sob pressão de hidrogênio da ligação dupla C=N é mais bem conduzida sob condições acéticas (etapa (ii)).

Conseqüentemente, um processo preferido de acordo com a presente invenção é um processo para fabricar uma base de bepromolina, que é um composto de fórmula (Ia):

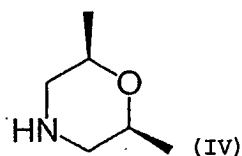


20 processo esse que compreende:

(i) colocar um composto de fórmula (III)



em contato com um composto de fórmula (IV):



na presença de um catalisador de paládio, metanol e gás de hidrogênio,

5 caracterizado pelo fato da etapa (i) ser realizada sob condições básicas, e (ii) depois da cessação do consumo de gás de hidrogênio, adiciona-se ácido acético.

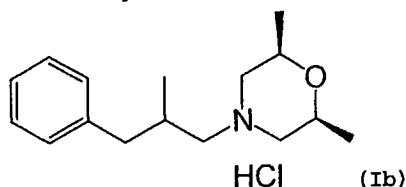
Os compostos de fórmula (III) e (IV) são denominados aqui "α-metilcinamaldeído" e "cis-2,6-dimetil morfolina" (DMM), respectivamente.

10 Em um modo de realização, o catalisador de paládio compreende paládio precipitado sobre carbono.

Tipicamente, as condições básicas são fornecidas pelo hidróxido de potássio, embora outros álcalis também possam ser utilizados. Foi constatado pela Depositante que a inclusão de 1,5 a 2,0 mols % de hidróxido de potássio, tipicamente de aproximadamente 1,8 mols % de hidróxido de potássio, é suficiente.

Geralmente, os compostos de fórmulas (III) e (IV) são adicionados em aproximadamente proporções equimolares.

20 De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um processo de fabricação de um composto de fórmula (Ib):



processo esse que compreende um processo descrito acima para o primeiro aspecto da presente invenção seguido pela seguinte etapa:

(iii) colocar o composto de fórmula (Ia) em contato com tolueno e gás de HCl para produzir um composto de fórmula (Ib).

5 Em um modo de realização, o tolueno e o gás de HCl são adicionados a uma temperatura de até 50°C.

Em um modo de realização, o processo de fabricar um composto de fórmula (Ib) compreende uma ou mais das seguintes etapas:

- 10
- (a) purificar o composto de fórmula (Ia);
 - (b) adicionar tolueno fresco e gás de HCl;
 - (c) ajustar o pH para 3 a 4;
 - (d) resfriar a 0 a 5°C;
 - (e) agitar durante pelo menos 1 hora; e
 - (f) isolar o produto final de fórmula (Ib).

15 Em um modo de realização, a etapa (a) compreende:

- (a1) filtrar e lavar o catalisador com metanol e água;
- (a2) remover qualquer metanol utilizado;
- (a3) adicionar tolueno e extrair os componentes inorgânicos utilizando água; e

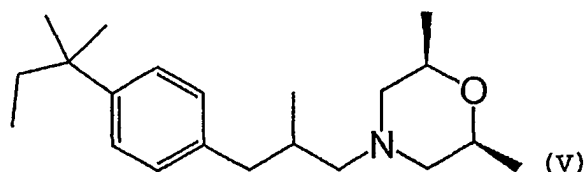
20 (a4) remover o tolueno utilizado e a DMM não-reagida.

De acordo com a presente invenção, as operações de solubilização do composto de fórmula (Ia) em tolueno seguida pela acidificação com ácido hidrolórico são particularmente úteis, porque essa etapa evita a destilação do composto de fórmula (Ia) que consome muito tempo. Além disso, o sal de cloridrato sólido de fórmula (Ib) obtido em tolueno é mais fácil de lidar que o composto líquido de fórmula (Ia) e pode ser usado diretamente na reação seguinte.

25

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, é

fornecido um processo de fabricação de um composto de fórmula (V):



processo esse que compreende um processo descrito acima para qualquer um do primeiro ou segundo aspectos da presente invenção.

Os compostos de fórmula (IV) são denominados aqui “base de Amorolfina” (base de AMF).

Por exemplo, a fim de obter a base de Amorolfina, o composto HCl de bepromolina (composto Ib) pode ser posto em contato por exemplo com FeCl_3 , e adicionado a seguir ao 2-cloro-2-metilbutano.

Por exemplo, a fim de obter a base de Amorolfina, a base de bepromolina (composto Ia) pode ser convertida em HCl de bepromolina por uma etapa de salificação, e submetida a seguir às mesmas reações que foram descritas acima (contato por exemplo com FeCl_3 , seguido de adição ao 2-cloro-2-metilbutano).

Tipicamente, o processo do terceiro aspecto compreende ainda a etapa de fazer um composto de fórmula (Ib) reagir com 2-cloro-2-metilbutano na presença de FeCl_3 como um catalisador de Friedel-Crafts.

O catalisador de Friedel-Crafts será habitualmente utilizado em um solvente apropriado, por exemplo diclorometano (DCM).

Tipicamente, o composto de fórmula (Ib) é colocado em contato com o catalisador de Friedel-Crafts à temperatura ambiente.

Habitualmente, o 2-cloro-2-metilbutano é adicionado ao composto de fórmula (Ib) a uma temperatura de -40°C a -60°C , por exemplo -50°C .

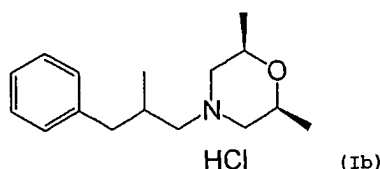
De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, é fornecido um processo de fabricação de um composto de fórmula (II) (AMF

HCl), processo esse que compreende o processo de qualquer um do primeiro, segundo ou terceiro aspectos da presente invenção.

Em um modo de realização, o processo para fabricar um composto de fórmula (II) compreende ainda a etapa de cristalizar o AMF HCl a partir da adição de HCl a uma solução de base de AMF em etanol.

As características típicas e habituais de cada aspecto da presente invenção são, como no caso dos outros aspectos da presente invenção, *mutatis mutandis*.

Finalmente, a presente invenção trata de um composto de fórmula (Ib) (HCl de bepromolina):



que pode ser obtido de acordo com o processo descrito no segundo aspecto da presente invenção.

A presente invenção trata também de um composto de fórmula (Ia) (base de bepromolina) ou do composto de fórmula (Ib) (HCl de bepromolina), e cada um desses compostos possui um grau de pureza superior ou igual a 99,5%.

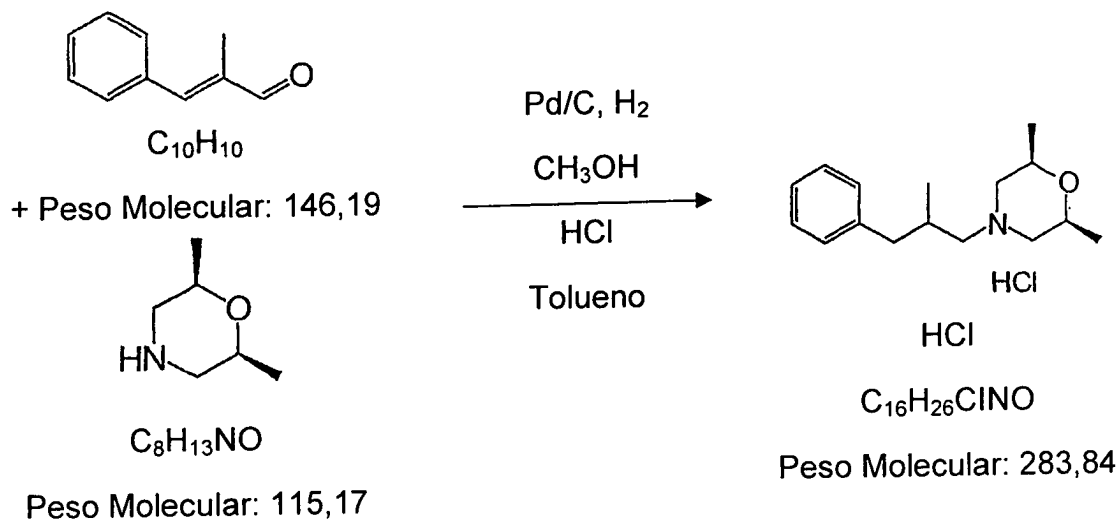
Em quaisquer especificações, a menos que o contexto determine de outra forma, os termos “compreende” ou “inclui”, ou variações tais como “que compreende(m)” e “que inclui(em)” devem ser entendidos como implicando a inclusão de uma característica, ou de grupos de características explicitadas, mas não a exclusão de qualquer outra característica, ou grupo de características.

A presente invenção será descrita a seguir, apenas a título ilustrativo, em relação aos exemplos apresentados a seguir que não se destinam de forma alguma a limitá-la.

EXEMPLO 1**PRODUÇÃO DE HCL DE BEPROMOLINA****A) CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Uma mistura de uma parte de α -metil-cinamaldeído para uma
 5 parte de cis-2,6-dimetil-morfolina (DMM) é hidrogenada em metanol na
 presença de uma quantidade catalítica de paládio sobre carbono
 eventualmente em condições básicas até que o consumo do gás H_2 cesse,
 indicando assim o término da redução da ligação dupla $C=C$. O ácido
 acético é então adicionado para a redução da reação da ligação dupla $C=N$
 10 sob pressão de hidrogênio; a ligação dupla $C=N$ é formada entre o aldeído
 e a fração amino dos dois reagentes, α -metil-cinamaldeído e DMM,
 respectivamente.

O catalisador é então filtrado e o metanol é removido por
 destilação. Adiciona-se tolueno e os componentes inorgânicos são removidos
 15 por lavagem com água. O tolueno e a DMM não-reagida são destilados.
 Tolueno fresco e gás de HCl são então adicionados e o pH é ajustado a 3-4. O
 HCl de bepromolina é centrifugado e secado.

DIAGRAMA DA PRODUÇÃO DE HCL DE BEPROMOLINA**FORNECIMENTO DAS CONDIÇÕES BÁSICAS**

As condições básicas foram fornecidas por KOH, que é

utilizado para neutralizar os componentes ácidos presentes no α -metil-cinamaldeído. A ausência de vestígios de ácido melhorou a cinética da reação. A redução da função aldeído para álcool correspondente é evitada pela adição de KOH.

5

SOLVENTE

O metanol pode ser substituído por tolueno para evitar que a etapa subsequente de troca do solvente.

TEMPERATURA DE HIDROGENAÇÃO

40°C é a temperatura ótima para ambas as etapas de
10 hidrogenação. Entretanto, a temperatura pode ser tipicamente regulada a não mais de 45°C, de preferência entre 30 e 45°C.

ÁCIDO ACÉTICO

A redução da ligação dupla C=N formada entre o aldeído e a
função amino dos dois componentes é realizada sob pressão de hidrogênio em
15 condições ácidas após adição do ácido acético.

Uma relação molar do ácido acético para KOH está em torno de
1,3 (+10%).

O ácido acético é tipicamente adicionado a uma faixa de
temperatura entre 40 a 45°C, e não superior a 45°C.

20

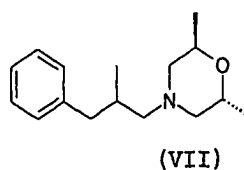
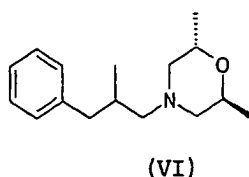
TROCA DE TOLUENO

O tolueno é vantajosamente adicionado para facilitar as
separações de fase e a etapa de destilação da DMM não-reagida, melhorando
assim a pureza da bepromolina.

PUREZA DO HCL DE BEPROMOLINA

25

Os isômeros trans (VI) e (VII) da bepromolina, provenientes dos
isômeros trans presentes como derivados na substância de partida da 2,6-dimetil
morfolina, são parcialmente eliminados durante a cristalização do HCl de
bepromolina.



A pureza do HCl de bepromolina (isômero cis) é superior ou igual a 99,5%.

TEMPERATURA DE ESTABILIDADE

O produto é estável até 150°C.

5

B) SÍNTESE

(OS PESOS SÃO FORNECIDOS PARA 1 KMOL DE α -METIL-CINAMALDEÍDO)

Um reator foi carregado com 146 kg de metil-cinamaldeído, 115 kg cis-2,6-dimetil-morfolina, 2,1 kg de KOH 50%, 278 kg de metanol e 5,8 kg de um catalisador de paládio/carbono, e então carregado com nitrogênio a 15-25°C.

10

A hidrogenação é então realizada a uma pressão de -2bars a 35-45°C até que o consumo de H₂ cesse.

Adiciona-se então 1,5 kg de ácido acético e a hidrogenação é reiniciada. A hidrogenação foi realizada a uma pressão de -2 bars e à temperatura de 40-45°C até que não haja mais consumo de H₂.

15

A mistura reacional foi filtrada e o catalisador lavado com metanol e água purificada.

Os solventes foram destilados a uma temperatura até 95°C sob vácuo.

20

Foram realizadas duas extrações utilizando tolueno e água. A água residual foi escoada.

O solvente foi então destilado sob vácuo.

25

O reator foi carregado com 904 kg de tolueno e 33 kg de gás de HCl a uma temperatura de até 50°C. A seguir, o pH foi ajustado a 3 – 4. A mistura reacional foi resfriada e armazenada a seguir suficientemente para atingir a cristalização completa.

A mistura foi centrifugada e lavada com tolueno a frio (0 a 5°C). Um segundo lote de HCl de Bepromolina foi isolado do líquido-mãe.

O processo produziu 287 kg de HCl de bepromolina que foram secados a 60°C sob vácuo. Após secagem, o primeiro lote de HCl de Bepromolina foi de 227 kg e o segundo de 18 kg. Isso corresponde a um rendimento de 87% (80% para o primeiro lote de HCl de Bepromolina e 7% para o segundo lote).

EXEMPLO 2

PRODUÇÃO DE BASE DE AMOROLFINA

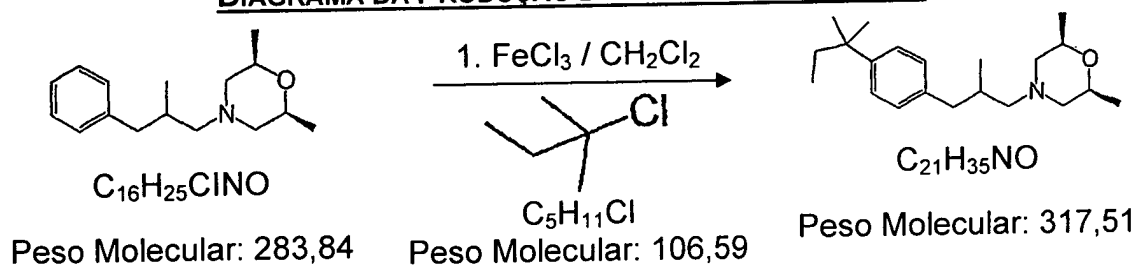
A) CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 parte de HCl de bepromolina é tratada com 1,3 partes de FeCl_3 , $\pm 5\%$ de diclorometano à temperatura ambiente. A calda resultante é resfriada a aproximadamente 50°C , e depois disso adiciona-se 1 para 1,1 partes de 2-cloro-2-metano.

Após um tempo de reação apropriado de aproximadamente 2,5 horas, a mistura reacional é vertida sobre uma mistura água-gelo. A fase orgânica é separada e lavada com água ácida, e a seguir com uma solução de fosfato de sódio e com uma solução de hidróxido de sódio. Após a remoção com tolueno, são realizadas extrações com água. O solvente é então removido.

O resíduo é destilado.

DIAGRAMA DA PRODUÇÃO DE BASE DE AMOROLFINA



TEMPERATURA REACIONAL PARA A ADIÇÃO DE FeCl_3 AO HCL DE BEPROMOLINA

A adição de FeCl_3 ao HCl de Hemopropolina é realizada à temperatura ambiente. Sob temperaturas mais baixas a alquilação de Friedel-

Crafts subsequente falha parcial ou totalmente (Tabela 1).

TABELA 1

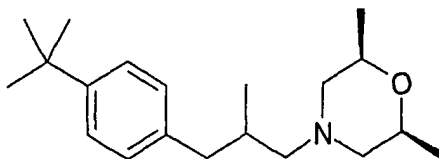
Temperatura (°C)	Ensaio com Bepromolina na base de Amorolfina bruta (%)
20-30	8-14
0	14
-20	100

CATALISADORES DE FRIEDEL-CRAFTS

Uma razão molar adequada de FeCl_3 para bepromolina é 1:2 para 1:5 equivalentes de catalisador. 1,3 equivalentes de FeCl_3 são preferidos.

TEMPERATURA REACIONAL PARA ALQUILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

Para diminuir o derivado fempropimorfo (FPM), a reação é realizada sob baixa temperatura, de preferência -50°C (ver Tabela 2):



Fempropimorfo (FPM)

TABELA 2

Temperatura (°C)	FPM (%)
-52 a -49	0,14 – 0,25
-40	1,7
-35	2,0
-20	2,7

O fempropimorfo (FPM) é um derivado problemático pelo fato de ser difícil de remover do produto final.

RAZÃO DE HCL DE BEPROMOLINA PARA O 2-CLORO-2-METILBUTANO

Foram realizados lotes com um excesso de 10% de 2-cloro-2-metilbutano e a uma razão de 1:1. O ensaio com FPM é inferior para a razão de 1:1 e, portanto, essa proporção é preferida.

EXTRAÇÃO DE FOSFATO E DE ÁLCALIS

O HCl de Amorolfina (que está no DCM) é convertido em uma base livre durante essas extrações. O fosfato foi utilizado para remover vestígios de Fe.

5

TROCA DE SOLVENTES

Resultam vantagens se os solventes são trocados (ou seja, o tolueno no lugar do DCM): o volume é reduzido e a água residual é contaminada com menos solvente clorado.

EXTRAÇÃO DE TOLUENO-ÁGUA

10

Essas extrações são necessárias para obter a qualidade apropriada para a destilação subsequente.

Se essas extrações forem omitidas, a base de Amorolfina se decompõe ligeiramente a 180°C. A destilação se forma muito lenta e formam-se gases. A destilação a vácuo não é então possível em escala industrial.

15

O rendimento foi de aproximadamente 90% de base de Amorolfina bruta.

B) SÍNTESE

(OS PESOS SÃO DADOS PARA 1 KMOL DE HCL DE BEPROMOLINA)

20

O reator foi carregado com 212 kg de FeCl_3 e 757 kg de DCM. 284 kg de HCl de bepromolina em 946 kg de DCM foram adicionados ao reator a 20-30°C. A mistura reacional foi completada com 213 kg de DCM e resfriada a -50°C. 107 kg de 2-cloro-2-metilbutano em 107 kg de DCM foram adicionados a -50°C, embora a temperatura de -60 a -45°C seja aceitável, e agitado durante 2,5 horas. Realizou-se a hidrólise com 255 kg de gelo e 785 kg de água.

25

Realizou-se então a separação de fases.

Foram realizadas extrações com água ligeiramente ácida (água e HCl diluído) seguidas de uma extração posterior com uma solução de Na_3PO_4 em água. Foi realizada uma extração subsequente foi realizada com NaOH diluída em água a

pH $\geq$ 13. A um valor de pH inferior, há uma remoção incompleta de HCl, que acarreta problemas de destilação. Foram realizadas duas lavagens com água.

O solvente foi destilado.

O tolueno foi adicionado e quatro extrações de água foram realizadas. Finalmente, o solvente foi destilado sob vácuo.

Isso rendeu 283 kg de AMF bruta (aproximadamente 90% de base bruta de AMF).

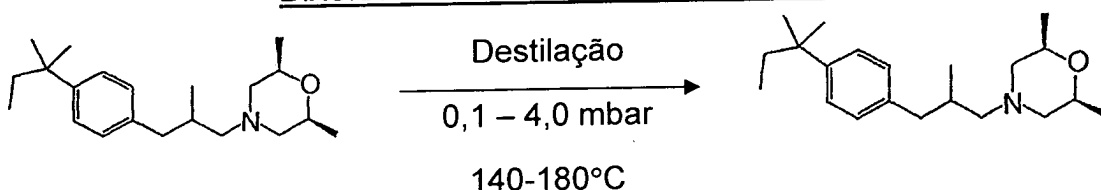
EXEMPLO 3

DESTILAÇÃO DA BASE DE AMOROLFINA

a) Considerações Gerais:

A etapa de destilação é necessária para purificar a Base de Amorolfina.

DIAGRAMA DO PROCESSO DE DESTILAÇÃO



B) DESTILAÇÃO

283 kg de base de Amorolfina bruta são destilados a 141°-144°C sob pressão reduzida (tipicamente 0,14 mbar-0,15 mbar). As frações são combinadas de uma forma tal que o perfil de impurezas do material combinado estejam dentro da especificação desejada.

Após destilação, são produzidos 190 kg de base de AMF (aproximadamente 67% de base de AMF destilada).

EXEMPLO 4

PRODUÇÃO DE HCL DE AMOROLFINA E AVALIAÇÃO DA PUREZA DO COMPOSTO

PRODUZIDO

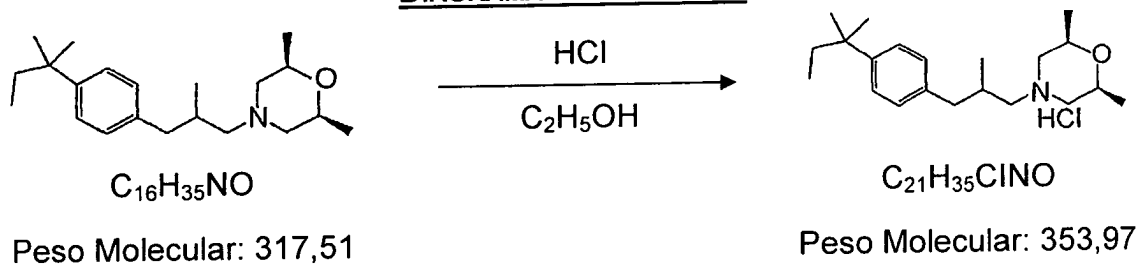
A) CONSIDERAÇÕES GERAIS:

i) Objetivo: O objetivo dessa etapa é assegurar que uma

quantidade suficiente de impurezas seja removida com a formação do HCl de Amorolfina, e é utilizada apenas uma etapa de cristalização com etanol.

- ii) produção de HCl de Amorolfina com base de Amorolfina (etapa de salificação): o gás HCl foi adicionado a uma solução de base de Amorolfina em duas partes de etanol até que o pH atinja 1,5 a 3. O HCl de Amorolfina cristaliza em torno de 45°C. A calda é resfriada a não menos de -15°C (o que deve levar não menos de 2 horas). O HCl de Amorolfina é isolado por centrifugação e lavado com etanol frio. O HCl de Amorolfina é então
- recristalizado a partir de duas partes de etanol.

DIAGRAMA DO PROCESSO



QUANTIDADES DE DERIVADOS NA BASE DE AMOROLFINA

- Além do FPM, todas as impurezas presentes na base de AMF são removidas primeiramente por salificação da base de AMF em HCl de AMF e, em segundo lugar, por uma etapa de cristalização em etanol.

Os dados fornecidos na Tabela 3 são tirados de diferentes experimentos de cristalizações.

TABELA 3

	Bepromolina (%)	FPM (%)	Isômeros trans (%)
Base de AMF	5	0,25	0,5
HCl de AMF bruta	0,3	0,25	0,3
HCl de AMF	< 0,1	0,25	<0,2
Especificações exigidas	< 0,2	<0,3	<0,2

TEMPERATURA REACIONAL

Durante a adição do gás HCl, a temperatura atinge em torno de 35°C. Esse exotérmico é utilizado para aquecer o lote. Depois da adição do HCl a temperatura é elevada a um nível que assegure que a mistura reacional
5 esteja em solução.

A temperatura final de -20 a -15°C é importante para obter um rendimento ótimo.

RECRISTALIZAÇÃO DO HCL DE AMOROLFINA

O etanol é o solvente preferido. O HCl de Amorolfina é dissolvido em
10 etanol quente e essa solução é filtrada para remover matérias estranhas. O filtrado é então resfriado a -15 a -20°C para obter o rendimento ótimo para cristalização. Após centrifugação, os cristais são lavados com uma quantidade apropriada de etanol.

SECAGEM

O HCl de Amorolfina é estável até 150°C. As condições de
15 secagem de 60°C em um vácuo são utilizadas e não produzem qualquer problema em relação ao solvente residual.

B) SÍNTESE

(OS PESOS SÃO DADOS PARA 1KMOL DE BASE DE AMF)

O reator foi carregado com 317 kg de AMF e 640 kg de etanol. 38
20 kg de gás HCl foram adicionados a 10-65°C. A mistura reacional foi então aquecida a 60°C, e resfriada a seguir a -15 a -20°C. A mistura foi armazenada de 30 minutos a 2 horas.

O HCl de Amorolfina foi centrifugado e lavado com 210 kg de etanol.

2 partes de etanol foram utilizadas para dissolver o HCl de
25 Amorolfina a 70-80°C.

A solução quente foi filtrada e o filtro enxaguado com 15 kg de etanol quente. O filtrado foi então resfriado a -15 a -20°C e armazenado de 30 minutos a 2 horas.

O HCl de Amorolfina cristalizado foi centrifugado e lavado com 210 kg de etanol.

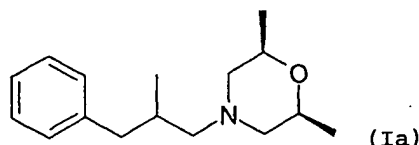
A mistura foi então secada à temperatura de 60°C sob vácuo (<100 mbars).

5 Isso rendeu 271 kg de HCl de Amorolfina. O rendimento foi de aproximadamente 77%.

Diversas modificações e variações dos modos de realização descritos da presente invenção ficarão evidentes para o técnico do assunto sem que isso signifique fugir ao âmbito da presente invenção. Embora a presente invenção tenha sido descrita em relação a modos preferidos e
10 específicos de realização, deve-se entender que esta invenção tal como reivindicada não deve ser indevidamente limitada a esses modos específicos de realização. Na realidade, diversas modificações dos modos descritos de realização da presente invenção que são óbvias para o técnico no assunto
15 estão previstas para serem cobertas por ela.

REIVINDICAÇÕES

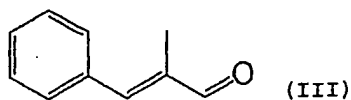
1. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO, de fórmula (Ia):



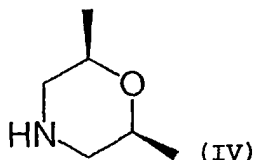
processo esse que compreende:

5

(i) colocar um composto de fórmula (III)



em contato com um composto de fórmula (IV):



na presença de um catalisador de paládio, metanol e gás de hidrogênio,

caracterizado pelo fato de que:

10

(ii) depois que o gás de hidrogênio foi consumido, adiciona-se ácido acético.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (i) é realizada sob condições básicas.

3. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que as condições básicas são fornecidas pelo hidróxido de potássio.

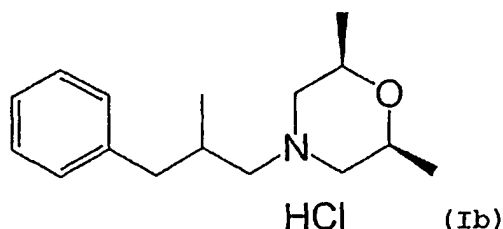
4. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmulas (III) e (IV) são adicionados em proporções equimolares.

20

5. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o catalisador de paládio compreende paládio

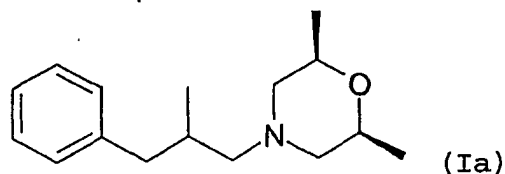
precipitado sobre carbono.

6. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO, de fórmula (Ib):



5 processo esse que compreende um processo conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser seguido pela seguinte etapa:

(iii) colocar o composto de fórmula (Ia):



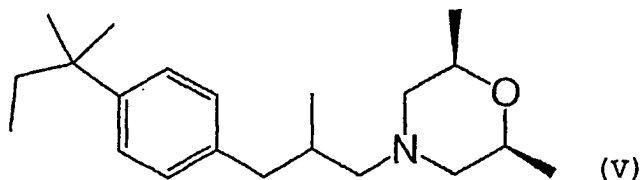
em contato com tolueno e gás de HCl para produzir um composto de fórmula (Ib).

10 7. PROCESSO, tal como reivindicado na reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o tolueno e o gás de HCl são adicionados a uma temperatura de até 50°C.

15 8. PROCESSO, tal como reivindicado na reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda uma ou mais das seguintes etapas:

- (a) purificar o composto de fórmula (Ia);
- (b) adicionar tolueno fresco e gás de HCl;
- (c) ajustar o pH para 3 a 4;
- (d) resfriar a 0 a 5°C;
- (e) agitar durante pelo menos 1 hora; e
- (f) isolar o produto final de fórmula (Ib).

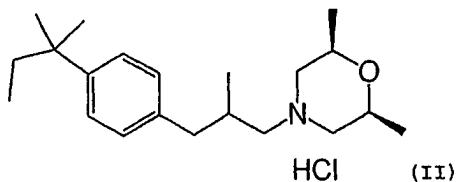
9. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO, de
fórmula (V):



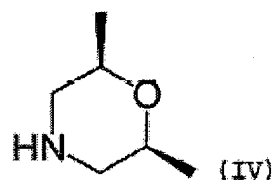
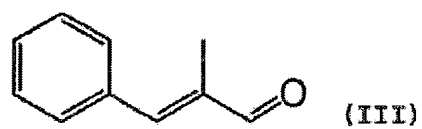
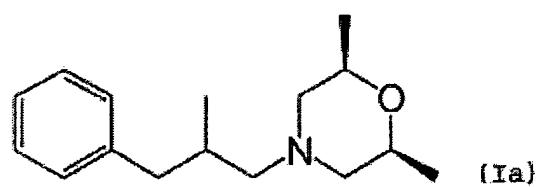
caracterizado pelo fato de que compreende um processo
conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 8.

5

10. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO, de
fórmula (II):



caracterizado pelo fato de que compreende um processo
conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 9.



RESUMO**“PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO”**

A presente invenção trata de um processo de fabricação de um composto de fórmula (Ia), processo esse que compreende: (i) colocar um
5 composto de fórmula (III) em contato com um composto de fórmula (IV) na presença de um catalisador de paládio, metanol e gás de hidrogênio, e a referida etapa (i) é realizada de preferência sob condições básicas com adição de ácido acético após a cessação do consumo de gás de hidrogênio.