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

(21) **PI0610602-1 A2**

BRPI0610602A2

(22) Data de Depósito: 21/04/2006
(43) Data da Publicação: 06/07/2010
(RPI 2061)

(51) Int.Cl.:
C07C 261/00

(54) Título: **PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PROBUCOL**

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2005 US 60/674.001, 05/08/2005 US 60/705.837, 05/08/2005 US 60/705.837

(73) Titular(es): Atherogenics, INC.

(72) Inventor(es): Chris Chappelow, M. David Weingarten

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015022 de 21/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/116038de 02/11/2006

(57) Resumo: Métodos são fornecidos para a separação de derivados de probucol mono-substituidos a partir da mistura de ambos derivados de probucol, mono-substituído e di-substituido. Em particular, são fornecidos métodos. para a separação de derivados de probucol mono-carbóxi substituidos a partir da mistura de derivados de probucol mono- e di-carboxi substituidos.

PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PROBUCOL

REFERÊNCIA A APLICAÇÕES RELACIONADAS

Este pedido de patente reivindica o benefício da prioridade do pedido de patente provisório n° US 60/674.001, depositado no dia 21/Abr/2005 e do pedido de patente provisório n° US 60/705.837, depositado no dia 05/Ago/2005, cujas descrições são aqui incorporadas como referência.

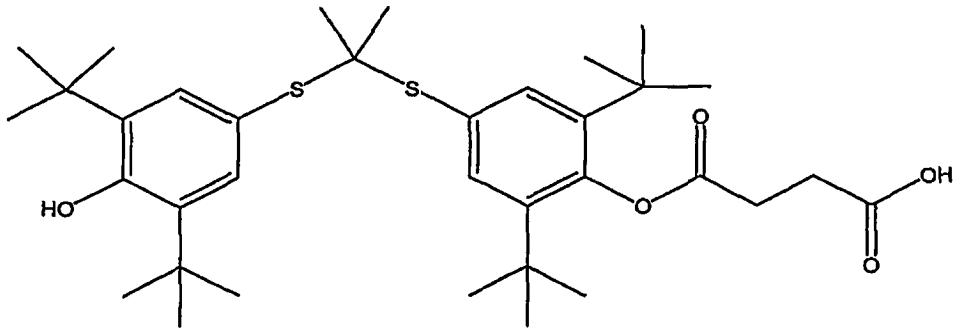
CAMPO DA INVENÇÃO

São fornecidos métodos para a separação de derivados mono-carboxi substituídos de probucol de derivados di-carboxi substituídos de probucol.

HISTÓRICO

Derivados de probucol têm sido desenvolvidos como agentes terapêuticos, por exemplo, para o tratamento de doenças cardiovasculares, e como agentes antiinflamatórios. Probucol contém dois grupos hidroxila, e pode ser modificado para formar derivados monos-substituídos ou di-substituídos. Em particular, derivados monos-substituídos, por exemplo, mono-ésteres e éteres de probucol têm sido achados ter propriedades terapêuticas úteis. Mono-ésteres e éteres de probucol têm sido reportados serem úteis no tratamento de doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide, osteo-artrite, asma e dermatite. Veja, por exemplo, a patente norte-americana US 6.147.250. Métodos para o tratamento da rejeição a transplantes usando derivados mono-substituídos de probucol também têm sido reportados. Veja o pedido de patente norte-americana US 2004/138147. Os mono-ésteres derivados de probucol que incluem um grupo carboxila são de particular interesse,

tais como o composto a seguir, o qual se mostrou ser capaz de bloquear a expressão VCAM-1, reduzir a arteriosclerose e ter uma potente atividade anti-oxidante, se dosado oralmente:



A patente norte-americana 5.262.439 revela que ácidos carboxílicos derivados de composto de probucol podem ser preparados através do tratamento de compostos de probucol com um excesso de anidrido di-carboxílico ácido, e quantidades catalíticas de 4-dimetil-amino-piridina, a uma temperatura suficiente para garantir que o anidrido di-carboxílico ácido está líquido.

A patente norte-americana 6.147.250 revela que mono-ésteres de probucol podem ser preparados através do tratamento de probucol em tetrahidrofurano com hidreto de sódio e um cloreto ácido ou um anidrido ácido. Em um exemplo usando este processo, um mono-éster de probucol é preparado com um rendimento de aproximadamente 14%, seguido de purificação por métodos cromatográficos.

A patente norte-americana 6.323.359 revela métodos de preparação de derivados de probucol. A patente '359 revela o uso de hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, alcóxido de amônio alcalino e hidróxido de alquil-amônio para formar sais de compostos derivados de probucol e então reagindo os sais com um anidrido di-

carboxílico ácido.

O pedido de patente norte-americana 2004/0204485 revela processos para a preparação de ésteres e éteres de probucol através da reação de probucol ou de um derivado de probucol contendo uma hidroxila livre com um reagente de Grignard ou um reagente de lítio, para formar um sal de magnésio ou de lítio, seguido de uma reação com um composto formador de ester ou éter. O método descrito para a separação de mono-ésteres de di-ésteres é semelhante à patente '359.

O pedido de patente norte-americana 2005/0267187 revela processos adicionais para a preparação de ésteres e éteres de probucol e também usa um método descrito para a separação de mono-ésteres de di-ésteres semelhante à patente '359.

Uma série de patentes francesas revelou que certos derivados de probucol são agentes hipo-colesterilêmicos e hipolêmicos: Fr 2.168.137 (ésteres bis-4-hidroxifenil-tio-alcanos); Fr 2140771 (ésteres tetralinílico fenóxi alcanóicos de probucol); Fr 2.140.769 (derivados benzo-furiloxi-alcanóicos ácidos de probucol); Fr 2.134.810 (bis-(2-alquil-5-alquil-4-tiazol-5-carboxi)fenil-tio)alcanos); Fr 2.133.024 (bis-(nicotinoloxi-fenil-tio)propanos); Fr 2.130.975 ((bis-(4-fenoxi-alcanoloxi)-fenil-tio)alcanos). O pedido de patente francesa n° 2.168.137 descreve a produção de di—ésteres de probucol através da reação de probucol com um abeto ou anidrido de um ácido orgânico, em um solvente inerte, com calor, e na presença de uma base como um hidróxido ou carbonato alcalino, ou uma amina terciária (por exemplo, tri-etil-amina). Também é sugerido que o sal

de O-metal derivado de probucol seja útil como um intermediário de reações.

Um número de métodos para a síntese e isolamento de derivados mono-substituídos de probucol são descritos na arte. Em geral, a síntese de derivados mono-substituídos de probucol também produz o derivado di-substituído. A separação do derivado mono-substituído do derivado di-substituído, a partir da mistura resultante dos passos de síntese, é particularmente desafiadora.

Um dos objetivos da invenção é fornecer métodos eficientes de separação dos derivados de probucol mono-carboxi substituídos dos derivados de probucol di-carboxi substituídos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi descoberto que um derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol pode ser separado de uma mistura composta de um derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol e um derivado 4,4'-(ácido carboxílico) de probucol que, opcionalmente, inclui probucol, através de uma extração com ao menos um solvente orgânico, de uma mistura aquosa na qual a mistura é parcialmente acidificada, ou parcialmente basificada (isto é, parcialmente neutralizada). O derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é preferencialmente extraído na camada orgânica. Se o derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é fornecido na forma de um sal, uma certa quantidade de ácido é adicionada para converter parcialmente o sal à forma de ácido carboxílico livre. Se o derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é fornecido na forma de um ácido carboxílico livre, então, geralmente, uma pequena quantidade de base é usada para gerar a forma

salina parcial.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6, mostram esquematicamente formas particulares e não limitantes da invenção.

A figura 7 mostra exemplos não limitantes de derivados 4-(ácido carboxílico) de probucol, que podem ser separados usando os métodos aqui revelados.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção aborda a necessidade de um processo melhorado e mais eficiente para a separação de um derivado mono-carboxi substituído de probucol, de um derivado di-carboxi substituído, em particular de misturas resultantes dos processos de fabricação dos derivados mono-carboxi substituídos de probucol.

Foi descoberto que um derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol pode ser separado, em alta pureza, a partir de uma mistura contendo derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol e derivado 4,4'-(ácido carboxílico) de probucol que, opcionalmente, inclui probucol, através da extração com pelo menos um solvente orgânico, de uma solução aquosa na qual a mistura é parcialmente acidificada, ou parcialmente basificada (isto é, parcialmente neutralizada). O derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é preferencialmente extraído na camada orgânica. Se o derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é fornecido na forma de um sal, uma certa quantidade de sal é adicionada de forma a converter parcialmente o sal à forma de ácido carboxílico livre. Se o derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol é fornecido na forma de um ácido carboxílico livre, então, geralmente, uma pequena quantidade de base é

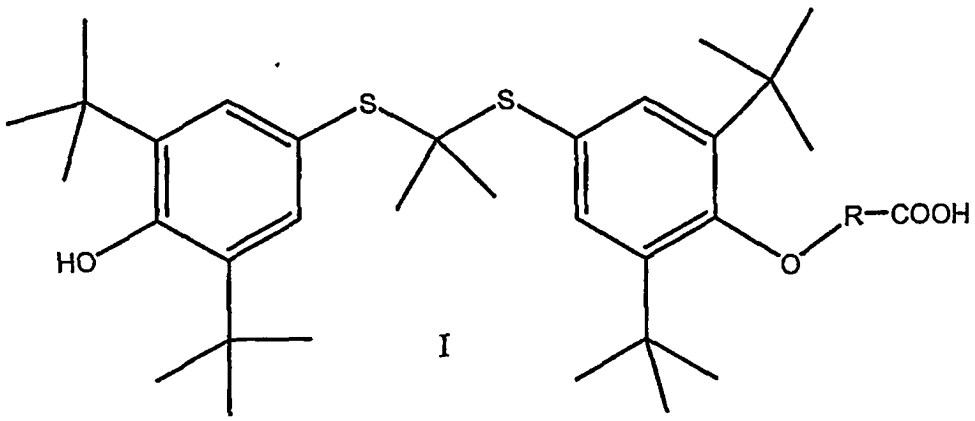
usada para gerar a forma salina parcial. O processo de adição de uma pequena quantidade de ácido ou base, conforme seja necessário, para produzir o derivado 4-(ácido carboxílico) de probucol na forma de um ácido carboxílico livre, e parcialmente na forma salina, é aqui referido como uma "neutralização parcial".

Os métodos aqui revelados podem ser usados após os processos de fabricação conhecidos na arte, para a produção de derivados mono-carboxi substituídos de probucol. Um exemplo inclui o método de fabricação descrito na patente norte-americana n° 6.147.250, onde mono-ésteres de probucol são sintetizados através do tratamento de probucol em tetrahidrofurano com hidreto de sódio e um cloreto ácido ou anidrido ácido. Um outro exemplo é revelado na patente norte-americana n° 6.233.359, onde o uso de um hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, alcóxido de amônio alcalino e hidróxido de alquil-amônio para formar sais de compostos derivados de probucol e então reagindo os sais com um anidrido di-carboxílico ácido. Em um outro exemplo, o pedido de patente norte-americana 2004/0204485 revela processos para a preparação de ésteres e éteres de probucol através da reação de probucol, ou de um derivado de probucol contendo uma hidroxila livre, com um reagente de Grignard ou um reagente de lítio, para formar um sal de probucol, ou do derivado de probucol, de magnésio ou de lítio, respectivamente, seguido da adição de um composto formador de ester ou éter.

O pedido de patente norte-americana 2005/0267187 revela processos adicionais para a preparação de ésteres e éteres de probucol e também usa um método descrito para a

separação de mono-ésteres de di-ésteres semelhante à patente '359.

Em uma de suas formas, o processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



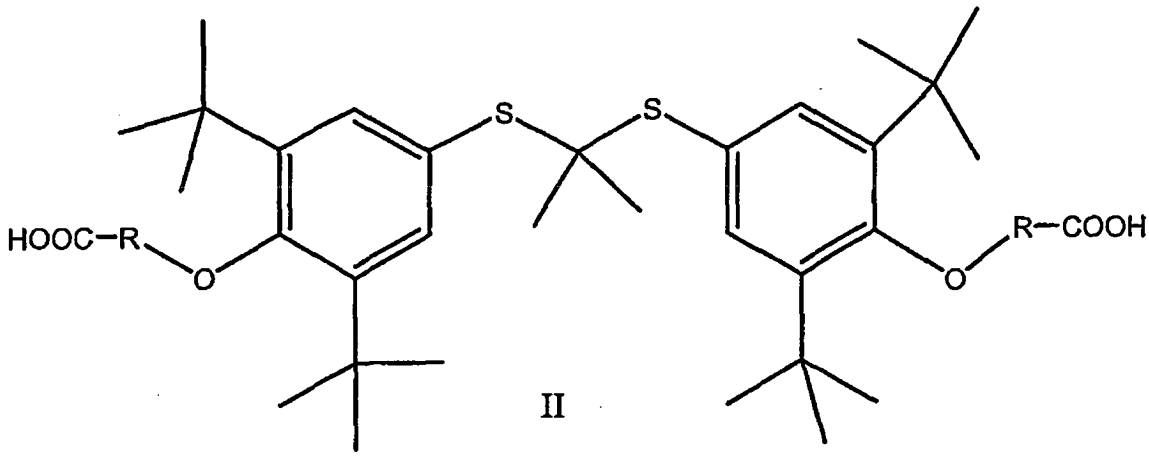
I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo e $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura compreendendo:

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,;

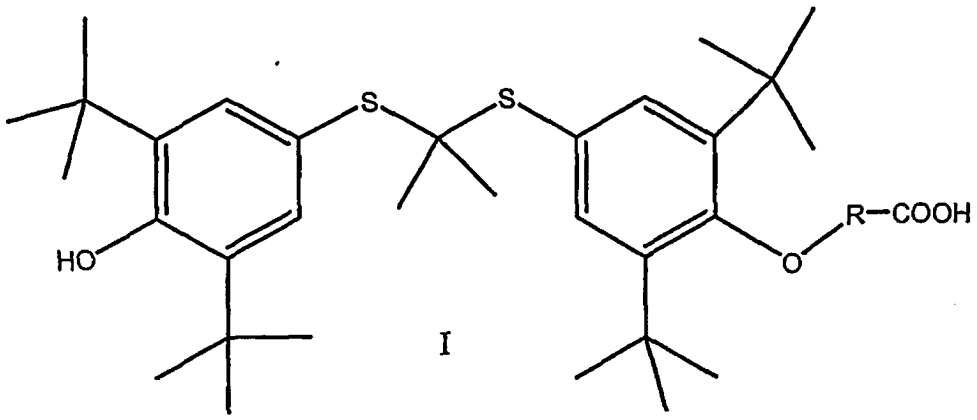
uma fase orgânica,

uma fase aquosa; e

opcionalmente probucol; o processo compreendendo:

isolando fase orgânica consistindo em composto de Formula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I.

Em outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



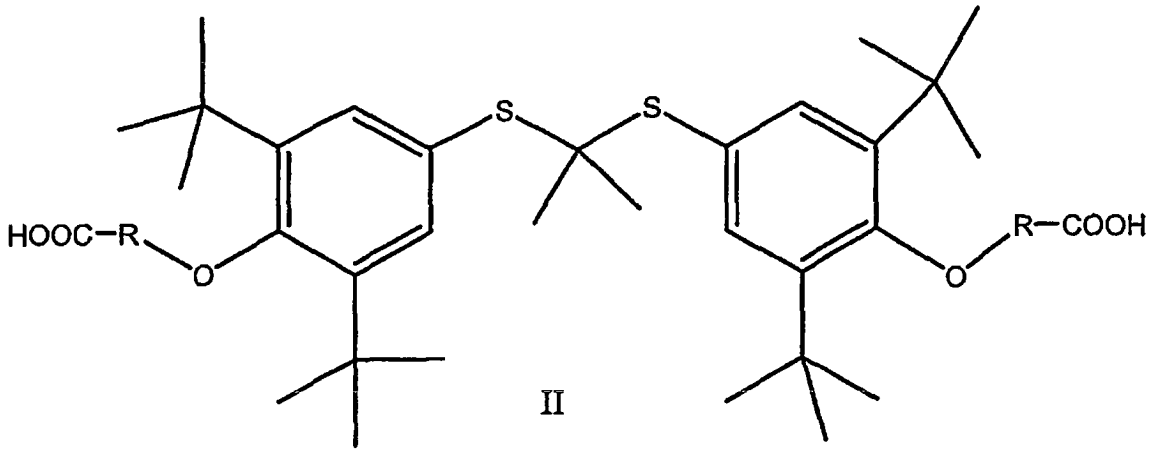
I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura compreendendo:

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo

consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,;

uma fase orgânica,

uma fase aquosa; e

opcionalmente probucol; o processo compreendendo:

isolando fase orgânica consistindo em:

ao menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico; e

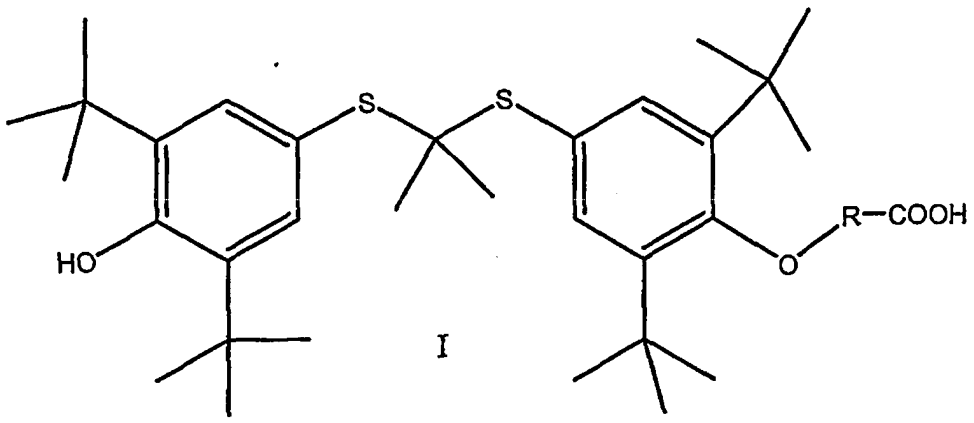
composto de Formula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I.

O primeiro solvente orgânico pode ser um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que seja saturado, insaturado ou parcialmente saturado, por exemplo, benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano, ou éter de petróleo, e suas misturas. O segundo solvente orgânico pode ser um éter, um Ester, um álcool, uma amida, uma nitrila, ou uma cetona, por exemplo, tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona, 2-butanona, e suas misturas.

A mistura de um composto de Fórmula I e um sal de um composto de Fórmula I pode ser obtida através da neutralização parcial, por exemplo, por basificação parcial da forma ácida livre do composto de Fórmula I ou, por exemplo, por acidificação parcial de sal de um composto de Fórmula I.

Em outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de

Fórmula I

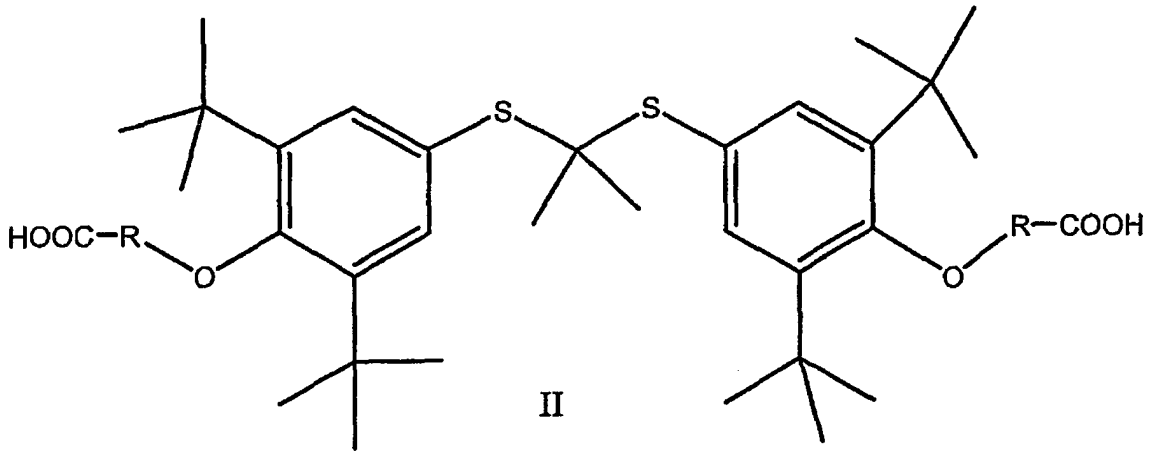


I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura compreendendo:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

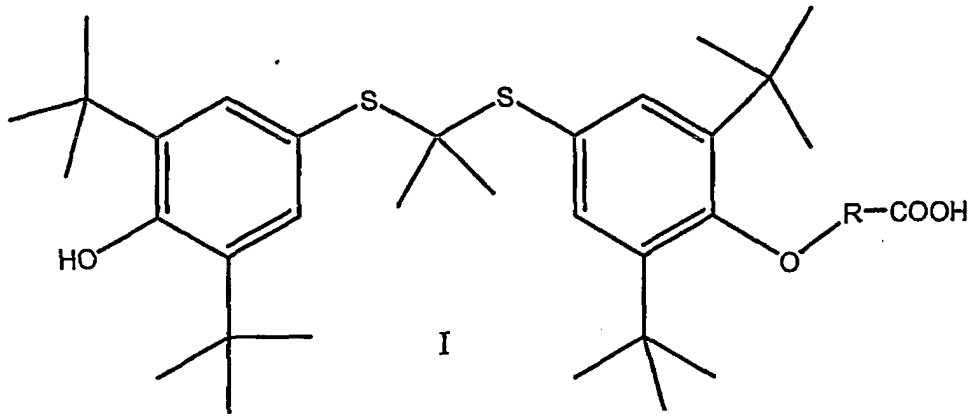
onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e uma fase orgânica; processo compreendendo:

basificação parcial da mistura (por exemplo, adição de uma quantidade efetiva de base para conseguir tanto composto de Fórmula I quanto sal do composto de Fórmula I);

isolamento da fase orgânica compreendendo composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

Em outra de suas formas, um processo para a separação

de um composto de Fórmula I e/ou um sal do composto de Fórmula I

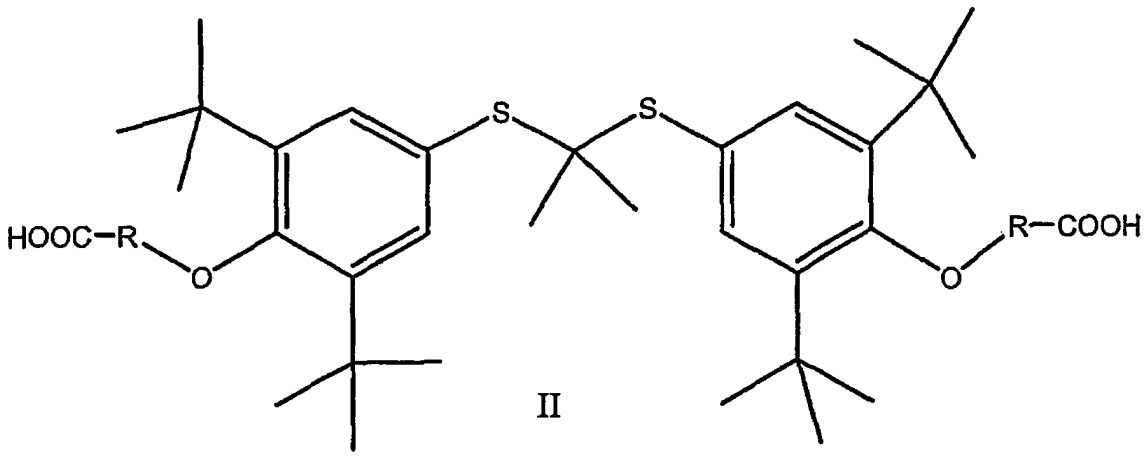


I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

uma fase orgânica; processo compreendendo:

acidificação parcial da mistura (por exemplo, adição de uma quantidade efetiva de ácido para conseguir tanto composto de Fórmula I quanto sal do composto de Fórmula I); e isolamento da fase orgânica compreendendo composto de Fórmula I e/ou sal do composto de Fórmula I.

Adicionando uma quantidade efetiva de um ácido ou base para conseguir tanto o composto de Fórmula I quanto um sal de um composto de Fórmula I (respectivamente, parcialmente acidificando ou parcialmente basificando) é aqui referido como "parcialmente neutralizando", conseguindo uma mistura que é "parcialmente neutralizada".

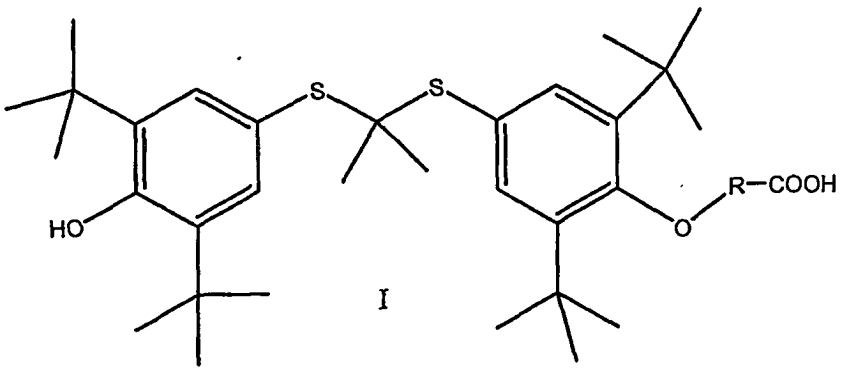
Moles de uma base adicionada a uma mistura compreendendo um composto de Fórmula I para conseguir neutralização parcial, por exemplo, através da adição de menos de um equivalente molar de base por equivalente molar de grupos ácidos totais livres na mistura. Em uma forma, os moles de base adicionados são, por exemplo, cerca de 0,1–5%, 0,1-10%, 10-20%, 10-30%, 10-90%, 20-70% ou 70-90%, ou cerca de 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% do total de moles de grupamentos ácidos livres.

Moles de ácido adicionados a uma mistura consistindo em um sal de um composto de Fórmula I, de forma a alcançar neutralização parcial, pode ser conseguida, por exemplo, através da adição de menos de um equivalente molar de ácido por equivalente molar de grupamentos salinos ácidos totais livres na mistura. Em uma de suas formas, os moles de ácido adicionados são, por exemplo, cerca de 99,9-95%, 99,9-90%, 90-80%, 90-70%, 90-10%, 80-30% ou 30-10%, ou cerca de 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% ou 10% do total de moles de grupamentos salinos ácidos totais livres.

A extensão da neutralização parcial necessária (a quantidade de ácido ou base adicionada), para conseguir a separação desejada, pode ser ajustada baseando-se em fatores tais como a escolha do solvente(s), temperatura, ácido(s) e/ou base(s) utilizados, pureza da mistura

inicial, e a presença ou ausência de sal (por exemplo, NaCl). Quando um primeiro solvente é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que é saturado, insaturado ou parcialmente saturado (por exemplo, heptanos, tolueno), o isolamento/separação do composto 4-(ácido carboxílico) derivado de probucol de Fórmula I, e/ou seus sais, do composto 4,4'-(ácido carboxílico) derivado de probucol pode ser melhorada através do uso de um segundo solvente (por exemplo, acetona, 2-butanona) que é tanto miscível em água quanto miscível no primeiro solvente.

Em outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



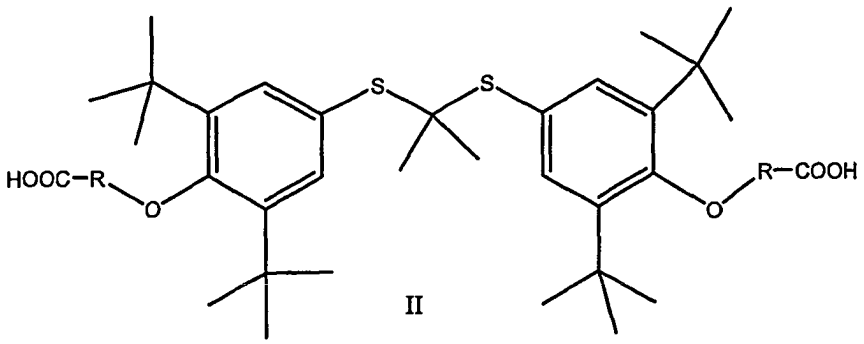
I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I,

e um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e uma fase orgânica; e

uma fase aquosa;

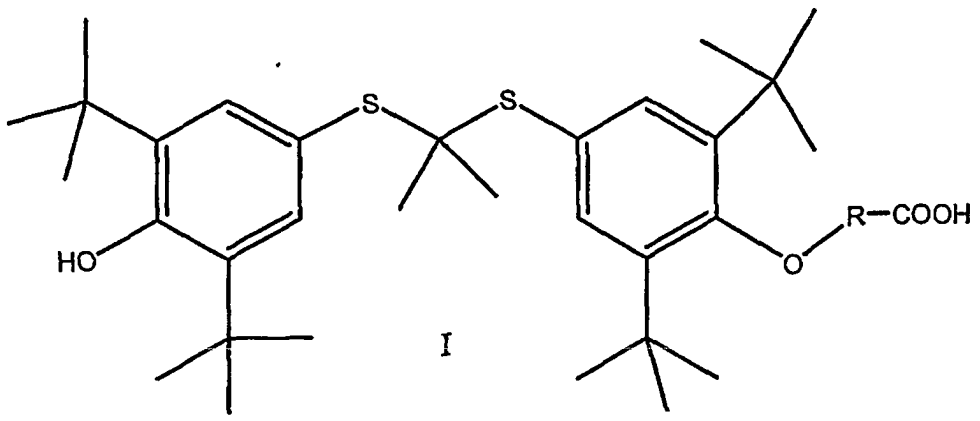
o processo compreendendo:

a remoção da mistura, de fase aquosa consistindo em: composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II;

assim o remanescente na fase orgânica consiste em: composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

o isolamento do composto de Fórmula I, e/ou sal de um composto de Fórmula I, da fase orgânica.

Em uma outra forma, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



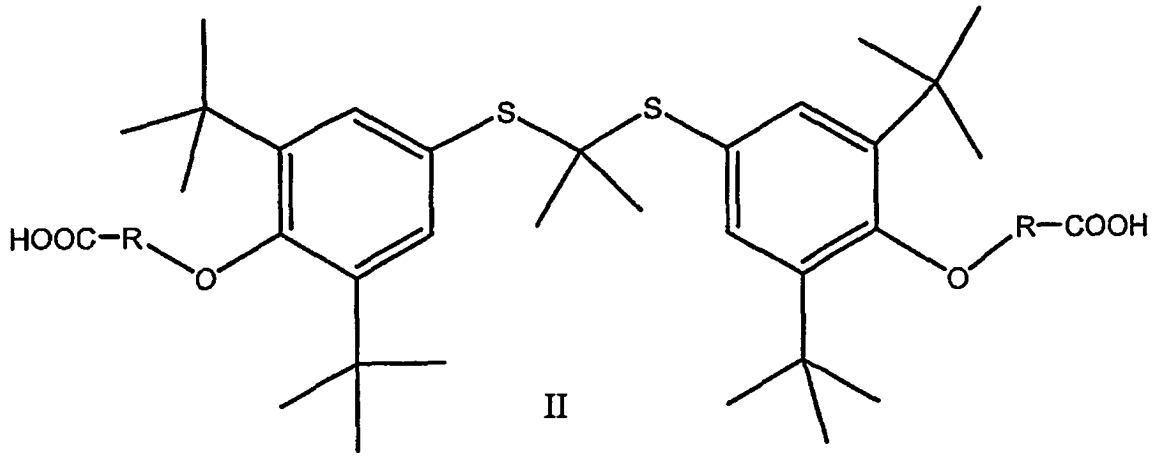
I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo

consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma mistura é fornecido, mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

probucol; processo compreendendo:

a remoção de probucol da primeira mistura, para se conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico, assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;

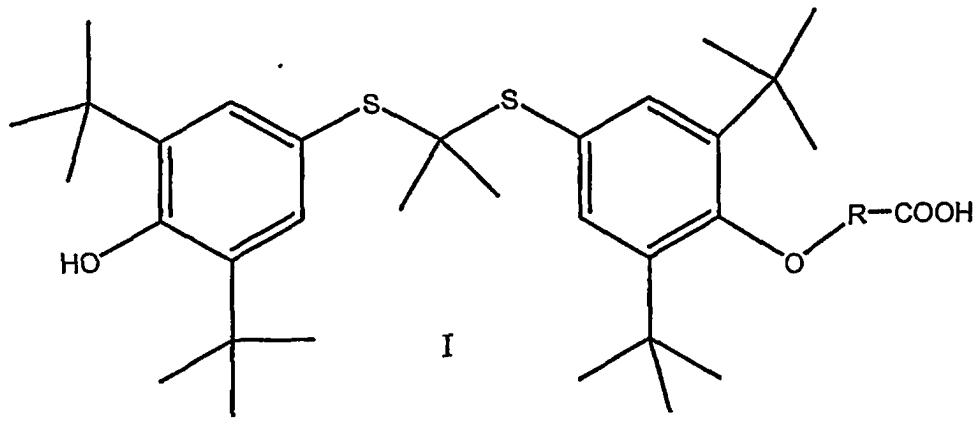
removendo da terceira mistura parcialmente neutralizada, fase aquosa consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II, assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I da fase orgânica.

Em uma outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

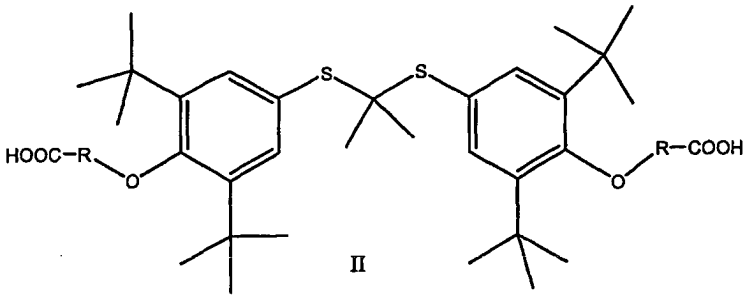


I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)(CH_2)_{2}-$, $-CH_{2}-$, $-(CH_2)_{2}-$ e $-(CH_2)_{3}-$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

probucol; processo compreendendo:

a remoção de probucol da primeira mistura, para se conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I; e

sal de um composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico, assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

um composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;

removendo da terceira mistura parcialmente neutralizada, fase aquosa consistindo em:

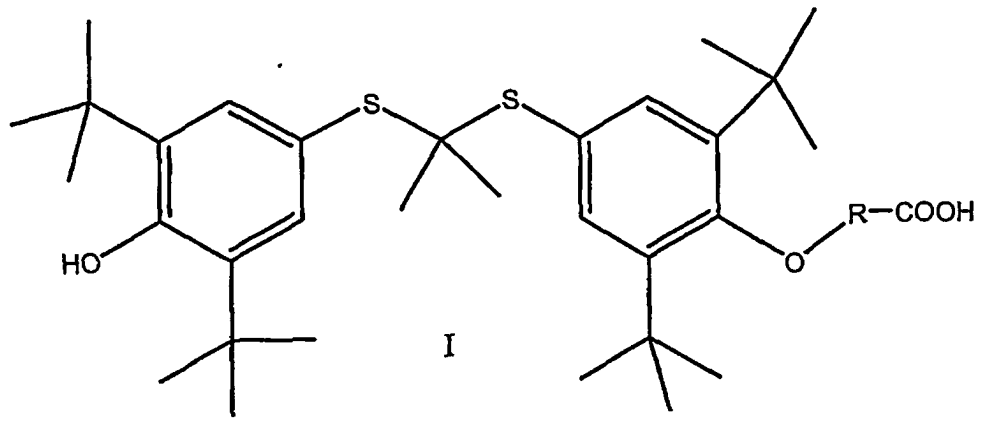
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II, assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula

I;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I da fase orgânica.

Em uma outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

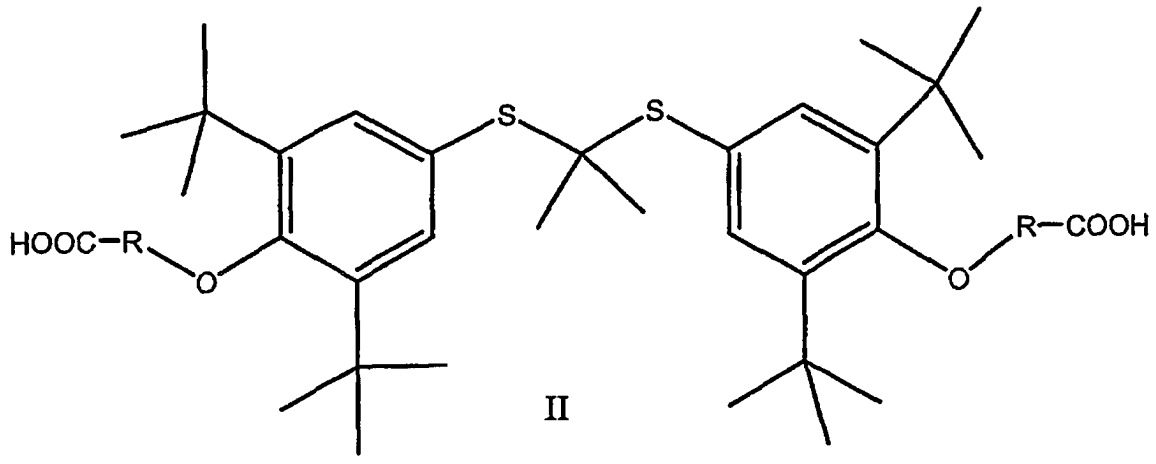


I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

probucol; processo compreendendo:

neutralização parcial da primeira mistura, opcionalmente

adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico, assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

removendo da segunda mistura parcialmente neutralizada a fase aquosa consistindo em:

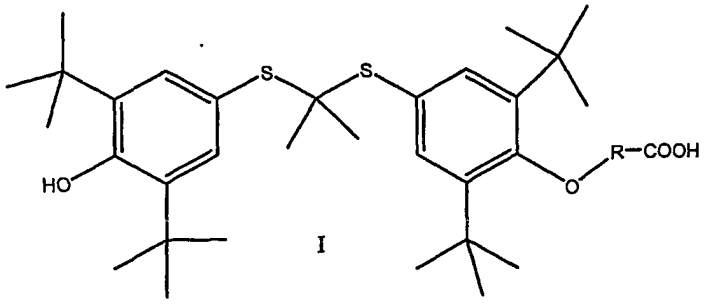
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II, assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I; e

probucol;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

Em uma outra de suas formas, um processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

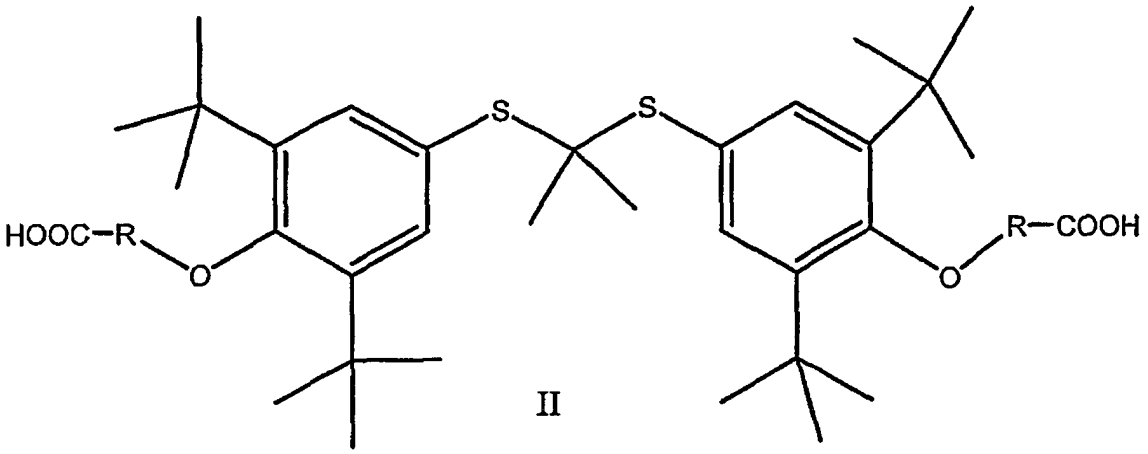


I

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação ou é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

probucol; processo compreendendo:

neutralização parcial da primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico, assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

um composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

removendo da segunda mistura parcialmente neutralizada, a

fase aquosa consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II, assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

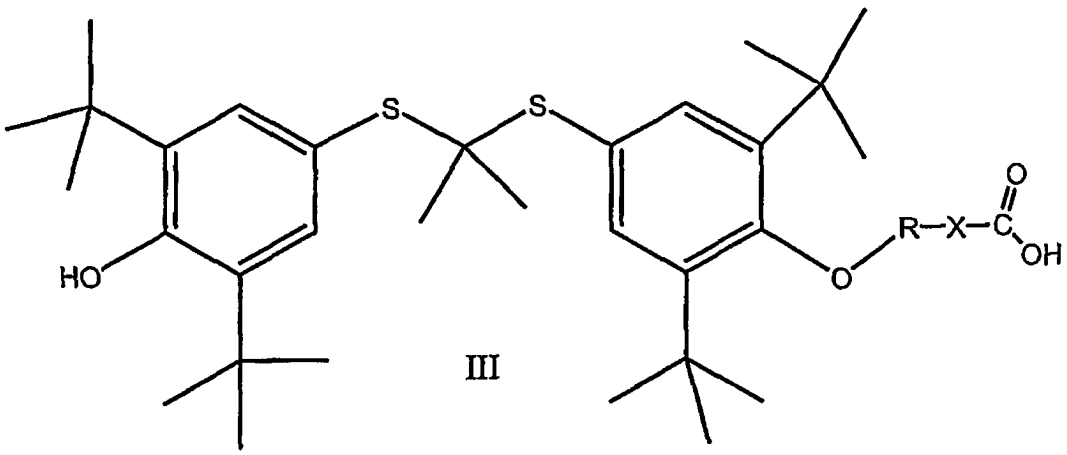
composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I; e

probucol;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

Em todas as circunstâncias em que a invenção é usada para isolar Fórmula I, e/ou seus sais, de Fórmula II, e/ou seus sais, o mesmo método pode ser usado para isolar Fórmula III, e/ou seus sais, de Fórmula IV, e/ou seus sais.

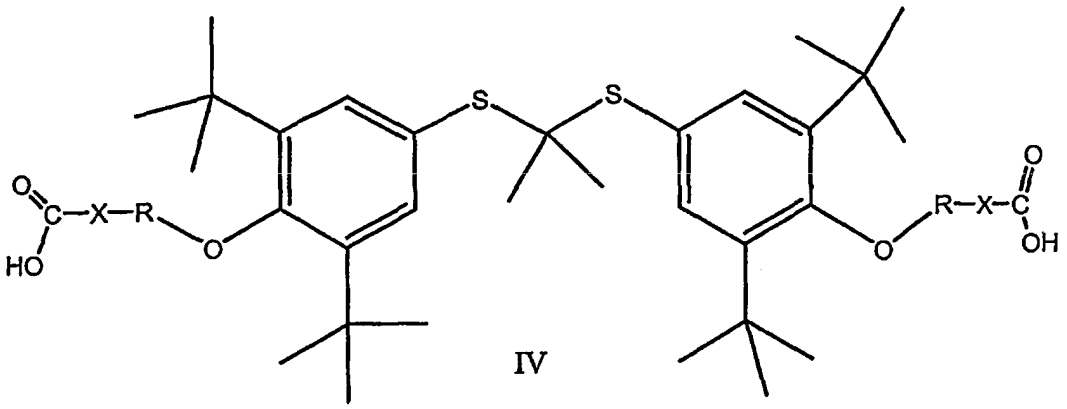
Fórmula III é descrito como



III

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; hetero-ciclo; alquil-arila; aril-aquila; ou alquil-aril-alquila; todos os quais podem ser opcionalmente substituídos.

Fórmula IV é descrito como

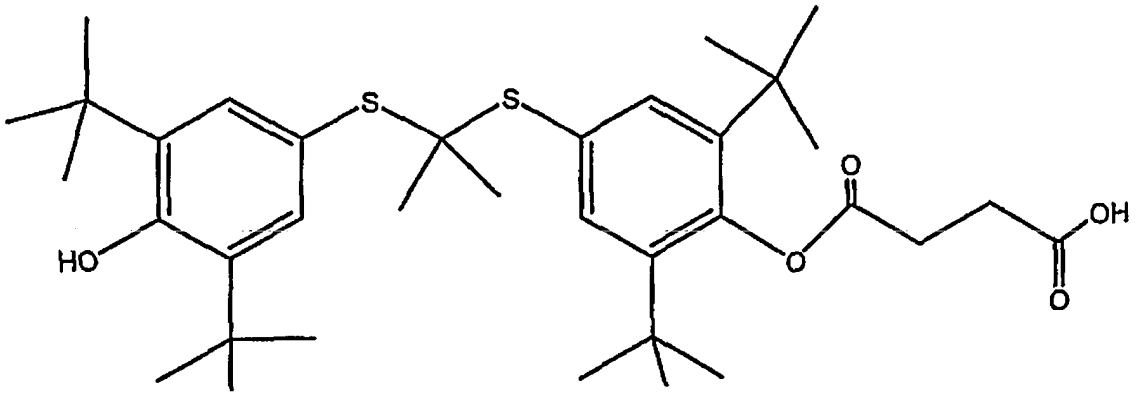


IV

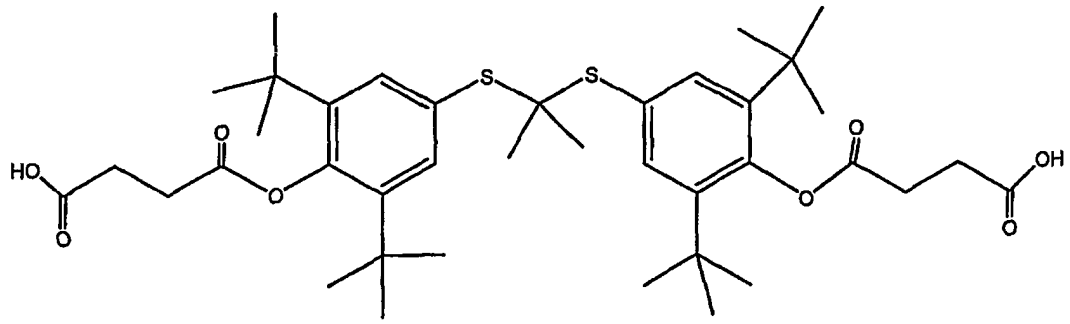
onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; hetero-ciclo; alquil-arila; aril-aquila; ou alquil-aril-alquila; todos os quais podem ser opcionalmente substituídos.

Em todas as circunstâncias que a invenção é usada para isolar Fórmula I, e/ou seus sais, de Fórmula II, e/ou seus sais, o mesmo método pode ser usado para isolar o mono-succinato de probucol, e/ou seus sais, de di-succinato de probucol, e/ou seus sais.

mono-succinato de probucol (também referido aqui como "MSP"):



di-succinato de probucol (também referido aqui como "DSP"):



As figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6 mostram, esquematicamente, formas particulares e não limitantes da invenção. A invenção aqui revelada pode ser particularmente útil na separação dos compostos mostrados na Figura 7, e/ou seus sais, de suas variedades di-carboxi substituídas.

Definições:

As seguintes definições são fornecidas de forma a ajudar aqueles versados na arte, a entender a descrição detalhada da presente invenção.

Os termos "alquila" ou "alc", sozinhos ou em combinação, a menos que explicitado de outra maneira, significam um hidrocarboneto primário, secundário ou terciário, linear ou ramificado, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de carbono, incluindo mas na limitado a metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila e sec-butila. O grupo alquila pode ser opcionalmente substituído onde possível, com qualquer função que não interfira de outra forma com a reação, ou que forneça uma melhoria ao processo, incluindo, mas não limitado a halo, halo-alquila,

hidroxila, carboxila, acila, arila, aciloxi, amina, amida, derivados de carboxila, alquil-amina, di-alquil-amina, aril-amina, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, tiol, imina, sulfonils, sulfanils, sulfamonila, ester, ácido carboxílico, amida, fosfonila, fosfinila, fosforila, fosfina, tio-éster, tio-éter, haleto ácido, anidrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfônico, fosfonato seja protegido ou desprotegido como necessário, na forma conhecida por aqueles versados na arte.

O termo "alquenila", sozinho ou em combinação, significa uma alquila não cíclica, por exemplo, 2 a 10 átomos de carbono tendo uma ou mais ligações carbono-carbono insaturadas. O grupamento alquenila, pode ser opcionalmente substituído onde possível com qualquer função que de outra forma não interfira com a reação, ou que forneça uma melhoria ao processo, incluindo, mas não limitado a halo, halo-alquila, hidroxila, carboxila, acila, arila, aciloxi, amina, amida, derivados de carboxila, alquil-amina, di-alquil-amina, aril-amina, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, tiol, imina, sulfonils, sulfanils, sulfamonila, Ester, ácido carboxílico, amida, fosfonila, fosfinila, fosforila, fosfina, tio-ester, tio-éter, haleto ácido, anidrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfônico, fosfonato seja protegido ou desprotegido como necessário, na forma conhecida por aqueles versados na arte.

O termo "alquinila", sozinho ou em combinação, significa uma alquila, por exemplo, 2 a 10 átomos de carbono tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, incluindo mas não limitadas a etinila e propinila. O

grupamento alquinila, pode ser opcionalmente substituído onde possível com qualquer função que de outra forma não interfira com a reação, ou que forneça uma melhoria ao processo, incluindo, mas não limitado a halo, halo-alquila, hidroxila, carboxila, acila, arila, aciloxi, amina, amida, derivados de carboxila, alquil-amina, di-alquil-amina, aril-amina, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, tiol, imina, sulfonils, sulfanils, sulfamonila, Ester, ácido carboxílico, amida, fosfonila, fosfinila, fosforila, fosfina, tio-éster, tio-éter, haleto ácido, anidrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfônico, fosfonato seja protegido ou desprotegido como necessário, na forma conhecida por aqueles versados na arte.

O termo "arila", sozinho ou em combinação, significa um sistema carbocíclico aromático contendo, por exemplo, um, dois ou três anéis, caracterizado pelo fato de que tais anéis podem ser ligados entre si em forma de cadeia ou fundidos. O grupamento arila, pode ser opcionalmente substituído, onde possível, com uma ou mais funções selecionadas de um grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, hetero-arila, hetero-cíclico, carbociclo, alcoxi, oxo, ariloxi, aril-alcoxi, ciclo-alquila, tetrazolila, hetero-ariloxi, hetero-aril-alcoxi, carboidrato, aminoácido, ésteres de aminoácido, amidas de aminoácido, alditol, halogêneo, halo-alquil-tio, halo-alcoxi, halo-alquila, hidroxila, carboxila, carboxila, acila, aciloxi, amina, amino-alquila, amino-acila, amido, alquil-amina, di-alquil-amina, aril-amina, nitro, ciano, tiol, imida, ácido sulfônico, sulfato, sulfonato, sulfonila, alquil-sulfonila, alquil-sulfanila, amino-

sulfonila, alquil-sulfonil-amina, halo-alquil-sulfonila, sulfanila, sulfinila, sulfamoíla, ester carboxílico, ácido carboxílico, amida, fosfonila, fosfinila, fosforila, tio-ester, tio-éter, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfônico, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfonamida, carboxamida, ácido hidroxâmico, sulfanilimida, ou qualquer outro grupamento funcional desejado, que não iniba a atividade farmacológica deste composto, seja desprotegido ou protegido como necessário, na forma conhecida por aqueles versados na arte. Adicionalmente, grupos adjacentes em um anel "arila" podem se combinar para formar um anel de 5- a 7- membros, carbocíclico, arila, hetero-arila ou heterocíclico, saturado ou parcialmente insaturado, que, por sua vez, pode ser substituído conforme acima.

O termo "acila", sozinho ou em combinação, significa um grupo de fórmula -C(O)R', onde R' é, por exemplo, um grupamento alquila, alquenila, alquinila, arila ou aril-alquila.

Os termos "ácido carboxílico", "carboxi", "COOH" e "C(O)OH" são usados intercambiavelmente.

Os termos "halo" e "halogêneo" e "haleto", sozinhos ou em combinação, significam cloro, bromo, iodo ou flúoro.

O termo "amino", sozinho ou em combinação, significa um grupamento de fórmula NR'R'', onde R' e R'' são selecionados independentemente, por exemplo, de um grupo consistindo em uma ligação, halo, alquila, arila, alquil-arila e aril-alquil-alquila, onde tais grupamentos alquila, arila, alquil-arila e aril-alquil-alquila podem ser opcionalmente substituídos, onde possível, como definido acima.

O termo "nitro", sozinho ou em combinação, denota o radical $-NO_2$.

O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado, ou seu substituto, é substituído com uma seleção do grupamento indicado, desde que a valência normal do átomo não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando o substituinte é "oxo" (ceto) (i.e., =O), então dois ou mais hidrogênios no átomo são substituídos. Se o termo é usado sem uma indicação de um grupamento, o grupamento indicado é selecionado em um grupo consistindo em hidroxila protegida, alquila, alquenila, acila, nitro, amina protegida, halo, carboxi protegido, epóxido, e ciano.

O termo "hetero-arila", sozinho ou em combinação, inclui uma arila como definida aqui, contendo ao menos um hetero-átomo selecionado dentre enxofre, oxigênio, nitrogênio ou fósforo. A hetero-arila pode, opcionalmente, se substituída, conforme o termo é usado aqui, e/ou substituída com um grupo protetor, conforme o termo é usado aqui. Adicionalmente, grupamentos adjacentes na hetero-arila podem se combinar para formar uma arila ou hetero-arila, carbocíclica de 5- a 7- membros, que, por sua vez, pode ser substituída como acima. Exemplos não limitantes de hetero-arilas são pirrolidinila, tetra-hidro-furila, tetra-hidro-furanila, piranila, purinila, tetra-hidro-piranila, piperazinila, piperidinila, morfolina, tio-morfolina, tetra-hidro-piranila, imidazolila, pirrolinila, pirazolinila, indolinila, di-oxolanila, ou 1,2-dioxanila, aziridinila, furila, furanila, piridila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, benzoxazolila, 1,2,4-

oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,3,4-tio-diazolila, indazolila, triazinalila, 1,3,5-tirazinila, tienila, iso-tiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila, benzofuranila, quinolila, iso-quinolila, benzotienila, iso-benzofurila, pirazolila, indolila, iso-indolila, benzimidazolila, purinila, carbazolila, oxazolila, tiazolila, benzo-tiazolila, iso-tiazolila, 1,2,4-tio-diazolila, iso-oxazolila, 1,2,4-oxo-diazolila, 1,3,4-oxo-diazolila, pirrolila, quinazolinila, quinoxalinila, benzoxazolila, quinolinila, iso-quinilinila, cinolinila, ftalazinila, xantinila, hipo-xantinila, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, tiazina, piridazina, triazol-piridinila,ou pteridinila, onde tais heteroarilas podem ser, opcionalmente, substituídas.

O termo "heterocíclico", sozinho ou em combinação, refere-se a um grupamento cíclico que pode incluir funções alquila que podem ser substituídas, e caracterizado pelo fato de que há no mínimo um hetero-átomo, como oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo no anel. Exemplos não limitantes são morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azetidina e tetrahidrofurano. O grupamento heterocíclico pode ser, opcionalmente, substituído com qualquer átomo ou grupamento solúvel, incluindo, mas não limitado a, uma ou mais funções selecionadas de um grupo consistindo em hidroxila, halo, alquila, arila, alquenila, alquinila, acila, amina, alquil-amina, aril-amina, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, seja desprotegido ou protegido conforme necessário, na forma conhecida por aqueles versados na arte, por exemplo, como ensinado em

Greene T., *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Third Edition, 1998, aqui incorporado como referência.

O termo "polar ou funcionalmente carregado" significa um grupamento polar ou carregado, que pode ser anexado em lugar de um ou mais átomos de hidrogênio. Exemplos não limitantes incluem carboxi, hidroxi, amina, epóxido, etc.

Os termos "grupamento protetor" ou "protegido" significam substituintes que protegem vários grupamentos sensíveis ou reativos presentes, de forma a evitar que tais grupamentos interfiram com a reação. proteção pode ser levada a termo de uma forma bem conhecida, como ensinado por Greene, T.M. e Wuts, P.G.M., em Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999; Kocienski, P.J., em Protecting Groups, Thieme Medical Publications, 2ª edição, 2000; ou textos similares. O grupamento protetor pode ser removido depois da reação, por qualquer forma conhecida por aqueles versados na arte. Exemplos não limitantes de grupamentos protetores incluem trimetil-silila, dimetil-hexil-silila, *terc*-butil-dimetil-silila e *terc*-butil-difenil-silila, tritila, tritila substituída, grupamentos alquila, grupamentos acila tais como acetila e propionila, metano-sulfonila e *p*-tolueno-sulfonila. Por exemplo, uma carboxila protegida poderia ser selecionada de um dos seguintes:



O termo "elemento de ligação", na forma em que é usado aqui, refere-se a um grupamento orgânico de ligação bivalente, que não reage adversamente com as moléculas -O- ou $-CO_2H$. Em formas não limitantes, o elemento de ligação pode ser um alifático, alquila, aromático, alquenila, alquinila, ester, amina, amida, hetero-cíclico, hetero-aromático, alquil-arila, aril-alquila, acila.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar a presente invenção, e não têm a intenção de limitar o seu escopo. Aqueles versados na arte prontamente entenderão que podem ser usadas variações conhecidas das condições e processos das seguintes operações, e fazem parte do escopo da invenção. Os materiais necessários para as formas e os exemplos ou são conhecidos na literatura, prontamente disponíveis comercialmente, ou podem ser preparados através de métodos conhecidos, a partir de materiais conhecidos por aqueles versados na arte.

EXEMPLO 1

Ex-1A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,02 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,0 g (170 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 192,6 g de THF anidro foi adicionada, pelo espaço de 30 min. A temperatura, durante a adição, foi

mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 40 min. A análise por HPLC (cromatografia líquida de alta pressão), indicou 58,3% MSP, 12,0% DSP e 27,5% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,0 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,5 g de água a 40-50°C. Após o término, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 160 g de água. A análise da fase orgânica (414,01 g) por HPLC, indicou 58,7% MSP, 12,6% DSP e 26,1% probucol.

Ex-1B: 3,45 g (14,4 mmol) de NaOH 5 N e 20 mL de água foram adicionados a 47,31 g da solução orgânica obtida em **Ex-1A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Acetato de etila (50 mL) e tolueno (50 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 48% MSP, 0,25% DSP e 52% probucol, e que que a fase aquosa continha 68% MSP, 22% DSP e 6% probucol.

EXEMPLO 2

Ex-2: 1,94 g (8,1 mmol) de NaOH 5 N e 20 mL de água foram adicionados a 43,92 g da solução orgânica obtida em **Ex-1A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Acetato de etila (50 mL) e tolueno (50 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 66% MSP, 1,4% DSP e 32% probucol.

EXEMPLO 3

Ex-3: 7,42 mL (7,42 mmol) de NaOH 1 N e 20 mL de água foram adicionados a 32,11 g da solução orgânica obtida em **Ex-1A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Acetato de etila (50 mL) e tolueno (50 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 66% MSP, 1,9% DSP e 32% probucol, e que que a fase aquosa continha 22% MSP, 65% DSP e 0,3% probucol.

EXEMPLO 4

Ex-4: 1,91 g (7,96 mmol) de NaOH 5 N e 20 mL de água foram adicionados a 41,26 g da solução orgânica obtida em **Ex-1A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Tolueno (50 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 66% MSP, 1,3% DSP e 32% probucol, e que a fase aquosa continha 26% MSP, 66% DSP e 0,3% probucol.

EXEMPLO 5

Ex-5: 2,03 g (8,46 mmol) de NaOH 5 N e 20 mL de água foram adicionados a 46,62 g da solução orgânica obtida em **Ex-1A**. Tolueno (50 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 66% MSP, 1,8% DSP e 32% probucol, e que que a fase aquosa continha 31% MSP, 57% DSP e 0,6% probucol.

EXEMPLO 6

Ex-6A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa

solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,02 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,0 g (170 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 194,7 g de THF anidro foi adicionada, pelo espaço de 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada agitada durante 1 hora. A análise por HPLC, indicou 56,7% MSP, 11,0% DSP e 30,2% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,1 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,0 g de água a 40-50°C. Após o término, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica (401,37 g) foi lavada uma segunda vez com 160 g de água. A análise da fase orgânica por HPLC, indicou 58,0% MSP, 12,7% DSP e 26% probucol.

Ex-6B: 13,5 mL (13,5 mmol) de LiOH 1 N e 6 mL de água foram adicionados a 42,61 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 37 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 48% MSP, 1,7% DSP e 50% probucol, e que que a fase aquosa continha 64% MSP, 18% DSP e 15% probucol.

EXEMPLO 7

Ex-7: 10 mL (10,0 mmol) de LiOH 1 N e 6 mL de água foram adicionados a 39,47 g da solução orgânica obtida em

Ex-6A. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 37 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 58% MSP, 2% DSP e 39% probucol, e que que a fase aquosa continha 58% MSP, 30% DSP e 5% probucol.

EXEMPLO 8

Ex-8: 6,3 mL (6,3 mmol) de LiOH 1 N e 12 mL de água foram adicionados a 40,18 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 37 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 63% MSP, 6% DSP e 30% probucol, e que que a fase aquosa continha 27% MSP, 56% DSP e 1% probucol.

EXEMPLO 9

Ex-9: 16,7 mL (16,7 mmol) de LiOH 1 N e 4 mL de água foram adicionados a 52,74 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. Foram adicionados 37 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 54% MSP, 4% DSP e 40% probucol, e que que a fase aquosa continha 62% MSP, 21% DSP e 12% probucol.

EXEMPLO 10

Ex-10: 2,94 mL (12,25 mmol) de KOH 5 N e 15 mL de água foram adicionados a 36,87 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de

etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 45% MSP, 0,7% DSP e 54% probucol, e que que a fase aquosa continha 66% MSP, 20% DSP e 10% probucol.

EXEMPLO 11

Ex-11: 2,19 mL (9,13 mmol) de KOH 5 N e 15 mL de água foram adicionados a 34,34 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 57% MSP, 1,6% DSP e 41% probucol, e que a fase aquosa continha 60% MSP, 29% DSP e 5% probucol.

EXEMPLO 12

Ex-12: 1,48 mL (6,17 mmol) de KOH 5 N e 15 mL de água foram adicionados a 29,93 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 63% MSP, 3% DSP e 33% probucol, e que a fase aquosa continha 39% MSP, 49% DSP e 1,5% probucol.

EXEMPLO 13

Ex-13: 1,18 mL (4,92 mmol) de KOH 5 N e 15 mL de água foram adicionados a 37,05 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de

etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 62% MSP, 8,8% DSP e 29% probucol, e que a fase aquosa continha 22% MSP, 55% DSP e 1% probucol.

EXEMPLO 14

Ex-14: 1,0 g (4,17 mmol) de NaOH 5 N e 15 mL de água foram adicionados a 32,92 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 62% MSP, 8,5% DSP e 29% probucol, e que a fase aquosa continha 21% MSP, 55% DSP e 0,8% probucol.

EXEMPLO 15

Ex-15: 3,89 mL (3,89 mmol) de LiOH 1 N e 11 mL de água foram adicionados a 30,30 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A**. A solução foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então resfriada à temperatura ambiente. Foram adicionados 26 g de acetato de etila, e as camadas foram separadas. A análise da fase orgânica, por HPLC, indicou 62% MSP, 8,8% DSP e 29% probucol, e que a fase aquosa continha 18% MSP, 57% DSP e 0,7% probucol.

EXEMPLO 16

Ex-16: 6,65 g da solução orgânica obtida em **Ex-6A** foi concentrada, via destilação a 70°C, para remover o tetrahidrofurano, e então diluída com heptanos até seu volume original. A solução resultante foi novamente concentrada a 1/5 de seu volume, a 70°C, e diluída com

heptanos ao seu volume original. A lama resultante foi filtrada a 70°C. A análise da torta, por HPLC, indicou 36% MSP, 51% DSP e 11% probucol. O filtrado quente foi deixado esfriar a temperatura ambiente, por uma noite, sem agitação, e foi, então, filtrado. A análise da torta, por HPLC, indicou 91% MSP, 2,3% DSP e 3% probucol, e que o filtrado continha 21% MSP, 0% DSP e 77% probucol.

EXEMPLO 17

Ex-17A: Um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 150 kg (290 mol) de probucol, e 220 kg de THF. A essa solução, a 20°C, foram adicionados 397 kg (560 mol) de cloreto de benzil-magnésio em THF 1,41 M, a uma vazão que a temperatura máxima obtida foi menor do que 37°C. Após a adição ter sido completada, a mistura foi aquecida até cerca de 40°C, e uma solução de 29,5 kg (295 mol) de anidrido succínico em 298 kg de THF foi adicionada, ao longo de 20 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 min. A análise por HPLC indicou 60,4% MSP, 12,6% DSP e 25,4% probucol. Uma carga adicional de 2,9 kg (29,5 mol) de anidrido succínico em 29,8 kg de THF foi colocada no reator, durante 10 min. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação por 15 min. A análise por HPLC indicou 62,4% MSP, 16,4% DSP e 19,7% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 161 kg de HCl a 13,7%, em peso, a uma temperatura de 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada

até 25°C. A mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 220 kg de fase aquosa foram removidos (a fase aquosa tinha pH 0). A camada orgânica foi lavada com 147 kg de salmoura a 20% e 137 kg de fase aquosa foram removidos. A camada orgânica foi lavada com 147 kg de salmoura a 20%, e 154 kg de fase aquosa foram removidos. 113 kg de salmoura a 20% e 75 kg de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi deixada sedimentar por 2 horas e 100 kg de fase aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 9,8).

O volume da fase orgânica foi reduzido a cerca da metade, via destilação atmosférica, e 532 kg de destilado foram removidos no topo. A destilação continuou com a adição de 719 kg de heptanos, e uma quantidade adicional de 777 kg de destilado foi coletada. A análise por CG (cromatografia gasosa), ao final da destilação, indicou que a concentração de THF era menor do que 2%, em peso, relativamente aos heptanos. Uma quantidade adicional de 612 kg de heptanos foi adicionada durante cerca 90 min, enquanto a temperatura interna era mantida acima de 70°C. A mistura foi deixada esfriar a 20°C, durante 70 min, e então foi mantida a esta temperatura por cerca de 1 hora. A lama foi resfriada à 5°C, e 57 kg de água foram adicionados. A lama foi deixada sob agitação por 90 min. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem, de polipropileno, de 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 23 kg de heptanos, a temperatura ambiente, e 1045 kg de uma combinação do filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 293 kg de uma torta salina de sódio

de MSP/DSP (contendo água e heptanos) foram coletados em 4 cargas. A composição média da torta, por análise via HPLC, foi 76,6% MSP, 21,8% DSP e 1,5% probucol. A análise vai HPLC do filtrado indicou 96,8% probucol e 3,2% MSP.

Ex-17B: Um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 291 kg de uma torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-17A**. A torta foi dissolvida em 1045 kg de tolueno e aquecida a 75°C, por cerca de 30 min. A mistura foi resfriada à 45C e mantida por 40 min. A lama foi filtrada sob pressão, a 45°C, em um filtro Nutsche de 0,1 m^3, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. O filtrado do Nutsche foi transferido para Um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas. Um total de 46 kg de torta foram coletados em 4 cargas. A composição média da torta, nas primeiras 3 cargas, foi de 22,2% MSP, 77,5% DSP e 0,3% probucol. A carga final de torta foi enxaguada com 65 kg de tolueno. A composição da carga final de torta foi 3,1% MSP e 96,9% DSP. A combinação de filtrado e líquido de enxágüe continha 87,2% MSP e 12,8% DSP, por medição via HPLC.

O filtrado foi transferido de volta para o reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), e aquecido a 45°C, e então filtrado em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem, de polipropileno, de 1-3 micra. O filtrado da centrífuga foi transferido para o reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal). Um total de 66 kg de torta foram coletados em 2 cargas. A carga final de torta foi

enxaguada com 9 kg de tolueno,. A composição média da torta da centrífuga foi 24,7% MSP, 75% DSP e 0,3% probucol. A combinação de filtrado e líquido de enxágüe continha 95,4% MSP, 3,2% DSP e 1,4% probucol.

O filtrado foi parcialmente através da adição de 39,9 kg (150 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 234 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1,5 horas, e 296 kg de fase aquosa foram removidos (o Ph da camada aquosa era 7.4). 190 kg de água e 190 kg de acetona foram adicionadas à fase orgânica. Após agitação por 1 hora, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 3 horas, e 241 kg de fase aquosa foram removidos. 325 de água e 168 kg de acetona foram adicionados `fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 392 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 96,9% MSP, 1,65% DSP e 1,3% probucol.

340 kg de água foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 2 horas e 403 kg de fase aquosa foram removidos. 303 kg de água e 45 kg de acetona foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 40 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 75 min, e 353 kg de fase aquosa foram removidos. 179 kg de água e 1,9 kg (8 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 35 min, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora, e 192 kg de fase aquosa foram removidos. 340 kg de água foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 25°C, a mistura foi

deixada sedimentar por 1 hora, e 484 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, por análise via HPLC, foi 98,5% MSP, 0,15% DSP e 1,35% probucol.

576 kg de água e 0,8 kg (3,4 mol) de NaOh a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 25°, a mistura foi deixada sedimentar por 2 horas, e 597 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, por análise via HPLC, foi 98,5% MSP, 0,12% DSP e 1,36% probucol.

170 kg de água foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 25°, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora, e 144 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, por análise via HPLC, foi 98,5% MSP, 0,12% DSP e 1,35% probucol.

A fase orgânica foi acidificada através da adição de 20 kg (75 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 168 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora, e 211 kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 0,8). A fase orgânica foi lavada com 159 kg de água, e 268 kg de fase aquosa foram removidos. A fase orgânica foi concentrada por destilação atmosférica, até que cerca de 636 Kg de destilado tinham sido coletados. A destilação continuou com a adição de 272 kg de heptanos, e 135 kg adicionais de destilado foram coletados. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de tolueno era menor do que 40%, em peso, relativamente aos heptanos. A temperatura foi ajustada para 80°, e a mistura foi diluída

com 499 kg de heptanos, adicionais.

A mistura foi resfriada abaixo de 5°C e a lama resultante foi mantida por 12 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 45 kg de heptanos frios, e o reator de 1,9 m^3 (500 gal) foi enxaguado com 289 kg de heptanos. Um total de 1181 kg de líquido de enxágüe e filtrado foram coletados. Um total de 122 kg de torta foram colecionados em 4 cargas. A composição média da torta, por análise via HPLC, foi de 99,8% MSP, 0,15% DSP e 0,03% probucol. A torta foi secada sob vácuo por 8,5 horas, a 60°C, em um secador cônico agitado, para produzir 78,2 kg de MSP seco.

Ex-17C: Um reator jaquetado de 0,8 m3 (200 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas, foi carregado com 78,2 kg de MSP obtidos em **Ex-17A** e 164 kg de acetona. A mistura foi agitada a 40°C, por 1 hora, até que a massa sólida fosse completamente dissolvida. A solução foi transferida, através de um filtro de polimento de 0,2 micra, para um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas. 18,2 kg de água foram adicionados à solução. A solução foi resfriada e nucleação ocorreu a cerca de -4°C. A lama foi mantida abaixo de -5°C, por cerca de 3 horas, e então uma quantidade adicional de 156 kg de água foi adicionada durante cerca de 12 min. A lama foi aquecida a 25°C, e filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. Um total de 255 kg de filtrado

forma coletados. Um total de 121 kg de torta foram coletados em 3 cargas. A torta foi secada sob vácuo por 40 horas, a 40-70°C, em um secador cônico agitado, para produzir 67,5 kg de MSP.

EXEMPLO 18

Ex-18A: Um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 150 kg (290 mol) de probucol, e 180 kg de THF. A essa solução, a 20°C, foram adicionados 397 kg (560 mol) de cloreto de benzil-magnésio em THF 1,41 M, a uma vazão que a temperatura máxima obtida foi menor do que 41°C. Após a adição ter sido completada, a mistura foi aquecida até cerca de 40°C, e uma solução de 29,9 kg (299 mol) de anidrido succínico em 303 kg de THF foi adicionada, ao longo de 35 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 min. A análise por HPLC indicou 57,3% MSP, 12,3% DSP e 28,8% probucol. A reação foi terminada através da lenta adição de 181 kg de HCl a 13,7%, em peso, a uma temperatura de 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional deixada resfriar até 20-25°C. A mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 246 kg de fase aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 0). A camada orgânica foi lavada com 299 kg de água e 392 kg de fase aquosa foram removidos. A camada orgânica foi lavada com 331 kg de salmoura a 2%, e 485 kg de fase aquosa foram removidos. 407 kg de salmoura a 10% e 84 kg de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi deixada sedimentar por 120 min e 429 kg de fase

aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 12,8).

O volume da fase orgânica foi reduzido a cerca da metade, via destilação atmosférica, e 355 kg de destilado foram removidos no topo. A destilação continuou com a adição de 485 kg de heptanos, e uma quantidade adicional de 540 kg de destilado foi coletada. A análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de THF era menor do que 2,2%, em peso, relativamente aos heptanos.

Uma quantidade adicional de 612 kg de heptanos foi alimentada durante cerca 75 min, enquanto a temperatura interna era mantida acima de 70°C. A mistura foi deixada esfriar a 20°C, durante 70 min, e então foi mantida a esta temperatura por cerca de 2,5 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem, de polipropileno, de 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 45 kg de heptanos, a temperatura ambiente, e 867 kg de uma combinação do filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 243 kg de uma torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos) foram coletados em 3 cargas. A composição média da torta, por análise via HPLC, foi 81,0% MSP, 17,2% DSP e 1,8% probucol. A análise, via HPLC, do filtrado indicou 99,8% probucol.

Ex-18B: Um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 243 kg da torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-18A**. A torta foi dissolvida em 862 kg de acetato de etila e aquecida a 70°C, por cerca de 15 min. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 2 horas.

A lama foi filtrada uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem, de polipropileno, de 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 23 kg de acetato de etila. Um total de 55 kg de torta foram coletados em 2 cargas, e a composição média, por análise via HPLC, era 3,7% MSP e 96,2% DSP. A composição média da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 92,2% MSP, 1,1% DSP e 6,7% probucol. A elevada concentração de probucol no produto foi atribuída à contaminação do equipamento ou da amostra com filtrado de heptano da etapa anterior do processo.

Um total de 1003 kg de filtrado de acetato de etila e líquido de enxágüe foram carregados em um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas. O peso estimado de sal de sódio de MSP no filtrado era 106 kg (166 mol), assumindo-se um rendimento de 57% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. Cerca de 2/3 do solvente foi removido por destilação a vácuo, a 26,7 kPa (200 mmHg). A destilação continuou com a adição de 670 kg de tolueno, e um total de 1296 kg de destilado foi coletado. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de acetato de etila era menor do que 2%, em peso, relativamente ao tolueno.

A mistura foi diluída com uma adição de 621 kg de tolueno e, então, parcialmente acidificada foi acidificada através da adição de 40,4 kg (152 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 161 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 200 kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 7,5). 303

kg de água e 300 kg de acetona foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora. Foi feita uma tentativa de separação das fases, mas o material que foi retirado do reator era uma emulsão. O material coletado foi recarregado no reator juntamente com a fase aquosa inicial. 18,0 kg de HCl a 13,7%, em peso, e 27 kg de água foram adicionados. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 419 Kg de fase aquosa foram removidos, (o pH da camada aquosa era 1,1). A fase orgânica foi lavada com 170 kg de água, e 205 kg de fase aquosa foram removidos.

312 kg de água, 90 kg de acetona e 3,9 kg (16,6 mol) de NaOh a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 1 hora, a 50°C, a mistura era uma emulsão. A mistura foi re-acidificada através da adição de 14 kg de HCl, a 13,7%, em peso, a 9 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 416 Kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 1,0). A fase orgânica foi lavada com 170 kg de água, e 204 kg de fase aquosa foram removidos.

312 kg de água, 90 kg de acetona e 0,9 kg (3,8 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 1 hora, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 362 kg de fase aquosa foram retirados. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 97,3% MSP, 0,6% DSP e 2,1% probucol.

312 kg de água, 48 kg de acetona e 0,9 kg (3,8 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica.

Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 362 kg de fase aquosa foram retirados. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 97,7% MSP, 0,6% DSP e 2,1% probucol.

312 kg de água, 48 kg de acetona e 0,5 kg (2,1 mol) de NaOH, 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 35 min e 366 kg de fase aquosa foram retirados. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 97,7% MSP, 0,19% DSP e 2,1% probucol.

303 kg de água e 57 kg de acetona foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 35 min e 357 kg de fase aquosa foram retirados. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 97,7% MSP, 0,19% DSP e 2,1% probucol.

312 kg de água, 57 kg de acetona e 0,4 kg (1,7 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 365 kg de fase aquosa foram retirados. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 97,8% MSP, 0,06% DSP e 2,1% probucol.

A fase orgânica foi acidificada através da adição de 16 kg (60 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 160 kg de água. Após agitação por 135 min, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 218 kg de fase aquosa foi removida (o pH da camada aquosa era 0,7). A fase orgânica foi lavada com 151 kg de água, e 178 kg de fase aquosa foram removidos. A fase orgânica foi concentrada por destilação atmosférica até que cerca de 757 kg de destilado haviam

sido coletados. A destilação continuou através da adição de 449 kg de heptanos, e uma quantidade adicional de destilado foi coletada. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de tolueno era menor do que 40%, em peso, relativamente aos heptanos. A temperatura foi ajustada para 80°C e a mistura foi diluída com uma adição de 499 kg de heptanos.

A mistura foi resfriada abaixo de 5°C, e a lama resultante foi mantida por 3 horas, e então filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, usando um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 45 kg de heptanos frios, e um total de 808 kg de uma combinação do filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 141 kg de torta foram coletados em 3 cargas. A composição média, via HPLC, foi 99,86% MSP, 0,054% DSP e 0,08% probucol. A torta foi secada sob vácuo, a 75°C, por 6 horas em um secador cônico agitado, produzindo 98,7 kg de MSP seco.

Ex-18C: Um reator jaquetado de 0,8 m^3 (200 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas, foi carregado com 98,2 kg de MSP obtidos em **Ex-18B** e 207 kg de acetona. A mistura foi agitada a 40°C, por 1 hora, até que a massa sólida fosse completamente dissolvida. A solução foi transferida, através de um filtro de polimento de 0,2 micra, para um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas. 23 kg de água foram adicionados à solução. A solução foi resfriada e nucleação ocorreu a cerca de -6°C. A lama foi mantida abaixo de -5°C, por cerca

de 3,5 horas, e então uma quantidade adicional de 197 kg de água foi adicionada durante cerca de 15 min. A lama foi aquecida a 25°C, e filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. Um total de 583 kg de filtrado foram coletados. O reator de 0,8 m^3 (300 gal) foi enxaguado com uma mistura de 113 kg de água e 113 kg acetona. Umtotal de 583 kg de filtrado foram coletados. Um total de 138 kg de torta foram coletados em 3 cargas. A torta foi secada sob vácuo por 22 horas, a 65-75°C, em um secador cônico agitado, para produzir 90,9 kg de MSP.

EXEMPLO 19

Ex-19A: Um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 150 kg (290 mol) de probucol, e 179 kg de THF. A essa solução, a 20°C, foram adicionados 397 kg (560 mol) de cloreto de benzil-magnésio em THF 1,41 M, a uma vazão que a temperatura máxima foi menor do que 40°C. Após a adição ter sido completada, a mistura foi aquecida até cerca de 40°C, e uma solução de 29,5 kg (295 mol) de anidrido succínico em 298 kg de THF foi adicionada, ao longo de 30 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida em 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 75 min. A análise, via HPLC, indicou 60,1% MSP, 12,7% DSP e 25,6% probucol. A reação foi terminada através da lenta adição de 177 kg de HCl a 13,7%, em peso, a uma temperatura de 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional deixada resfriar até 20-25°C. A mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 246 kg de fase aquosa

foram removidos (a camada aquosa tinha pH<0). A camada orgânica foi lavada com 303 kg de salmoura a 3% e 355 kg de fase aquosa foram removidos. A camada orgânica foi lavada com 303 kg de salmoura a 3%, e 424 kg de fase aquosa foram removidos. 405 kg de salmoura a 10% e 88 kg de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi deixada sedimentar por 2 horas e 436 kg de fase aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 12,8).

O volume da fase orgânica foi reduzido a cerca da metade, via destilação atmosférica, e 408 kg de destilado foram removidos no topo. A destilação continuou com a adição de 590 kg de heptanos, e uma quantidade adicional de 620 kg de destilado foi coletada. A análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de THF era menor do que 2%, em peso, relativamente à mistura de heptanos.

Uma quantidade adicional de 612 kg de heptanos foi alimentada durante cerca 65 min, mantendo a temperatura interna acima de 70°C. A mistura foi deixada esfriar a 20°C, durante 70 min e, então, foi mantida a esta temperatura por cerca de 2 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com uma quantidade diferente de heptanos a temperatura ambiente variando de 23 kg a 68 kg, e 917 kg de uma combinação de filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 233 kg de uma torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos) foram coletados em 4 cargas. A composição média da torta, por análise via HPLC, foi 81,6% MSP, 17,0%

DSP e 1,4% probucol. A análise, via HPLC, do filtrado indicou 99,8% probucol.

Ex-19B: Um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 228 kg da torta salina de sódio de MSP/DSP, (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-19A**. A torta foi dissolvida em 863 kg de acetato de etila e aquecida a 70°C, por cerca de 20 min. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 2 horas. A lama foi filtrada uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 23 kg de acetato de etila. Um total de 55 kg de torta foram coletados em 2 cargas, e a composição média, por análise via HPLC, era 3,7% MSP e 96,3% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 97,5% MSP, 1,0% DSP e 1,5% probucol.

Um total de 1016 kg de filtrado de acetato de etila e líquido de enxágüe foram carregados em um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas. O peso estimado de sal de sódio de MSP, no filtrado, era 108 kg (168 mol), assumindo-se um rendimento de 58% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. Cerca de 2/3 do solvente foi removido por destilação a vácuo, a 26,7 kPa (200 mmHg). A destilação continuou com a adição de 670 kg de tolueno, e um total de 1265 kg de destilado foram coletados. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de acetato de etila era menor do que 2%, em peso, relativamente ao tolueno.

A mistura foi diluída com uma adição de 621 kg de tolueno e a temperatura foi ajustada para 50°C. A solução de tolueno foi completamente acidificada através da adição de 66 kg (248 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 119 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 190 kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 0,6). A fase orgânica foi lavada com 181 kg de água, e 185 kg de fase aquosa foram removidos.

Após a carga de 312 kg de água e 240 kg de acetona à fase aquosa, a mistura foi aquecida a 50°C, e 2,2 kg de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora e 349 Kg de fase aquosa foram removidos, (o pH da camada aquosa era 7,5). A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 98,2% MSP, 0,3% DSP e 1,5% probucol. A composição da fase aquosa era 10% MSP e 90% DSP.

303 kg de água e 57 kg de acetona foram adicionados à fase orgânica. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora, e 350 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 98,4% MSP, 0,07% DSP e 1,5% probucol.

A fase orgânica foi acidificada através da adição de 14 kg de HCl a 13,7%, em peso, e 142 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 188 Kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 0,6). A fase orgânica foi enxaguada com 152 kg de água, e 176 kg de fase aquosa

foram removidos. A fase orgânica foi concentrada por destilação atmosférica, até cerca de 804 kg de destilado serem coletados.

A destilação foi continuada com a adição de 408 kg de heptanos, e 464 kg adicionais de destilado foram coletados. Análise de CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de tolueno era menor do que 40%, em peso, relativamente aos heptanos. A temperatura foi ajustada para 80°C e a mistura foi diluída com uma adição de 499 kg de heptanos.

A mistura foi resfriada abaixo de 5°C, e a lama resultante foi mantida por 1 hora. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, usando um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 45 kg de heptanos frios, e um total de 796 kg de uma combinação do filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 146 kg de uma torta foi coletado em 4 cargas. A composição média das tortas, via HPLC, foi 99,89% MSP, 0,075% DSP e 0,04% probucol. A torta foi secada sob vácuo por 12,5 horas, a 75°C, em um secador cônico agitado, produzindo 103,8 kg de MSP seco.

Ex-19C: Um reator jaquetado de 0,8 m3 (200 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas, foi carregado com 101,3 kg de MSP, obtidos em **Ex-19B,** e 214 kg de acetona. A mistura foi agitada a 40°C, por 1 hora, até que a massa sólida fosse completamente dissolvida. A solução foi transferida, através de um filtro de polimento de 0,2 micra, para um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com

chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas. 24 kg de água foram adicionados à solução. A solução foi resfriada e nucleação ocorreu a cerca de -6°C. A lama foi mantida abaixo de -5°C, por cerca de 3 horas, e então uma quantidade de 204 kg de água foi adicionada durante cerca de 15 min. A lama foi aquecida a 25°C, e filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. O reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal) foi enxaguado com uma mistura de 113 kg de água e 113 kg de acetona. Um total de 597 kg de filtrado foram coletados. Um total de 154 kg de torta foram coletados em 3 cargas. A torta foi secada sob vácuo por 26 horas, a 75°C, em um secador cônico agitado, para produzir 103,8 kg de MSP.

EXEMPLO 20

EX-20A: Um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 150 kg (290 mol) de probucol, e 179 kg de THF. A essa solução, a 20°C, foram adicionados 397 kg (560 mol) de cloreto de benzil-magnésio em THF 1,41 M, a uma vazão que a temperatura máxima foi menor do que 41°C. Após a adição ter sido completada, a mistura foi aquecida até cerca de 40°C, e uma solução de 29,5 kg (295 mol) de anidrido succínico em 298 kg de THF foi adicionada, ao longo de 30 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida em 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 100 min. Análise, via HPLC, indicou 61,2% MSP, 13,4% DSP e 23,9% probucol.

A reação foi terminada através da adição de 180 kg de

HCl a 13,7%, em peso, a uma temperatura de 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi deixada esfriar até 25°C. A mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 245 kg de fase aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 0). A camada orgânica foi lavada com 303 kg de salmoura a 3%, e 357 kg de fase aquosa foram removidos. A camada orgânica foi lavada com 303 kg de salmoura a 3%, e 424 kg de fase aquosa foram removidos. 405 kg de salmoura a 10% e 90 kg de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi deixada sedimentar por 2 horas e 422 kg de fase aquosa foram removidos (a camada aquosa tinha pH 12,9).

O volume da fase orgânica foi reduzido a cerca da metade, via destilação atmosférica, e 429 kg de destilado foram coletados no topo. A destilação continuou com a adição de 500 kg de heptanos, e uma quantidade adicional de 526 kg de destilado foi coletada. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de THF era menor do que 4%, em peso, relativamente à mistura de heptanos. Uma quantidade adicional de 612 kg de heptanos foi alimentada durante cerca 80 min, mantendo a temperatura interna acima de 70°C. A mistura foi deixada esfriar a 20°C, durante 70 min, e depois mantida a esta temperatura por cerca de 2 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra.

Devido à filtração ruim, a torta e o filtrado, isolados, foram recombinados no reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal). A lama foi concentrada por destilação atmosférica com 345 kg de destilado coletados no topo.

Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de THF era menor do que 0,5%, em peso, relativamente aos heptanos. Uma quantidade adicional de 216 kg de heptanos foi alimentada durante cerca 15 min, mantendo a temperatura interna acima de 70°C. A mistura foi deixada esfriar a 20°C, durante 70 min, e depois mantida a esta temperatura por cerca de 3,5 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com uma quantidade diferente de heptanos, a temperatura ambiente, variando de 23 kg a 45 kg, e 833 kg de uma combinação de filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 221 kg de uma torta salina de sódio de MSP/DSP, (contendo água e heptanos), foram coletados em 3 cargas. A composição média da torta, por análise via HPLC, foi 81,2% MSP, 17,8% DSP e 0,9% probucol. A análise, via HPLC, do filtrado indicou 99,8% probucol e 0,05% de MSP.

Ex-20B: Um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas, foi carregado com 218 kg de uma torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-20A**. A torta foi dissolvida em 862 kg de acetato de etila e aquecida a 70°C, por cerca de 20 min. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 2 horas. A lama foi filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 23 kg de acetato de etila. Um total de 62 kg de torta foram coletados em 3 cargas, e a composição média,

por análise de HPLC, era 10,0% MSP e 90% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 96,6% MSP, 1,1% DSP e 2,3% probucol. A elevada concentração de probucol foi atribuída a contaminação do equipamento ou da amostra com filtrado de heptano, proveniente da etapa anterior do processo.

Um total de 970 kg de filtrado de acetato de etila e líquido de enxágüe foram carregados em um reator jaquetado de 1,9 m^3 (500 gal), equipado com chicanas, um condensador e uma turbina agitadora com pás inclinadas. O peso estimado de sal de sódio de MSP, no filtrado, era 108 kg (168 mol), assumindo-se um rendimento de 58% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. Cerca de 2/3 do solvente foi removido por destilação a vácuo, a 26,7 kPa (200 mmHg). A destilação continuou com a adição de 767 kg de tolueno, e um total de 1427 kg de destilado foi coletado. Análise por CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de acetato de etila era menor do que 2%, em peso, relativamente ao tolueno.

A mistura foi diluída com uma adição de 621 kg de tolueno, e depois completamente acidificada através da adição de 66 kg (248 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 118 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 188 kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 0,9). A fase orgânica foi lavada com 181 kg de água, e 182 kg de fase aquosa foram removidos.

Após a carga de 312 kg de água e 239 kg de acetona à fase orgânica, a mistura foi aquecida a 50°C, e 2,4 kg (10 mol) de NaOH a 17,0%, em peso, foram adicionados. Após

agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora e 347 Kg de fase aquosa foram removidos, (o pH da camada aquosa era 7,5). A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 99,6% MSP e 0,3% DSP. A composição da fase aquosa era 23,7% MSP e 70,1% DSP.

Após a adição de 312 kg de água e 57 kg de acetona à fase orgânica a mistura foi aquecida a 50°c, e 2,4 kg (10 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados. Após agitação por 30 min, a 50°c, a mistura foi deixada sedimentar por 1 hora, e 347 kg de fase aquosa foram removidos. A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 99,6% MSP,e 0,3% DSP. A composição da fase aquosa era 27,3% MSP e 70,1% DSP. Após carregar 312 kg de água e 57 kg de acetona à fase orgânica, a mistura foi aquecida a 50°C, e 0.4 kg (1,7 mol) de NaOH a 17%, em peso, foram adicionados. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min, e 277 kg de fase aquosa foram removidos. O peso de fase aquosa coletado foi inferior ao esperado, devido a separação de fases ser incompleta. Quando o reator foi novamente acionado, a mistura remanescente formou uma emulsão. A composição da emulsão, via HPLC, era 98,4% MSP, 0,10% DSP e 1,5% probucol.

A fase orgânica (emulsão) foi acidificada através da adição de 11 kg (41 mol) de HCl a 13,7%, em peso, e 160 kg de água. Após agitação por 1 hora, a 25°C, a mistura foi deixada sedimentar por 30 min e 378 kg de fase aquosa foram removidos (o pH da camada aquosa era 1,0). A composição da fase orgânica remanescente, via HPLC, era 98,6% MSP, 0,06% DSP e 1,4% probucol.

A fase orgânica foi lavada com 151 kg de água, e 173 kg de fase aquosa foram removidos. A fase orgânica foi concentrada por destilação atmosférica, até cerca de 766 kg de destilado serem coletados. A destilação foi continuada com a adição de 431 kg de heptanos, e 442 kg adicionais de destilado foram coletados. Análise de CG, ao final da destilação, indicou que a concentração de tolueno era menor do que 40%, em peso, relativamente aos heptanos. A temperatura foi ajustada para 80°C e a mistura foi diluída com uma adição de 499 kg de heptanos.

A mistura foi resfriada abaixo de 5°C, e a lama resultante foi mantida por 1 hora, e depois filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, usando um tecido de filtragem de polipropileno com 1-3 micra. Cada carga de torta da centrífuga foi enxaguada com 45 kg de heptanos frios, e um total de 805 kg de uma combinação do filtrado e líquido de enxágüe foram coletados. Um total de 142 kg de uma torta foi coletado em 3 cargas. A composição média das tortas, via HPLC, foi 99,86% MSP, 0,09% DSP e 0,05% probucol. A torta foi secada sob vácuo por 12,5 horas, a 75°C, em um secador cônico agitado, produzindo 89,3 kg de MSP seco.

Ex-20C: Um reator jaquetado de 0,8 m^3 (200 gal), equipado com chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas, foi carregado com 89,1 kg de MSP, obtidos em **Ex-20B**, e 187 kg de acetona. A mistura foi agitada a 40°C, por 1 hora, até que a massa sólida fosse completamente dissolvida. A solução foi transferida, através de um filtro de polimento de 0,2 micra, para um reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal), equipado com

chicanas, um condensador e um agitador de lâminas curvas. 21 kg de água foram adicionados à solução. A solução foi resfriada e nucleação ocorreu a cerca de -6°C. A lama foi mantida abaixo de -5°C, por cerca de 3 horas, e então uma quantidade adicional de 179 kg de água foi adicionada durante cerca de 15 min. A lama foi aquecida a 25°C, e filtrada em uma centrífuga de 76,2 cm (30 pol) de diâmetro, com um tecido de filtragem de polipropileno, de 1-3 micra. O reator jaquetado de 1,1 m^3 (300 gal) foi enxaguado com uma mistura de 113 kg de água e 113 kg de acetona. Um total de 534 kg de filtrado foram coletados. Um total de 132 kg de torta foram coletados em 3 cargas. A torta foi secada sob vácuo por 26 horas, a 75°C, em um secador cônico agitado, para produzir 83,1 kg de MSP.

EXEMPLO 21

Ex-21: Um reator jaquetado de paredes lineares de 500 mL, equipado com um agitador mecânico, funil de adição, e um borbulhador de N_2 foi carregado com 40,1 g (77,6 mmol) de probucol e 52,9 g de THF. A essa solução foram adicionados 92,1 g (147,4 mmol) de cloreto de benzil-magnésio em THF 1,6 M, a uma vazão que a temperatura máxima foi menor do que 43°C. Após a adição ter sido completada, a temperatura da mistura foi ajustada até cerca de 40°C, e uma solução de 8,2 g (81,9 mmol) de anidrido succínico em 79,9 g de THF foi adicionada, por 30 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida em 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 15 min. A análise, via HPLC, indicou 56,9% MSP, 14,0% DSP e 28,4% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 37,8

g (142 mmol) de HCl 4 N, a uma temperatura de 40-50°C. Após o término da reação, a mistura resfriada à 20°C e as fases foram separadas (o pH da camada aquosa era 0-1). A camada orgânica foi lavada com 45,4 g de salmoura a 20%. 35,7 g de salmoura a 20% e 18,5 g (78,6 mmol) de NaOH 5 N foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi agitada por 15 min, a 20°C, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 11).

A camada orgânica foi concentrada, via destilação a pressão atmosférica, até que 106 mL de destilado tivessem sido coletados (temperatura do reator era 42°C). A destilação continuou com a adição de 160 mL de heptanos, e uma quantidade adicional de 150 mL de destilado foi coletada (temperatura final do reator era 83°C). Uma quantidade adicional de 240 mL de heptanos foi alimentada durante cerca 10 min, mantendo a temperatura interna acima de 75°C. A lama foi resfriada à 20°C, por cerca de 1 hora, e mantida a esta temperatura por 50 min. A lama foi filtrada e a torta foi lavada com 106,2 g de heptanos. Um total de 66,6 g de uma torta salina de sódio de MSP/DSP, (contendo água e heptanos), foram coletados, sua composição por análise HPLC, foi 79,1% MSP, 20,1% DSP e 0,8% probucol. Análise, via HPLC, do filtrado indicou 2,2% MSP e 97,4% de probucol.

EXEMPLO 22

Ex-22: Um frasco de 500 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador, um agitador mecânico, funil de adição, e um borbulhador de N_2 foi carregado com 40,0 g (77,4 mmol) de probucol e 60 mL de THF. A essa solução foram adicionados 108 mL (152,3 mmol) de cloreto de benzil-

magnésio em THF 1,41 M, a uma vazão que a temperatura máxima foi menor do que 43°C. Após a adição ter sido completada, a temperatura da mistura foi ajustada até cerca de 40°C, e uma solução de 8,1 g (80,9 mmol) de anidrido succínico em 95 mL de THF foi adicionada, por 30 min. Durante a adição, a temperatura foi mantida em 39-41°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 15 min. A análise, via HPLC, indicou 61,3% MSP, 12,2% DSP e 25,3% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 48,0 g (180 mmol) de HCl 4 N, a uma temperatura de 37-44°C. Após o término da reação, a mistura foi resfriada a 20°C e as fases foram separadas (o pH da camada aquosa era 0-1). A camada orgânica foi lavada, por duas vezes, com 80 mL de água. 100 mL de salmoura a 10% e 25,7 g (109 mmol) de NaOH 5 N foram adicionados à camada orgânica. A mistura foi agitada por 15 min, a 20°C, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 13).

A camada orgânica foi concentrada por destilação sob pressão atmosférica até que 103 mL de destilado tivessem sido coletados (temperatura do reator era 70°C). A destilação continuou com a adição de 160 mL de heptanos, e uma quantidade adicional de 157 mL de destilado foi coletada (temperatura final do reator era 75°C). Uma quantidade adicional de 240 mL de heptanos foi alimentada, mantendo a temperatura de reator a 70-75°C. A lama foi deixada esfriar a 25°C, por cerca de 1 hora, e mantida a esta temperatura por 16 horas. A lama foi filtrada e a torta foi lavada com 120 mL de heptanos. Um total de 75,1 g de uma torta salina de sódio de MSP/DSP, (contendo água e

heptanos), foram coletados, sua composição por análise via HPLC, foi 82,9% MSP, 16,3% DSP e 0,8% probucol. A análise, via HPLC, do filtrado indicou >99,9% de probucol.

Exemplo 23

Ex-23A: Um frasco de 500 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador, um agitador mecânico, funil de adição, e um borbulhador de N_2 foi carregado com 52,5 g de uma torta salina de sódio de MSP/DSP, (molhada com água e heptanos), obtida de uma maneira similar a **Ex-22**. A composição da torta, via HPLC, era 77,9% MSP, 20,5% DSP e 1,5% probucol. A torta foi dissolvida em 300 mL de tolueno, e aquecida a 80°C, por cerca de 155 min. Após a adição de 1 mL de água à lama, a mistura foi deixada esfriar a 25°c, e mantida por 2 horas. A lama foi filtrada e a torta foi lavada com 60 mL de tolueno. A composição da torta, por HPLC, era 1,3% MSP e 98,6% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe 96,8% MSP, 1,1% DSP e 2,1% probucol.

Ex-23B: Um frasco de 1 L, de fundo redondo, equipado com um condensador, um agitador mecânico, funil de adição, e um borbulhador de N_2 foi carregado com 317,6 g do filtrado de tolueno, obtido em **Ex-23A**. A essa solução foram adicionados 75,4 g de água e 32,0 g de NaOH 1 N. A mistura foi agitada por 15 min e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa foi 8). A fase orgânica foi lavada com 101 g de água.

Após a adição de 99,8 g de água e 100,0 g de acetona à fase orgânica, a mistura foi aquecida a 50°C, e agitada por 10 min. As camadas foram separadas. A composição da fase aquosa era 14,1% MSP e 84,8% DSP. A composição da fase

orgânica remanescente era 97,4% MSP, 0,2% DSP e 2,1% probucol. Após a adição de 100,1 g de água e 10,0 g de acetona à fase orgânica, a mistura foi aquecida a 50°C, e agitada por 10 min. As camadas foram separadas. A composição da fase aquosa era 30,1% MSP e 66,5% DSP. A composição da fase orgânica remanescente era 97,6% MSP, 0,03% DSP e 2,2ª% probucol. A fase orgânica foi deixada esfriar a 25°c, e, então, acidificada através da adição de 19 mL de HCl 1 N. Após agitação por 15 min as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 20 mL de água. A composição da fase orgânica, via HPLC, era 97,8% MSP, 0,02% DSP e 2,1% probucol.

A fase orgânica foi concentrada por destilação atmosférica até que cerca de 311 mL de destilado tivessem sido coletados. A destilação foi continuada com a adição de 30 mL de heptanos, e adicionais 26 mL de destilado foram coletados. 220 mL de heptanos foram adicionados, mantendo a temperatura acima 85°C. A mistura foi deixada esfriar a 25°C, e nucleação foi observada a cerca de 48°C. A lama foi resfriada abaixo de 3°c, por 30 min, e mantida por 1 hora. A lama foi filtrada e a torta foi lavada com 60 mL de heptanos frios. A torta foi secada por toda a noite em um forno de vácuo, a 55°C, e análise via HPLC indicou 99,9% MSP, 0,03% DSP e 0,09% probucol.

EXEMPLO 24

Ex-24: Um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador, um agitador mecânico, funil de adição, e um borbulhador de N_2 foi carregado com 26 g de uma torta salina de sódio de MSP/DSP, (molhada com água e heptanos), obtida de uma maneira similar a **Ex-22**. A composição da

torta, via HPLC, era 83,5% MSP, 16,2% DSP e 0,3% probucol. A torta foi dissolvida em 80,7 mL de acetato de etila, e aquecida a 70°C, por cerca de 30 min. A mistura foi esfriada a 25°C e mantida por 30 min. A lama foi filtrada. A torta não foi lavada. A composição da torta, por HPLC, era 20,7% MSP e 79,3% DSP. A composição do filtrado era 99,0% MSP, 0,8% DSP e 0,1% probucol.

EXEMPLO 25

Ex-25A: uma amostra de filtrado de tolueno contendo um sal de sódio de MSP (obtido de forma similar a **Ex-23A**) foi concentrado em um evaporador rotativo, e o sólido resultante foi secado em um forno a vácuo, a 50°C. Análise via HPLC do sal sódico de MSP seco indicou 98,2% MSP, 0,8% DSP e 1,0% probucol.

Ex-25B: 0,6072 g do sal sódico de MSP obtido em **Ex-25A**, 6,43 g de tolueno, 1,81 g de água e 0,56 g de HCl 1 N foram carregados em um frasco de 20 mL. A mistura foi agitada por 20 min e as camadas foram separadas (o pH da fase aquosa era 8). A fase orgânica foi lavada com 2,03g de água. As camadas não se separam perfeitamente, e apenas 0,93 g de fase aquosa foi coletados. 1,0 g de água e 1,99 g de acetona foram adicionadas à fase orgânica. A mistura foi agitada a 55°C, e então foi deixada sedimentar. As camadas não se separaram perfeitamente. Análise via HPLC indicou que que a fase aquosa continha 44,7% MSP e 54,4% DSP.

Exemplo 26

Ex-26: 0,5919 g do sal sódico de MSP obtido em **Ex-25A**, 6,30 g de tolueno, 1,65 g de água e 0,66 g de HCl 1 N foram carregados em um frasco de 20 mL. A mistura foi agitada por 20 mL e as camadas foram separadas (o pH da fase aquosa era

8). A fase orgânica foi lavada com 2,01 g de água. As camadas separam-se perfeitamente. 2,05 g de água e 1,99 g de acetona foram adicionadas à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 74,0% MSP e 25,0% DSP. A mistura foi aquecida a 55°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 28,6% MSP e 70,4% DSP. Sem a separação das camadas, 1,5 g de acetona foram adicionadas. Análise da fase aquosa a 25°C indicou 68,8% MSP e 30,2% DSP. Análise da fase aquosa, a 50°C, 29,0% MSP e 70,0% DSP. Análise da fase orgânica indicou 98,8% MSP, 0,2% DSP e 1,0% probucol. As camadas foram separadas e 2.0 g de água foram adicionadas à fase orgânica. Após agitação da mistura, a temperatura ambiente, a fase orgânica continha 99,0% MSP, 0,03% DSP e 1,0% probucol.

EXEMPLO 27

Ex-27: 0,5983 g do sal sódico de MSP obtido em **Ex-25A**, 6,37 g de tolueno, 1,58 g de água e 0,74 g de HCl 1 N foram carregados em um frasco de 20 mL. A mistura foi agitada por 20 mL e as camadas foram separadas (o pH da fase aquosa era 7). A fase orgânica foi lavada com 2,01 g de água. As camadas separam-se perfeitamente. 2,02 g de água e 2,00 g de acetona foram adicionadas à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 90,2% MSP e 8,9% DSP. A mistura foi aquecida a 55°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 80,2% MSP e 18,7% DSP. Sem a separação das camadas, 1,5 g de acetona foram adicionadas. A análise da fase aquosa, a 25°C,

indicou 75,2% MSP e 23,3% DSP.

EXEMPLO 28

Ex-28: 0,5950 g do sal sódico de MSP obtido em **Ex-25A**, 6,35 g de tolueno, 1,47 g de água e 0,85 g de HCl 1 N. A mistura foi agitada por 20 min e as camadas foram separadas (o pH da fase aquosa era 6). A fase orgânica foi lavada com 2,15 g de água. As camadas separam-se perfeitamente. 1,99 g de água e 2,00 g de acetona foram adicionadas à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 100,0% MSP. A mistura foi aquecida a 55°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a fase aquosa continha 100,0% MSP.

EXEMPLO 29

Ex-29A: Um frasco de 500 mL, de fundo redondo, foi carregado com 385 g de acetato de etila contendo um sal sódico de MSP, obtido de uma maneira similar a **Ex-23**. A composição, via HPLC, era 97,9% MSP, 1,1% DSP e 1,0% probucol. O filtrado continha aproximadamente 11%, em peso, (68,6 mmol) de MSP, em base livre de ácido. O filtrado foi acidificado através da adição de 17,6 mL de HCl 4 N (70,4 mmol) e 50 mL de água. O pH da camada aquosa era 1-2. A camada aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada com 75 mL de água.

A fase orgânica de acetato de etila acidificada foi concentrada por destilação sob pressão atmosférica, até 284 g de destilado serem coletados. A destilação continuou com a adição de 250 mL de heptanos, e 250 mL adicionais de destilado foram coletados. A temperatura final do reator foi 94°C. 310 mL adicionais de heptanos foram alimentados,

e a mistura foi resfriada à 50°C. Alguns sólidos foram precipitados da solução. Todos os sólidos foram dissolvidos através da adição de 120 mL de acetona à mistura.

Ex-29B: Um frasco de 250 mL, de fundo redondo, foi carregado com 114 g da solução de heptanos/acetona obtida em **Ex-29A**. A solução continha 10,8 g de MSP (17,5 mmol), baseado em ensaio de HPLC. Enquanto a mistura era agitada a 50°C, 30 g de salmoura a 0,5% e 1,675 g (1,61 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados. A mistura foi agitada por 15 min e as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,7% MSP e 0,3% DSP, e que a camada aquosa continha 33% MSP e 67% DSP. As camadas separam-se perfeitamente, e o pH da camada aquosa era 8.

Após a remoção da camada aquosa (37,7 g), 8,7 g de acetona foram adicionados à fase orgânica remanescente. Enquanto a solução era agitada a 50°C, 29 g de salmoura a 0,5% foram adicionados. A mistura foi agitada por 15 min e as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,93% MSP e 0,07% DSP, e que a fase aquosa continha 52% MSP e 48% DSP.

Após a remoção da camada aquosa (36,2 g), 8,8 g de acetona foram adicionados à fase orgânica remanescente. Análise via HPLC da solução agitada indicou 99,1% MSP, 0,1% DSP e 8,8% probucol. O filtrado foi acidificado através da adição de 1,0 mL de HCl 4 N (4 mmol) e 15 mL de água. O pH da camada aquosa era 1-2. Após a remoção da camada aquosa (19,9 g), 4 g de acetona e 15,5 g de água foram adicionados à fase orgânica remanescente. Após agitação e sedimentação, a fase aquosa foi removida (20,0 g) e 4 g de acetona foram

adicionados à fase orgânica remanescente.

EXEMPLO 30

Ex-30: Uma amostra de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido de uma maneira similar a **Ex-23A**) foi carregada em um frasco de 100 mL, de fundo redondo. A composição do filtrado, via HPLC, era 95,7% MSP, 1,6% DSP e 2,7% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 6,75%, em peso, (3,19 mmol) de MSP, em base livre de ácido. O filtrado foi parcialmente acidificado através da adição de 7,1 g de água e 2,9 g (2,85 mmol) de HCl 1 N. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 min, e as camadas foram separadas. 4,4 g de água e 4,4 g de acetona foram adicionados à fase orgânica. A mistura foi agitada a 50°C por 15 min, e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,7% MSP, 0,5% DSP e 2,9% probucol, e que a fase aquosa continha 17,9% MSP e 81,0% DSP.

Sem que as camadas fossem separadas, 4,4 g de água foram adicionados. A mistura foi agitada a 50°C, e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada aquosa continha 17,2% MSP e 82,0% DSP. Sem que as camadas fossem separadas, 4,3 g de acetona foram adicionados. A mistura foi agitada a 50°C, e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,9% MSP, 0,2% DSP e 2,9% probucol, e a camada aquosa continha 13,3% MSP e 85,7% DSP.

A camada aquosa foi removida e 4,4 g de água foram adicionados à fase orgânica remanescente. A mistura foi agitada a 50°C, e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,1% MSP, 0,01% DSP

e 2,9% probucol. Sem que as camadas fossem separadas, 2,0 g de acetona foram adicionados. A mistura foi agitada a 50°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,1% MSP, 0,03% DSP e 2,9% probucol.

EXEMPLO 31

Ex-31: Uma amostra de 20,8 g de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido em maneira similar a **Ex-23A**) foi carregada em um frasco de 100 mL, de fundo redondo. A composição do filtrado, via HPLC, era 95,9% MSP, 1,3% DSP e 2,8% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 7,18%, em peso, (2,42 mmol) de MSP, em base livre de ácido. O filtrado foi parcialmente acidificado através da adição de 5,5 g de água e 2,2 g (2,17 mmol) de HCl 1 N. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, e as camadas foram deixadas sedimentar. O pH da camada aquosa era 0-1. Sem que a camada aquosa fosse removida, a mistura foi agitada por 10 min adicionais, e depois deixada sedimentar. O pH da camada aquosa era 7-8. A camada aquosa foi removida e 3,3 g de água e 3,3 g de acetona foram adicionadas à camada orgânica. A mistura foi agitada a 50°C e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,8% MSP, 0,3% DSP e 2,8% probucol, e a camada aquosa continha 46,3% MSP e 52,8% DSP.

A camada aquosa foi removida e 3,3 g de água e 0,6 g de acetona foram adicionados à fase orgânica remanescente. A mistura foi agitada a 50°C, e deixada sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,1% MSP, 0,02% DSP e 2,8% probucol.

EXEMPLO 32

Ex-32: 4,534 g de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido em maneira similar a **Ex-23A**) foram carregados em um frasco de 20 mL. A composição do filtrado, via HPLC, era 99,4% MSP, 0,5% DSP e 0,1% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 16,2%, em peso, (1,19 mmol) de MSP, em base livre de ácido. 2,8 g de tolueno, 1,11 g de água e 0,849 g (0,84 mmol) de HCl 1 N foram adicionados. A mistura foi agitada por 15 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 8-9). 1,52 g de água e 3,3 g de acetona foram adicionados à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. As camadas separaram-se muito lentamente. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,6% MSP, 0,3% DSP e 0,1% probucol, e que a camada aquosa continha 91,3% MSP e 8,7% DSP.

EXEMPLO 33

Ex-33: 4,9589 g de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido em maneira similar a **Ex-23A**) foram carregados em um frasco de 20 mL. A composição do filtrado, via HPLC, era 99,4% MSP, 0,5% DSP e 0,1% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 16,2%, em peso, (1,30 mmol) de MSP, em base livre de ácido. 3,0 g de tolueno, 1,00 g de água e 1,057 g (1,04 mmol) de HCl 1 N foram então adicionados. A mistura foi agitada por 15 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 8). 1,80 g de água e 1,58 g de acetona foram adicionados à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. As camadas separaram-se muito lentamente. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,7% MSP, 0,25% DSP e 0,1% probucol, e a camada aquosa

continha 91,2% MSP e 8,8% DSP.

EXEMPLO 34

Ex-34: 4,8540 g de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido em maneira similar a **Ex-23A**) foram carregados em um frasco de 20 mL. A composição do filtrado, via HPLC, era 99,4% MSP, 0,5% DSP e 0,1% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 16,2%, em peso, (1,27 mmol) de MSP, em base livre de ácido. 3,0 g de tolueno, 1,00 g de água e 1,161 g (1,14 mmol) de HCl 1 N foram adicionados. A mistura foi agitada por 15 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 7-8). 1,60 g de água e 1,6 g de acetona foram adicionados à fase orgânica. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. As camadas separaram-se perfeitamente. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,6% MSP, 0,3% DSP e 0,1% probucol, e que a camada aquosa continha 27,7% MSP e 72,3% DSP. A camada aquosa foi removida, e 1,6 g de água e 0,28 g de acetona foram adicionadas à fase orgânica remanescente. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. As camadas separaram-se perfeitamente. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,8% MSP, 0,1% DSP e 0,1% probucol.

EXEMPLO 35

Ex-35: 4,7728 g de filtrado de tolueno contendo sal sódico de MSP (obtido em maneira similar a **Ex-23A**) foram carregados em um frasco de 20 mL. A composição do filtrado, via HPLC, era 99,4% MSP, 0,5% DSP e 0,1% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 16,2%, em peso, (1,25 mmol) de MSP, em base livre de ácido. 2,9 g de tolueno, 1,00 g de água e 1,196 g (1,18 mmol) de HCl 1 N

foram adicionados. A mistura foi agitada a 25°C e deixada sedimentar. As camadas separaram-se perfeitamente. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,4% MSP, 0,5% DSP e 0,1% probucol, e que a camada aquosa continha 93,1% MSP e 7,0% DSP.

EXEMPLO 36

Ex-36: 117,7 g de uma solução tolueno/MSP livremente ácida foram carregados em um frasco de 250 mL, de fundo redondo. A composição do filtrado, via HPLC, era 98,1% MSP, 1,0% DSP e 1,0% probucol. Baseado em ensaio de HPLC, o filtrado continha 8,2% MSP, em peso, (14,85 mmol MSP). 30 mL de água e 30 mL de acetona foram adicionados à solução. A mistura foi aquecida a 50°C, e 0,322 g (0,309 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados. A mistura foi deixada sedimentar a as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,0% MSP e 1,0% DSP, e que a camada aquosa continha 95% MSP e 5% DSP. O pH da camada aquosa era 7,2.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,153 g (0,147 mmol, 0,456 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,2% MSP e 0,8% DSP, e que a camada aquosa continha 33% MSP e 67% DSP. As camadas separaram-se perfeitamente, e o pH da camada aquosa era 7,8.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,158 g (0,152 mmol, 0,608 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,5% MSP e 0,5% DSP, e que a camada aquosa continha 18% MSP e 82% DSP. As camadas

separaram-se perfeitamente.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,150 g (0,144 mmol, 0,752 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,6% MSP e 0,4% DSP, e que a camada aquosa continha 33% MSP e 77% DSP. As camadas separaram-se perfeitamente.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,144 g (0,138 mmol, 0,890 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,8% MSP e 0,2% DSP, e que a camada aquosa continha 44% MSP e 56% DSP. As camadas separaram-se perfeitamente.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,135 g (0,130 mmol, 1,020 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,85% MSP e 0,15% DSP, e que a camada aquosa continha 19% MSP e 81% DSP. As camadas separaram-se mais lentamente, com uma leve camada branca esfarrapada.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,142 g (0,136 mmol, 1,156 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,88% MSP e 0,12% DSP. As camadas separaram-se mais lentamente, com uma leve camada branca esfarrapada.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,160 g (0,154 mmol, 1,310 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,90% MSP e 0,10% DSP. As camadas

separaram-se muito lentamente, com uma leve camada branca esfarrapada.

EXEMPLO 37

Ex-37A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa mistura foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,02 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura fosse mantida entre 40-50°C. Após a adição ter sido completada, a temperatura da mistura foi ajusta a 41°C, e uma solução de 17,1 g de anidrido succínico em 173 g de THF anidro foi adicionada, ao longo de 30 min .A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada por 45 min. Análise via HPLC indicou 59,4% MSP, 12,9% DSP e 25,6% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,4 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,3 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 150 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 150,4 g de salmoura a 3%, e então tratada com 39,8 mL (197,5 mmol) de NaOH 5 N e 200 ml de salmoura a 10%. A mistura reacional foi agitada a 20°C, por 45 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 12,8).

A camada orgânica foi concentrada por destilação a 90°C. Após a carga de 265,0 g de heptanos, a camada orgânica foi concentrada a 206,5 g, por destilação a 90°C.

252,2 g de heptanos foram adicionados, a 90°C, e a lama resultante foi lentamente resfriada a 20°C, e agitada por 1 hora. A lama foi filtrada e, então, lavada com 75,0 g de heptanos. A torta foi lavada, uma segunda vez, com 75,0 g de heptanos. Um total de 137,0 g de torta foram coletados. Análise via HPLC indicou 81,2% MSP, 17,5% DSP e 0,7% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 0,4% MSP e 99,4% probucol.

Ex-37B: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 136,21 g da torta de sal sódico de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-37A**. Acetato de etila (436,8 g) foi, então, adicionado, e a lama resultante foi lentamente aquecida a 70°C, por cerca de 1 hora. A mistura foi resfriada a 25°C e mantida por 1,5 horas. A lama foi filtrada e enxaguada com 40 mL de acetato de etila. A composição da torta, via HPLC, era 2,0% MSP e 98% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 98,0% MSP, 1,0% DSP e 1,0% probucol.

O peso estimado de MSP, no filtrado, era 57,73 kg (91,99 mmol), assumindo-se um rendimento de 59,4% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. A mistura foi, então, completamente acidificada através da adição de 25,5 mL de HCl 4 N e 76,5 mL de água. Após agitação por 15 min, a 25°C, a fase aquosa foi removida (o pH da camada aquosa era 1,23). A fase orgânica foi lavagem por duas vezes com 100 mL de água (o pH da camada aquosa após a segunda lavagem era 3,51). A composição final da fase orgânica, via HPLC, era 98,0% MSP, 1% DSP e 1% probucol.

A fase orgânica foi carregada em frasco de fundo redondo de 1 L, e cerca de 2/3 d solvente foram removidos por destilação a vácuo, a 46,7 kPa (350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução a 12%, em peso, de MSP (91,95 mmol). Análise por cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era menor do que 2%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, transferida para um frasco de fundo redondo de 2 L, e a solução foi aquecida a 50°C. 132,8 g de acetona, 167 g de salmoura a 0.5%, e 5,52 mL (5,52 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 15 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 1% DSP e 0,9% probucol, e que a camada aquosa continha 74,0% MSP e 26,0% DSP. O pH da camada aquosa era 6,52

Sem que as camadas fossem separadas, 2,76 mL (2,76 mmol, 8,28 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,8% DSP e 0,8% probucol, e que a camada aquosa continha 28% MSP e 71% DSP. O pH da camada aquosa era 7,11.

Sem que as camadas fossem separadas, 1,84 mL (1,84 mmol, 10,12 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,5% DSP e 0,8% probucol, e que a camada aquosa continha 18% MSP e 81% DSP. O pH da camada aquosa era 7,43.

Sem que as camadas fossem separadas, 1,38 mL (1,38 mmol, 11,5 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,9% MSP, 0,3% DSP e 0,7% probucol, e que a camada aquosa continha 21% MSP e 78% DSP. O pH da camada aquosa era 7,65.

As camadas foram separadas. 132,8 g de acetona e 167 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99% MSP, 0,1% DSP e 0,8% probucol, e que a camada aquosa continha 63% MSP e 37% DSP. O pH da camada aquosa era 7,68.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,69 mL (0,69 mmol, 12,19 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99% MSP, 0,07% DSP e 0,9% probucol, e que a camada aquosa continha 68% MSP e 31% DSP. O pH da camada aquosa era 7,85.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi transferida para um frasco de fundo redondo, de 1 L, equipado com um borbulhador de N_2 e então completamente acidificada através da adição de 3,31 mL de HCl 4 N e 100 mL de água. Após agitação por 15 min, a 50°C, a fase aquosa foi removida (o pH da fase camada aquosa era 1,34) e a camada orgânica, a 50°C, foi lavada com 100 mL de água (o pH da camada aquosa era 3,18). A fase orgânica foi concentrada a 70°C, sob 46,7 kPa (350 mmHg), até metade do volume. Heptanos foram adicionados para obter uma solução de MSP a 12%, em peso, (91,95 mmol). Análise via cromatografia gasosa indicou que as concentrações de acetato de etila e acetona era menores do que 1%, em peso,

relativamente aos heptanos.

A mistura foi, então, resfriada a 5°C durante 1 hora, e mantida a 5°C por 1,5 horas. A suspensão resultante foi filtrada e enxaguada por duas vezes com 75 mL de heptanos frios, produzindo 50,39 g (53%) de MSP, na forma de um sólido cristalino branco (PF 151°C). Análise via HPLC indicou que o sólido continha 99,8% MSP, 0,08% DSP e 0,1% probucol.

Exemplo 38

Ex-38A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 155 mL (310 mmol, 2,0 eq) de cloreto de isopropil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 16,3 g (163 mmol, 1,05 eq) de anidrido succínico em 163 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 45 min. A análise por HPLC, indicou 59,8% MSP, 13,5% DSP e 24,2% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,4 g (370 mmol) de HCl 4 N e 152,0 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 152,0 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 150,4 g de salmoura a 3%, e então tratada com 40,4 mL (202 mmol) de NaOH 5 N e 200 ml

de salmoura a 10%. A mistura reacional foi agitada a 20°C, por 45 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 13).

A camada orgânica foi concentrada a 251,0 g, por destilação a 90°C. Após a carga de 259,0 g de heptanos, a camada orgânica foi concentrada a 253,2 g, por destilação a 90°C. 260,0 g de heptanos foram adicionados, a 90°C, e a lama resultante foi lentamente resfriada a 20°C, e agitada por 1 hora. A lama foi filtrada e, então, lavada com 81,0 g de heptanos. A torta foi lavada, uma segunda vez, com 75,0 g de heptanos. Um total de 145,1 g de torta foram coletados. Análise via HPLC indicou 80,4% MSP, 18,4% DSP e 0,6% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 99,2% probucol.

Ex-38B: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2, foi carregado com 144,8 g da torta de sal sódico de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-38A**. Acetato de etila (370,69 g) foi, então, adicionado, e a lama resultante foi aquecida a 70°C, por cerca de 1 hora. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 1 hora. A lama foi filtrada a lavada com 40 mL de acetato de etila. A composição da torta, via HPLC, era 0,7% MSP e 99,1% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 95,5% MSP, 3,4% DSP e 0,6% probucol.

O peso estimado de MSP, no filtrado, era 57,24 kg (92,79 mmol), assumindo-se um rendimento de 59,8% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. A mistura foi, então, completamente acidificada através da adição de 25,5 mL de HCl 4 N e 76,6 mL de água. Após agitação por 15

min, a 25°C, a fase aquosa foi removida (o pH da camada aquosa era 1,69). A fase orgânica foi lavada por duas vezes com 100 mL de água (o pH da camada aquosa após a segunda lavagem era 3,36). A composição da fase orgânica final, via HPLC, era 95,4% MSP, 3,5% DSP e 0,6% probucol.

A fase orgânica foi carregada em um frasco de fundo redondo de 1 L, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo, a 46,7 kPa (350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução a 12%, em peso, de MSP (92,79 mmol). Análise por cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era cerca de 7%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, transferida para um frasco de fundo redondo de 2 L, e a solução foi aquecida a 50°C. 132 g de acetona, 166 g de salmoura a 0.5%, e 5,57 mL (5,57 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 10 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,5% MSP, 2,3% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 11,1% MSP e 88,6% DSP. O pH da camada aquosa era 7,43.

Sem que as camadas fossem separadas, 3,71 mL (3,71 mmol, 9,28 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,9% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 14,4% MSP e 85,0% DSP. O pH da camada aquosa era 7,67.

As camadas foram separadas. 132 g de acetona e 166 g

de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,4% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 37% MSP e 63% DSP. O pH da camada aquosa era 7,56.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,93 mL (0,93 mmol, 10,21 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,2% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 41% MSP e 57% DSP. O pH da camada aquosa era 7,90.

As camadas foram separadas. 132 g de acetona e 166 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,1% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 80% MSP e 18% DSP. O pH da camada aquosa era 7,44.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,93 mL (0,93 mmol, 11,14 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,0% MSP, 0,06% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 83% MSP e 15% DSP. O pH da camada aquosa era 7,74.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi transferida para um frasco de fundo redondo, de 1 L, equipado com um borbulhador de N_2 e, então, foi completamente acidificada através da adição de 3,02 mL de HCl 4 N e 100 mL de água. Após agitação por 15 min, a 50°C, a fase aquosa foi removida (o pH da fase camada aquosa era 1,33) e a camada orgânica, a 50°C, foi lavada com 100 mL de água (o pH da camada aquosa era 3,63). A fase orgânica foi concentrada a 70°C, sob 46,7 kPa (350 mmHg), até metade do

volume. Heptanos foram adicionados para obter uma solução de MSP a 12%, em peso, (92,79 mmol). Análise, via cromatografia gasosa, indicou que as concentrações de acetato de etila e acetona era menores do que 1%, em peso, relativamente aos heptanos.

A mistura foi, então, resfriada à 5°C durante 1 hora, e mantida a 5°C por 1,5 horas. A suspensão resultante foi filtrada e enxaguada por três vezes com 100 mL de heptanos frios. Análise, via HPLC, indicou que o sólido continha 99,2% MSP, 0,06% DSP e 0,18% probucol. A composição da combinação de filtrado e líquidos de enxágüe era 52% MSP e 48% probucol. O sólido resultante foi carregado em um frasco de fundo redondo, de 1 L, e 200 mL de heptanos foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 70°C, por 2 horas, e então resfriada à temperatura ambiente. Após 2 horas, a suspensão resultante foi filtrada e enxaguada com 100 mL de heptanos, produzindo 51,18 g (54%) de MSP, na forma de um sólido cristalino branco (PF 151°C). Análise por HPLC indicou que o sólido continha 99,4% MSP, 0,06% DSP e 0,1% probucol.

Exemplo 39

Ex-39A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 210 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 105 mL (313 mmol, 2,02 eq) de cloreto de metil-magnésio em THF 3,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,1 g (171 mmol, 1,1 eq) de anidrido

succínico em 173 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C.

Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 45 min. A análise por HPLC, indicou 59,5% MSP, 21,6% DSP e 17,6% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 100,3 g (377 mol) de HCl 4 N e 151,9 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 148,5 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 149,5 g de salmoura a 3%, e então tratada com 48,0 mL (240 mmol) de NaOH 5 N e 200 ml de salmoura a 10%. A mistura reacional foi agitada a 20°C, por 45 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 13,1).

A camada orgânica foi concentrada a 251,3 g por destilação a 90°C. Após o carregamento de 251,2 g de heptanos, a camada orgânica foi concentrada a 234,0 g por destilação a 90°C, e a lama resultante foi lentamente resfriada à 20°C e agitada por uma hora adicional. A lama foi filtrada e, então, lavada com 75,3 g de heptanos. A torta foi lavada uma segunda vez com 76,9 g de heptanos. Um total de 173,4 g de torta foi coletado. Análise via HPLC indicou 73,2% MSP, 26,4% DSP e 0,4% probucol. Análise via HPLC, do filtrado, indicou 0,2% MSP, 0,1% DSP e 99,5% probucol.

Ex-39B: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2, foi carregado com 172,52 g da torta de sal sódico de

MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-39A**. Acetato de etila (405,91 g) foi, então, adicionado, e a lama resultante foi aquecida a 70°C, por cerca de 1 hora. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 1 hora. A lama foi filtrada a lavada com 40 mL de acetato de etila. A composição da torta, via HPLC, era 2,0% MSP e 98% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 97,2% MSP, 2,1% DSP e 0,6% probucol.

O peso estimado de MSP, no filtrado, era 56,84 kg (92,14 mmol), assumindo-se um rendimento de 59,5% de MSP a partir de probucol, até este ponto do processo. A mistura foi, então, completamente acidificada através da adição de 25,3 mL de HCl 4 N e 76,5 mL de água. Após agitação por 15 min, a 25°C, a fase aquosa foi removida (o pH da camada aquosa era 1,64). A fase orgânica foi lavada por duas vezes com 100 mL de água (o pH da camada aquosa após a segunda lavagem era 3,10). A composição da fase orgânica final, via HPLC, era 96,0% MSP, 3,2% DSP e 0,6% probucol.

A fase orgânica foi carregada em um frasco de fundo redondo de 1 L, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 60°C, 46,7 kPa (350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução a 12%, em peso, de MSP (92,14 mmol). Análise por cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era cerca de 7%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, transferida para um frasco de fundo redondo de 2 L, e a solução foi aquecida a 50°C. 131 g de acetona, 165 g de

salmoura a 0.5%, e 5,53 mL (5,53 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 15 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 2,9% MSP, 96,4% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 21% MSP e 79,0% DSP. O pH da camada aquosa era 7,08.

Sem que as camadas fossem separadas, 3,68 mL (3,68 mmol, 9,21 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 1,3% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 11% MSP e 89% DSP. O pH da camada aquosa era 7,66.

As camadas foram separadas. 131 g de acetona e 165 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,8% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 29% MSP e 71% DSP. O pH da camada aquosa era 7,40.

Sem que as camadas fossem separadas, 1,84 mL (1,84 mmol, 11,05 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,0% MSP, 0,3% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 36% MSP e 63% DSP. O pH da camada aquosa era 7,82.

As camadas foram separadas. 131 g de acetona e 165 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,2% MSP, 0,13% DSP e 0,6% probucol, e que a camada aquosa continha 77% MSP e 23% DSP. O pH da camada aquosa era 7,53.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,23 mL (0,23 mmol, 11,28 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a

mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,0% MSP, 0,1% DSP e 0,7% probucol, e que a camada aquosa continha 77% MSP e 23% DSP. O pH da camada aquosa era 7,55.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi transferida para um frasco de fundo redondo, de 1 L, equipado com um borbulhador de N_2 e, então, foi completamente acidificada através da adição de 3,06 mL de HCl 4 N e 100 mL de água. Após agitação por 15 min, a 50°C, a fase aquosa foi removida (o pH da fase camada aquosa era 1,25) e a camada orgânica, a 50°C, foi lavada com 100 mL de água (o pH da camada aquosa era 3,44). A fase orgânica foi concentrada a 70°C, sob 46,7 kPa (350 mmHg), até metade do volume. Heptanos foram adicionados para obter uma solução de MSP a 12%, em peso, (92,14 mmol). Análise, via cromatografia gasosa, indicou que as concentrações de acetato de etila e acetona era menores do que 1%, em peso, relativamente aos heptanos.

A mistura foi, então, resfriada à 5°C durante 1 hora, e mantida a 5°C por 1,5 horas. A suspensão resultante foi filtrada e enxaguada por duas vezes com 100 mL de heptanos frios, para produzir 50,07 g (52%) de MSP como um sólido cristalino branco (PF 151°C) Análise, via HPLC, indicou que o sólido continha 99,7% MSP, 0,1% DSP e 0,1% probucol.

Exemplo 40

Ex-40: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos e 18 g de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,7% MSP, 0,8% DSP e 1,5%

probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5%, e aquecida a 50°C. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar, e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica tinha 98,2% MSP, 0,2% DSP e 1,6% probucol, e a camada aquosa continha 27% MSP e 73% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de água foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP e 1,6% probucol, e a camada aquosa continha 75% MSP e 25% DSP.

Exemplo 41

Ex-41: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos e 18 g de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,8% MSP, 0,8% DSP e 1,4% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,13%, e aquecida a 50°C. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar, e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica tinha 98,5% MSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 38% MSP e 62% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de água foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP e 1,4% probucol, e a camada aquosa continha 88% MSP e 12% DSP.

Exemplo 42

Ex-42: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos e 18 g de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 98,4% MSP, 0,8% DSP e 0,8% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5%, e aquecida a 50°C. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,2% DSP e 1,6% probucol, e a camada aquosa continha 28,5% MSP e 71,4% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de água foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,8% MSP, 0,04% DSP e 1,2% probucol, e a camada aquosa continha 88,1% MSP e 11,9% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de água e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCl 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Após 30 min as camadas foram separadas e a solução orgânica, a 50°C, foi lavada com 20 mL de água. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,05% DSP e 1,5% probucol.

Acetona foi destilada da fase orgânica, a 75°C. A mistura foi, então, resfriada a 0°C durante 1 hora, e mantida a 0°C por 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com 20 g de heptanos frios, para produzir 4,59 g (92%) de MSP, na forma de um sólido cristalino

branco. Análise via HPLC indicou que o sólido continha 99,8% MSP, 0,04% DSP e 0,11% probucol.

Exemplo 43

Ex-43: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 40 g de heptanos, 5 g de acetato de etila e 18 g de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,9% MSP, 1,1% DSP e 0,8% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5%, e agitada por 1 hora. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,7% MSP, 1,2% DSP e 0,9% probucol, e que que a fase aquosa continha 100% MSP. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura e esta foi aquecida a 50°C. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,2% MSP, 0,3% DSP e 1,3% probucol, e que a camada aquosa continha 22% MSP e 78% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de salmoura a 0,5% e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,10% DSP e 1,3% probucol, e que que a fase aquosa continha 53% MSP e 47% DSP. 9 g de acetona, 20 mL de água e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Após 30 min as camadas foram separadas e a solução orgânica, a 50°C, foi lavada com 20 mL de água. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,11% DSP e 1,4% probucol.

As camadas foram separadas. Acetona foi destilada da

fase orgânica, a 75°C. A mistura foi, então, resfriada à 0°C durante 45 min, e mantida a 0°C por 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e enxaguada por duas vezes com 20 g de heptanos frios. Análise via HPLC indicou que o sólido continha 99,7% MSP, 0,12% DSP e 0,14% probucol.

Exemplo 44

Ex-44: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 35 g de heptanos, 10 g de acetato de etila e 18 g de acetona. Análise, via HPLC, da solução resultante indicou 97,6% MSP, 0,9% DSP e 1,2% probucol. A solução foi, então, aquecida a 50°C, e mantida por 1 hora. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,7% MSP, 1,2% DSP e 0,9% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5%, e agitada por 1 hora. Análise via HPLC da solução resultante indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 1,2% DSP e 1,1% probucol, e que a camada aquosa continha 100% MSP. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,2% DSP e 1,3% probucol, e que a camada aquosa continha 37% MSP e 63% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL salmoura a 0,5% foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,1% DSP e 1,3% probucol, e que a camada aquosa continha 66% MSP e 34% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de

salmoura a 0,5% e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,1% DSP e 1,3% probucol, e que a camada aquosa continha 66% MSP e 34% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de salmoura a 0,5% e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Após 1,5 horas as fases foram separadas e a solução orgânica foi lavada com 20 mL de água. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,1% DSP e 1,3% probucol.

Exemplo 45

Ex-45: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 22,5 g de heptanos, 22,5 g de acetato de etila e 18 g de acetona. Análise, via HPLC, da solução resultante indicou 97,2% MSP, 1,1% DSP e 1,4% probucol. A solução foi aquecida a 50°C, e mantida por 1 hora. Análise, via HPLC, indicou que a camada orgânica confinha 97,1% MSP, 1,1% DSP e 1,5% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5%, e agitada por 1 hora. Análise via HPLC da solução resultante indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 1,2% DSP e 1,1% probucol, e que a camada aquosa continha 100% MSP. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,4% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 16% MSP e 84% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL salmoura a 0,5% foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,2% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 39% MSP e 61% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de salmoura a 0,5% e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC, após 30 min, indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,2% DSP e 1,5% probucol.

Exemplo 46

Ex-46: Um frasco de 250 mL e fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 10 g de heptanos, 35 g de acetato de etila e 18 g de acetona. Análise, via HPLC, da solução resultante indicou 97,0% MSP, 1,2% DSP e 1,5% probucol. A solução foi aquecida a 50°C e mantida por 1 hora. Análise via HPLC da solução resultante indicou que a camada orgânica continha 97,0% MSP, 1,2% DSP e 1,5% probucol. A solução foi, então, carregada com 20 mL de salmoura a 0,5% e agitada por 1 hora. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,0% MSP, 1,2% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 100% MSP. 0,275 mL (0,275 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à mistura. Após 30 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,4% MSP, 0,8% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 14% MSP e 86% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL

salmoura a 0,5% foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,6% MSP, 0,6% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 32% MSP e 68% DSP.

As camadas foram separadas. 9 g de acetona e 20 mL de salmoura a 0,5% e 0,275 mL (0,275 mmol) de HCL 1 N foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC, após 30 min, indicou que a camada orgânica continha 97,6% MSP, 0,6% DSP e 1,5% probucol.

Exemplo 47

Ex-47A: Um balão de ensaio de 500 mL, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 40,0 g (77,4 mmol) de probucol e 80 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 78,8 mL (156 mmol, 2,02 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 8,5 g (85,1 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 85,9 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 37 min. Análise por HPLC indicou 58,4% MSP, 11,8% DSP e 27,5% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 50 g (184 mol) de HCl 4 N e 74,2 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 80 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 81,7 g de salmoura a 3%, e então

tratada com 19,0 mL (95,1 mmol) de NaOH 5 N e 100 ml de salmoura a 10%. A mistura reacional foi agitada a 20°C, por 30 min, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 12,4).

A camada orgânica foi concentrada a 110,3 g por destilação a 90°C. Após o carregamento de 115,8 g de heptanos, a camada orgânica foi concentrada a 99,5 g por destilação a 90°C. 129,0 g de heptanos foram adicionados, e a lama resultante foi lentamente resfriada à 20°C e agitada por uma hora adicional. A lama foi filtrada e, então, lavada com 50,0 g de heptanos. A torta foi lavada uma segunda vez com 50,0 g de heptanos. Um total de 57,4 g de torta foi coletado. Análise via HPLC indicou 81,9% MSP, 16,3% DSP e 0,7% probucol. Análise via HPLC, do filtrado, indicou 0,1% MSP e 99,7% probucol.

Ex-47B: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo, equipado com uma barra de agitação e um borbulhador de N_2, foi carregado com 57,4 g da torta de sal sódico de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-47A**. Acetato de etila (206,6 g) foi, então, adicionado, e a lama resultante foi aquecida a 70°C, por cerca de 1 hora. A mistura foi resfriada à 25°C e mantida por 1 hora. A lama foi filtrada e lavada com 30 mL de acetato de etila. A composição da torta, via HPLC, era 5,8% MSP e 94,2% DSP. A composição da combinação de filtrado e líquido de enxágüe era 97,7% MSP, 1,0% DSP e 1,3% probucol.

O peso estimado de MSP na filtrado era 28,0 g (45,1 mmol), assumindo um rendimento de 58,4% de MSP a partir de probucol, até este ponto no processo. A mistura foi, então, completamente acidifcada atrvés da adição de 13,48 g de

NaCl 4 N, e 42 mL de água. Após agitação por 15 min, a 25°C, a fase aquosa foi removida (pH da camada aquosa era entre 1 e 2). A fase orgânica foi lavada com 53 mL de água (pH da camada aquosa era entre 2 e 3). Análise via HPLC indicou 97,0% MSP, 1,0% DSP e 1,8% probucol.

Ex-47C: 81,88 g da solução orgânica (contendo 9,24 g MSP), obtidos em **Ex-47B**, foram carregados em um frasco de fundo redondo, de 250 mL, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 60°C (47,6 kPa - 350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução 12%, em peso, de MSP (15,0 mmol). Análise de cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era 6%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, aquecida a 50°C. 26,4 g de acetona, 33 g de salmoura a 0.5%, e 0,62 mL (0,62 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 15 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,0% MSP, 0,99% DSP e 1,8% probucol, e que a camada aquosa continha 73% MSP e 27% DSP. O pH da camada aquosa era 6,14.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 1,03 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,1% MSP, 0,90% DSP e 1,8% probucol, e que a camada aquosa continha 51% MSP e 42% DSP. O pH da camada aquosa era 6,82.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,62 mL (0,62

mmol, 1,65 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,31% DSP e 1,8% probucol, e que a camada aquosa continha 24,5% MSP e 67,6% DSP. O pH da camada aquosa era 7,58.

As camadas foram separadas. 13,2 g de acetona e 33 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,2% DSP e 1,8% probucol, e que a camada aquosa continha 44% MSP, 51% DSP e 0% probucol. O pH da camada aquosa era 7,32.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,10 mL (0,10 mmol, 1,75 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,14% DSP e 1,81% probucol, e que a camada aquosa continha 39% MSP, 56% DSP e 0% probucol. O pH da camada aquosa era 7,61.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 2,16 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,05% DSP e 1,36% probucol, e que a camada aquosa continha 39% MSP e 56% DSP.

EXEMPLO 48

Ex-48: 86,91 g da solução orgânica (contendo 9,8 g MSP), obtidos em **Ex-47B,** foram lavados com 19 g de água. As camadas foram separadas. A fase orgânica foi, então, carregada em um frasco de fundo redondo, de 250 mL, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 60°C (46,7 kPa - 350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida.

Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução 12%, em peso, de MSP (15,91 mmol). Análise por cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era cerca de 5%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, aquecida a 50°C. 28 g de acetona, 35 g de salmoura a 0.5%, e 0,62 mL (0,62 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 15 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,2% MSP, 0,99% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 65% MSP e 35% DSP. O pH da camada aquosa era 6,14.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,62 mL (0,62 mmol, 1,24 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,7% MSP, 0,79% DSP e 1,40% probucol. O pH da camada aquosa era 7,04.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,207 mL (0,207 mmol, 1,45 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 0,52% DSP e 1,85% probucol, e que a camada aquosa continha 17,2% MSP e 79,9% DSP. O pH da camada aquosa era 7,34.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 1,86 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,18% DSP e 1,66% probucol, e que a camada aquosa continha 29,70% MSP e 63,18% DSP. O pH da camada aquosa era 7,73.

As camadas foram separadas. 14 g de acetona e 35 g de salmoura a 0.5% foram adicionados à solução orgânica, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,07% DSP e 1,87% probucol, e que a camada aquosa continha 55% MSP e 41% DSP. O pH da camada aquosa era 7,69.

EXEMPLO 49

Ex-49: 77,75 g da solução orgânica (contendo 8,78 g MSP), obtidos em **Ex-47B**, foram lavados com 17 g de salmoura a 3%. As camadas foram separadas. A solução orgânica foi, então, carregada em um frasco de fundo redondo, de 250 mL, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 60°C (46,7 kPa - 350 mmHg). A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados para se obter uma solução 12%, em peso, de MSP (14,27 mmol). Análise por cromatografia gasosa indicou que a concentração de acetato de etila era cerca de 3%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de MSP ácido livre/heptanos foi, então, aquecida a 50°C. 25 g de acetona, 31,4 g de salmoura a 0.5%, e 0,62 mL (0,62 mmol) de NaOH 1 N foram adicionados à solução. Após 15 min a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,1% MSP, 0,98% DSP e 1,76% probucol, e que a camada aquosa continha 83% MSP e 17% DSP. O pH da camada aquosa era 6,27.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,62 mL (0,62 mmol, 1,24 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC

indicou que a camada orgânica continha 97,7% MSP, 0,51% DSP e 1,67% probucol, e que a camada aquosa conitnha 30% MSP e 62% DSP. O pH da camada aquosa era 7,25.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 1,65 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,15% DSP e 1,72% probucol, e que a camada aquosa continha 32% MSP e 60% DSP. O pH da camada aquosa era 7,69.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 2,06 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,0% MSP, 0,10% DSP e 1,86% probucol, e que a camada aquosa continha 59% MSP e 36% DSP. O pH da camada aquosa era 7,89.

Sem que as camadas fossem separadas, 0,413 mL (0,413 mmol, 2,48 mmol totais) de NaOH 1 N foram adicionados, enquanto a mistura era agitada, a 50°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,08% DSP e 1,77% probucol, e que a camada aquosa continha 82% MSP e 16% DSP. O pH da camada aquosa era 7,93.

EXEMPLO 50

Ex-50A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,02 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C

e uma solução de 17 g (170 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 175 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 45 min. Análise por HPLC indicou 58,4% MSP, 13,8% DSP e 27,1% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,2 g (370 mol) de HCl 4 N e 148,2 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 160 g de água. Análise via HPLC, da fase orgânica (420,3 g) indicou 57,4% MSP, 12,4% DSP e 27,7% probucol.

Ex-50B: 119,72 g da solução orgânica obtida em **Ex-50A** foram carregados em um frasco de 250 mL, de fundo redondo, e então tratados com 8,55 (36,24 mmol) de NaOH 5 N e 45 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58% MSP, 11,9% DSP e 27% probucol, e que a camada aquosa continha 15% MSP e 82% DSP. O pH da camada aquosa era 7,69.

EXEMPLO 51

Ex-51: 110,81 g da solução orgânica obtida em **Ex-50A** foram carregados em um frasco de 250 mL, de fundo redondo, e, então, tratados com 11,9 (50,32 mmol) de NaOH 5 N e 45 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,5% MSP, 12,2% DSP e 28,2% probucol, e que a camada aquosa continha 39,4% MSP, 44,0% DSP e 14,7% probucol. O pH da camada aquosa era 12,93.

EXEMPLO 52

Ex-52: 112,03 g da solução orgânica obtida em **Ex-50A** foram carregados em um frasco de 250 mL, de fundo redondo, e então tratados com 16,0 (67,83 mmol) de NaOH 5 N e 45 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,5% MSP, 12,2% DSP e 28,2% probucol, e que a camada aquosa continha 57,5% MSP, 16,4% DSP e 24,5% probucol. O pH da camada aquosa era 13,35.

EXEMPLO 53

Ex-53: 63,6 g da solução orgânica obtida em **Ex-50A** foram concentrados via destilação a 70°C para remover o tetrahidrofurano e, então, diluídos com heptanos ao volume original. A solução resultante foi novamente concentrada a 1/5 do volume, a 70°C, e diluída ao volume original com heptanos. A lama resultante foi resfriada à 50°C e filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou que ela continha 42% MSP, 38% DSP e 17% probucol, e que o filtrado continha 64% MSP, 1,5% DSP e 31% probucol. A torta foi suspensa em heptanos novos, a 50°C por 1 hora, e filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou que ela continha 22% MSP, 71% DSP e 6% probucol, e que o filtrado continha 65% MSP, 0,4% DSP e 33% probucol. A torta foi suspensa em heptanos novos, a 50°C por 1 hora, e filtrada. Análise via HPLC da torta indicou 16% MSP e 84% DSP. Os filtrados foram combinados e resfriados a 5°C, sem agitação. Após 1 hora a suspensão foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 86,0% MSP, 1,8% DSP e 9,3% probucol, e que o filtrado continha 16% MSP, 0,4% DSP e 84% probucol.

EXEMPLO 54

Ex-54: 1/3 da solução orgânica obtida em obtida em **Ex-50B** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído

ao volume original com tolueno. Após envelhecimento a 50°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 1,5% MSP, 98,3% DSP e 0,16% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 65,5% MSP, 1,7% DSP e 31,4% probucol.

EXEMPLO 55

Ex-55: 1/3 da solução orgânica obtida em obtida em **Ex-51** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com tolueno. Após envelhecimento a 50°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 2,7% MSP, 97,0% DSP e 0,4% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 64,6% MSP, 3,3% DSP e 31,8% probucol.

EXEMPLO 56

Ex-56: 1/3 da solução orgânica obtida em obtida em **Ex-52** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com tolueno. Após envelhecimento a 50°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 1,4% MSP e 98,6% DSP. Análise via HPLC do filtrado indicou 66,2% MSP, 1,4% DSP e 32,2% probucol.

EXEMPLO 57

Ex-57A: 1/3 da solução orgânica obtida em obtida em **Ex-50B** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com heptano. Após envelhecimento a 0°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 76% MSP, 19,8% DSP e 1,5% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 32,0% MSP, 0,13% DSP e 67,6% probucol.

Ex-57B: 2 g de torta obtidos em **Ex-57A** foram

adicionados a 10 mL de tolueno e a suspensão resultante foi aquecida a 50°C. Após uma hora a suspensão foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 17% MSP, 82% DSP e 0,3% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 93% MSP, 2,4% DSP e 2,1% probucol.

EXEMPLO 58

Ex-58A: 1/3 da solução orgânica obtida em obtida em **Ex-51** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com heptano. Após envelhecimento a 0°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 82,0% MSP, 17,0% DSP e 0,5% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 0,16% MSP e 99,7% probucol.

Ex-58B: 2 g de torta obtidos em **Ex-58A** foram adicionados a 10 mL de tolueno e a suspensão resultante foi aquecida a 50°C. Após uma hora a suspensão foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 33,3% MSP, 66,6% DSP e 0,1% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 97,7% MSP, 1,6% DSP e 0,5% probucol.

EXEMPLO 59

Ex-59A: 1/3 da solução orgânica obtida em **Ex-52** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com heptano. Após envelhecimento a 0°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 83,0% MSP, 16,9% DSP e 0,14% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 99,7% probucol.

Ex-59B: 2 g de torta obtidos em **Ex-59A** foram adicionados a 10 mL de tolueno e a suspensão resultante foi aquecida a 50°C. Após uma hora a suspensão foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 12,5% MSP e 87,5% DSP.

Análise via HPLC do filtrado indicou 96,7% MSP, 2,9% DSP e 0,3% probucol.

EXEMPLO 60

Ex-60: 1/3 da solução orgânica obtida em **Ex-50B** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com acetato de isopropila. Após envelhecimento a 25°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 0,8% MSP, 98,9% DSP e 0,2% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 66,0% MSP, 1,3% DSP e 32,0% probucol.

EXEMPLO 61

Ex-61: 1/3 da solução orgânica obtida em **Ex-51** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com acetato de isopropila. Após envelhecimento a 25°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 0,7% MSP, 99,0% DSP e 0,2% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 66,5% MSP, 0,5% DSP e 32,7% probucol.

EXEMPLO 62

Ex-62: 1/3 da solução orgânica obtida em **Ex-52** foi concentrado por destilação a 90°C, e depois diluído ao volume original com acetato de isopropila. Após envelhecimento a 25°C por 1 hora, a lama resultante foi filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 2,7% MSP, 96,8% DSP e 0,4% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 66,8% MSP, 0,4% DSP e 32,6% probucol.

EXEMPLO 63

Ex-63: 2 g de torta obtidos em **Ex-57A** foram adicionados a 10 mL de acetato de isopropila e a suspensão resultante foi aquecida a 80°C. Após uma hora a suspensão

foi resfriada à 25°C, envelhecida por 1 hora e filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 18,8% MSP, 80,7% DSP e 0,5% probucol. Análise via HPLC do filtrado indicou 94% MSP, 1,0% DSP e 2,9% probucol.

EXEMPLO 64

Ex-64: 2 g de torta obtidos em **Ex-58A** foram adicionados a 10 mL de acetato de isopropila e a suspensão resultante foi aquecida a 80°C. Após uma hora a suspensão foi resfriada à 25°C, envelhecida por 1 hora e filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 3,8% MSP e 96,2% DSP. Análise via HPLC do filtrado indicou 98,0% MSP, 0,5% DSP e 0,5% probucol.

EXEMPLO 65

Ex-65: 2 g de torta obtidos em **Ex-58A** foram adicionados a 10 mL de acetato de isopropila e a suspensão resultante foi aquecida a 80°C. Após uma hora a suspensão foi resfriada à 25°C, envelhecida por 1 hora e filtrada. Análise, via HPLC, da torta indicou 5,8% MSP e 94,1% DSP. Análise via HPLC do filtrado indicou 99,0% MSP, 0,6% DSP e 0,2% probucol.

Exemplo 66

Ex-66A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,0 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,0 g (170 mmol, 1,1 eq) de anidrido

succínico em 181 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 20 min. A análise por HPLC, indicou 57,8% MSP, 11,3% DSP e 28,6% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,2 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,2 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 160 g de água. Análise via HPLC da camada orgânica (423,79 g) indicou 57,7% MSP, 11,3% DSP e 28,6% probucol.

Ex-66B: 197,97 g da solução orgânica obtida em **Ex-66A** foram carregados em um frasco de 500 mL e fundo redondo e, então, tratados com 16,6 g (70,12 mmol) de NaOH 5 N e 100 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,0% MSP, 11,2% DSP e 28,6% probucol, e que a camada aquosa continha 22,7% MSP, 67,6% DSP e 7,6% probucol. O pH da camada aquosa era 7,86.

Ex-66C: 1/2 da fase orgânica obtida em **Ex-66B** foi carregada em um frasco de fundo redondo e 500 mL, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 90°C. A mistura foi diluída ao volume original com acetato de isopropila novo e a destilação foi repetida. Acetato de isopropila foi adicionado e a mistura foi, então, resfriada à 25°C, mantida por 1 hora e, então, filtrada. Análise, via HPLC, indicou que a torta 9,3% MSP, 89,4% DSP e 1,1% probucol, e que o filtrado continha 64,7% MSP e 0,55% DSP e 33,8% probucol.

EXEMPLO 67

Ex-67A: 1/2 da fase orgânica obtida em **Ex-66B** foi carregada em um frasco de fundo redondo e 500 mL, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos por destilação a vácuo a 90°C. A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram adicionados e a mistura foi, então, resfriada à 5°C por 1 hora, mantida por 1 hora e, então, filtrada. Análise, via HPLC, indicou que a torta continha 76% MSP, 19,8% DSP e 1,5% probucol, e que o filtrado continha 6,9% MSP e 92,7% DSP.

Ex-67B: a torta obtida em **Ex-67A** foi aquecida em acetato de isopropila a 80°C, por 1 hora. Após resfriamento a 25°C e envelhecimento por 2 horas, a suspensão foi filtrada. Análise, via HPLC, indicou que a torta continha 28% MSP, 71% DSP e 0,8% probucol, e que o filtrado continha 96% MSP e 0,7% DSP e 3% probucol.

Ex-68: 216,18 g da solução orgânica obtida em **Ex-66A** foram carregados em um frasco de 500 mL e fundo redondo e, então, tratados com 37,64 g (159,51 mmol) de NaOH 5 N e 100 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,7% MSP, 11,5% DSP e 28,5% probucol, e que a camada aquosa continha 60,9% MSP, 2,2% DSP e 5,7% probucol. O pH da camada aquosa era 13,69.

Exemplo 69

Ex-69A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,0 eq) de

cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,0 g (170 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 181 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora. A análise por HPLC, indicou 56,6% MSP, 10,7% DSP e 30,1% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,1 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,3 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 160 g de água. Análise via HPLC da camada orgânica (431,25 g) indicou 56,6% MSP, 10,7% DSP e 30,0% probucol.

Ex-69B: 215,33 g da solução orgânica obtida em **Ex-69A** foram carregados em um frasco de 500 mL e fundo redondo e, então, tratados com 24,4 g (103,69 mmol) de NaOH 5 N e 100 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 56,8% MSP, 10,6% DSP e 31,1% probucol, e que a camada aquosa continha 30,6% MSP 6 65,0% DSP. O pH da camada aquosa era 12,95.

As camadas foram separadas e a fase orgânica foi carregada em um frasco de 500 mL e fundo redondo, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos via destilação a vácuo, a 90°C. A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos, e a destilação foi repetida. Heptanos foram adicionados para produzir um peso final de 310 g. Após

resfriamento lento a temperatura ambiente e, após, 5°C, o precipitado resultante foi envelhecido por 1 hora e filtrado. Análise via HPLC indicou que a torta continha 83,7% MSP, 15,5% DSP e 0,6% probucol, e que o filtrado continha 0,1% MSP e 99,6 DSP.

EXEMPLO 70

Ex-70A: 215,92 g da solução orgânica obtida em **Ex-69A** foram carregados em um frasco de 500 mL e fundo redondo e, então, tratados com 21 g (89,13 mmol) de NaOH 5 N e 100 mL de salmoura a 10%. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 56,8% MSP, 10,6% DSP e 30,6% probucol, e que a camada aquosa continha 23,4% MSP e 74,1% DSP. O pH da camada aquosa era 11,67.

As camadas foram separadas e a fase orgânica foi carregada em um frasco de 500 mL e fundo redondo, e cerca de 2/3 do solvente foram removidos via destilação a vácuo, a 90°C. A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos, e a destilação foi repetida. Heptanos foram adicionados e a mistura foi, então, resfriada à 5°C, por 1 hora, e mantida a 5°C por 2 horas. A suspensão resultante foi filtrada e enxaguada com 200 mL de heptanos para produzir 60 g de torta salina de MSP/DSP. Análise via HPLC indicou que o sólido continha 81,4% MSP, 14,9% DSP e 2,9% probucol, e que o filtrado continha 0,2% MSP e 99,6% probucol.

Ex-70B: 44,77 g da torta de MSP/DSP (contendo heptanos e água), obtidos em **Ex-70A** e 225 mL de acetato de etila foram carregados em um frasco de 500 mL e fundo redondo, e aquecidos a 70°C, e mantidos por 30 min. A mistura foi agitada a 25°C e foi mantida por 1,75 horas e, então,

filtrada. Análise via HPLC indicou que a torta continha 15,8% MSP, 83,9% DSP e 0,2% probucol, e que o filtrado continha 97,7% MSP, 0,6% DSP e 1,3% probucol.

Exemplo 71

Ex-71: Um frasco de 250 mL, fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 20,0 g (38,7 mmol) de probucol e 50 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 25,8 mL (77,4 mmol, 2,0 eq) de cloreto de metil-magnésio em THF 3,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 3,68 g (36,8 mmol, 0,95 eq) de anidrido succínico em 37,2 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 60 min, a 45°C. A análise por HPLC, indicou 57,7% MSP, 15,1% DSP e 26,1% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 24,6 g (98,4 mol) de HCl 4 N e 43,9 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 40,5 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 39,7 g de salmoura a 3%. A fase orgânica foi diluída com 82 g de EtOAc e concentrada sob pressão reduzida, a 90°C, até que cerca da metade do solvente tivesse sido removida. 106 g de EtOAc foram adicionados e a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, a 90°C, até que cerca da metade do solvente tivesse sido removida. A mistura foi diluída com

80 g de heptanos e a destilação foi repetida. Heptanos foram adicionados de forma se obter uma solução de MSP a 12%, em peso (22,4 mmol).

A solução de heptanos foi transferida para um frasco de fundo redondo e 500 mL, a aquecida a 50°C. A solução foi tratada com 46,1 g de acetona, 41,1 g de salmoura a 0,5% e 2,50 mL (12,5 mmol) d NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 77,1% MSP, 2,1% DSP e 20,6% probucol, e que a camada aquosa continha 21,4% MSP e 73,5% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 35,1 g de acetona, 41,5 g de salmoura a 0,5% e 0,22 mL (1,1 mmol, 13,6 mmol, totais) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 67,4% MSP, 0,15% DSP e 32,3% probucol, e que que a fase aquosa continha 37,7% MSP e 60,6% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 35,4 g de acetona, 41,1 g de salmoura a 0,5% e 0,22 mL (1,1 mmol, 13,82 mmol, totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 67,1% MSP, 0,0% DSP e 32,8% probucol, e que a fase aquosa continha 83,0% MSP e 9,8% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi transferida para um frasco de fundo redondo de 500 mL, e acidificada através da adição de 3,4 mL de HCl 4 N (13,7

mmol) e 25,4 mL de água. Após agitação por 15 min, a 50°C, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi concentrada a metade do volume sob 46,7 kPa (350 mmHg) e 70°C. Heptanos foram adicionados para se obter uma solução de MSP a 8%, em peso. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A suspensão resultante foi filtrada, produzindo 12,2 g de MSP. Análise via HPLC indicou que o sólido continha 97,3% MSP, 0,03% DSP e 2,6% probucol.

Exemplo 72

Ex-72: Um balão de ensaio de 250 mL, fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 20,0 g (38,7 mmol) de probucol e 50 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 25,8 mL (77,4 mmol, 2,0 eq) de cloreto de metil-magnésio em THF 3,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 3,68 g (36,8 mmol, 0,95 eq) de anidrido succínico em 37,2 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 45 min, a 45°C. A análise por HPLC, indicou 54,8% MSP, 12,9% DSP e 31,2% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 24,6 g (98,4 mol) de HCl 4 N e 39,6 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 41,5 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 38,7 g de salmoura a 3%. A

camada orgânica foi concentrada até que cerca de 2/3 do solvente tivessem sido removidos, por destilação a vácuo, a 90°C. A mistura foi diluída com 75 g de EtOAc e 50% do solvente foram removidos sob pressão reduzida, a 90°C. 75 g de EtOAc foram adicionados e a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, a 90°C. A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos e a destilação foi repetida. Heptanos foram, então, adicionados de forma a se obter uma solução de MSP a 12%, em peso (21,1 mmol).

A solução de heptanos foi transferida para um frasco de fundo redondo e 500 mL, e aquecida a 50°C. A solução foi tratada com 35,6 g de acetona, 40,6 g de salmoura a 0,5% e 2,33 mL (11,7 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 63,1% MSP, 3,3% DSP e 33,4% probucol, e que a camada aquosa continha 17,8% MSP e 76,4% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 20,3 g de acetona, 41,3 g de salmoura a 0,5% e 0,21 mL (1,05 mmol, 12,75 mmol totais) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 62,7% MSP, 0,77% DSP e 36,42% probucol, e que a camada aquosa continha 12,7% MSP e 85,0% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 18 g de acetona, 40,4 g de salmoura a 0,5% e 0,21 mL (0,21 mmol, 12,96 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada

sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 63,41% MSP, 0,21% DSP e 36,3% probucol, e que a camada aquosa continha 30,2% MSP e 68,2% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi transferida para um frasco de fundo redondo de 500 mL, aquecida a 50°C, e acidificada através da adição de 3,2 mL de HCl 4 N (12,9 mmol) e 25,6 mL de água. Após agitação por 15 min, a 50°C, a fase aquosa foi removida (pH da camada aquosa era 1,25) e a camada orgânica foi lavada com 18,0 g de acetona e 26,0 g de água. Heptanos (100 g) foram adicionados à solução orgânica e ela foi, então, concentrada a metade do volume, a 70°C, sob 46.7 kPa (350 mmHg). A solução foi diluída com heptanos para se obter uma solução de MSP a 8%, em peso (21,3 mmol). Análise por CG indicou que a concentração de acetona era menor do que 1%, em peso, relativamente aos heptanos.

A mistura foi, então, resfriada à temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A suspensão resultante foi filtrada, produzindo 11,5 g de MSP, na forma de um sólido cristalino branco (PF 146-148°C). Análise via HPLC indicou que o sólido continha 96,9% MSP, 0,4% DSP e 2,7% probucol.

Exemplo 73

Ex-73: Um balão de ensaio de 250 mL, fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 20,0 g (38,7 mmol) de probucol e 50 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 25,8 mL (77,4 mmol, 2,0 eq) de cloreto de metil-magnésio em THF 3,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-50°C. Após a adição ser

completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 3,68 g (36,8 mmol, 0,95 eq) de anidrido succínico em 37,2 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. A temperatura, durante a adição, foi mantida entre 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 60 min, a 45°C.

A reação foi terminada através da lenta adição de 24,6 g (98,4 mol) de HCl 4 N e 43,9 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 40,5 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 39,7 g de salmoura a 3%. Análise via HPLC da camada orgânica indicou a presença de 53,9% MSP, 12,3% DSP e 32,9% probucol. A camada orgânica foi diluída com 95 g de heptanos e concentrada, a 90°C, até que cerca de metade do solvente tivesse sido removida. 100 g de heptanos foram carregados e a solução orgânica foi concentrada, a 90°C, até que cerca de metade do solvente tivesse sido removida. 100 g de heptanos foram adicionados e a solução orgânica foi concentrada, a 90°C, até que a metadde do solvente tivesse sido removida. Heptanos foram adicionados de forma a se obter uma solução de MSP a 12%, em peso (20,9 mmol). Análise por CG indicou que a concentração de THF era 5,8%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de heptanos foi transferida para um frasco de fundo redondo e 500 mL, e aquecida a 50°C. A solução foi tratada com 35,2 g de acetona, 39,8 g de salmoura a 0,5% e 2,30 mL (11,5 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada separar e as camadas foram

analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 66,7% MSP, 3,35% DSP e 29,7% probucol, e que a camada aquosa continha 15,5% MSP, 78,5% DSP e 0,32 probucol.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 19,5 g de acetona, 40,0 g de salmoura a 0,5% e 1,00 mL (1,00 mmol, 12,5 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada separar as fases e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 66,6% MSP, 0,86% DSP e 32,4% probucol, e que a camada aquosa continha 12,7% MSP, 83,7% DSP e 1,6% probucol.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 19,5 g de acetona, 39,7 g de salmoura a 0,5% e 1,21 mL (1,21 mmol, 13,71 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada separar as fases e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 62,8% MSP, 0,03% DSP e 37% probucol, e que a fase aquosa continha 41,1% MSP, 56,3% DSP e 1,4% probucol.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida a 90°C. O resíduo foi dissolvido em 30,0 g de THF e 48,4 g de salmoura a 10%, em peso, foram adicionados. A esta solução, 6,3 mL (31,4 mmol, 1,5 equiv) de NaOH 5 N foram carregados e a mistura resultante foi agitada por 30 min, a 25°C. A mistura reacional foi tratada com 4 g de cloreto de sódio e agitada por 15 min, a 25°C.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, a 90°C. O resíduo foi

diluído em uma solução a 12%, em peso, de heptanos e envelhecida por 18 horas. O precipitado foi coletado por filtração e análise via HPLC do sal de MSP indicou a presença de 98,8% MSP, 0,19% DSP e 0,94% probucol.

Exemplo 74

Ex-74A: Um balão de ensaio de 1 L, de fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,0 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 41-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,1 g (171 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 181 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. Durante a adição a temperatura foi mantida a 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 45 min, a aproximadamente 41°C. A análise por HPLC, indicou a presença de 12,9% DSP, 59,5% MSP e 25,5% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 99,2 g (377 mmol) de HCl 4 N e 150,1 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté 20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 152,1 g de salmoura a 3%. A camada orgânica foi lavada uma segunda vez com 146,1 g de salmoura a 3% e a camada orgânica foi tratada com 41,2 mL (206 mmol, 1,5 equiv) de NaOH 5 N e 200 mL de salmoura a 10%. A mistura reacional foi agitada por 30 min, a 20°C, e as camadas foram separadas (o pH da camada aquosa era 12,5).

A camada orgânica foi concentrada a 22,5 g por destilação a 90°C e pressão atmosférica. Após a adição de 255,5 g de heptanos, a camada orgânica foi concentrada a 216,2 g por destilação a 90°C, e pressão atmosférica. 245,5 g de heptanos foram adicionados a 90°C e a lama foi resfriada à 20°C, com agitação. Após 1 hora a lama foi filtrada e lavada com 78 g de heptanos. A torta foi lavada uma segunda vez com 65,8 g de heptanos. Um total de 143 g de torta salina de sódio MSP/DSP foram coletados; análise via HPLC da camada orgânica indicou 17,9% MSP, 81,5% DSP e 0,51% probucol.

Ex-74B: 10,0 g da torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtidos em **Ex-74A**, 33,4 g de heptanos, 9,2g de acetona e 10,4 de acetona foram carregados em um frasco de 100 mL e fundo redondo. A mistura resultante foi tratada com 1,3 mL (5,2 mmol) de HCl 4 N e agitada por 30 min, a 50°C. A mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC da camada orgânica indicou 97,8% MSP, 1,47% DSP e 0,72% probucol, e que a camada aquosa continha 59,76% MSP e 40,2% DSP.

EXEMPLO 75

Ex-75: Um frasco de 100 mL, de fundo redondo, foi carregado com 10,0 g da torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo com água e heptanos), obtida em **Ex-74A**, e 15,0 mL de THF. Esta solução foi tratada com 6,3 g de água, 2,6 mL de HCL 4 N (10,4 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 1 hora. As camadas foram separadas e a solução orgânica foi lavada, por duas vezes, com 8,0 g de salmoura a 10%. Análise, por HPLC, da camada orgânica indicou 81,6% MSP,

18,0% DSP e 0,4% probucol.

A solução orgânica foi diluída com 38,2 g de heptanos e 2/3 do solvente foram destilados a 90°C, sob pressão reduzida. A mistura foi diluída ao volume original com heptanos novos, e a destilação foi repetida por mais duas vezes. Análise por CG indicou que a concentração de THF era cerca de 5,9%, em peso, relativamente aos heptanos. A solução orgânica foi destilada sob pressão reduzida, a 90°C, até que um 1/4 do solvente foi removido. Heptanos foram adicionados de forma a se obter uma solução de MSP a 9%, em peso, (6,49 mmol) e análise por CG indicou que a concentração de THF era cerca de 1,1%, em peso, relativamente aos heptanos.

A solução de heptanos foi transferida para um frasco de fundo redondo e 200 mL, e aquecida a 50°C. A solução foi tratada com 9,2 g de acetona, 12,4 g de salmoura a 0,5% e 0,58 mL (2,92 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,5% MSP, 2,8% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 20,6% MSP e 79,1% DSP. A mistura reacional foi tratada com uma quantidade adicional de 0,65 mL (0,56 mmol, 3,48 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar, e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 1,2% DSP e 0,5% probucol, e que a camada aquosa continha 38,3% MSP e 61,3% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 5,0 g de acetona, 12,5 g de salmoura a 0,5% e

0,32 mL (0,32 mmol, 3,80 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,2% MSP, 0,12% DSP e 0,57% probucol, e que a camada aquosa continha 69,6% MSP e 29,9% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 5,0 g de acetona e 12,5 g de salmoura a 0,5%. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 99,3% MSP e 0,59% probucol, e que a fase aquosa continha 78,5% MSP e 20,1% DSP.

EXEMPLO 76

Ex-76A: Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com 70 g de torta salina de sódio de MSP/DSP (contendo água e heptanos), obtida em **Ex-74A**, e 110 mL de THF. A solução foi tratada com 43,3 g de água, 37 mL de HCL 4 N (148 mmol), 60g de salmoura a 10% e agitada por 1 hora, a 25°C.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi lavada, por duas vezes, com 60 g de salmoura a 10%. Análise, por HPLC, da camada orgânica (157 g) indicou 81,4% MSP, 18,0% DSP e 0,37% probucol.

Ex-76B: 31,5 g da solução orgânica obtida em **Ex-76A** foram concentrados sob pressão reduzida, a 80°C. O óleo transparente e amarelo foi colocado em 50 g de acetona, concentrados sob pressão reduzida, a 80°C, e repetido. Análise por CG indicou não haver THF residual presente.

O resíduo foi diluído com heptanos para produzir uma

solução de MSP a 12%, em peso (11,7 mmol). A solução de heptanos foi tratada com 16,8 g de acetona, 22,4 g de salmoura a 0,5%, e aquecida a 50°C. A mistura reacional foi tratada com 0,59 mL (2,90 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 93,3% MSP, 6,12% DSP e 0,40% probucol, e que a camada aquosa continha 9,4% MSP e 90,5% DSP.

0,23 mL (1,17 mmol, 4,07 mmol totais) de NaOH 5 N foram adicionados à mistura reacional. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 95,6% MSP, 3,83% DSP e 0,44% probucol, e que a camada aquosa continha 13,5% MSP e 86,3% DSP.

0,23 mL (1,17 mmol, 5,24 mmol totais) de NaOH 5 N foram adicionados à mistura reacional. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 1,24% DSP e 0,51% probucol, e que a camada aquosa continha 36,5% MSP e 63,2% DSP.

0,23 mL (1,17 mmol, 6,41 mmol totais) de NaOH 5 N foram adicionados à mistura reacional. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,6% MSP, 0,66% DSP e 0,60% probucol, e que a camada aquosa continha 55,9% MSP e 43,7% DSP.

EXEMPLO 77

Ex-77: 31,0 g da solução orgânica obtida em **Ex-76A** foram concentrados sob pressão reduzida, a 80°C. O óleo transparente e amarelo foi colocado em 50 g de acetona, concentrado sob pressão reduzida, a 80°C, e repetido. Análise por CG indicou não haver THF residual presente.

O resíduo foi diluído com heptanos para produzir uma solução de MSP a 11%, em peso (11,5 mmol). A solução de heptanos foi tratada com 16,2 g de acetona, 22,5 g de salmoura a 3%, e aquecida a 50°C. A mistura reacional foi tratada com 0,70 mL (3,5 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 94,0% MSP, 5,34% DSP e 0,44% probucol, e que a camada aquosa continha 26,8% MSP e 72,9% DSP.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi tratada com 20,9 g de salmoura a 3%, 10,1 g de acetona e 0,35 mL (0,35 mmol, 3,85 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 20 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 96,5% MSP, 2,87% DSP e 0,39% probucol, e que a camada aquosa continha 9,8% MSP e 90,2% DSP.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi tratada com 22,1 g de salmoura a 3%, 10,0 g de acetona e 0,35 mL (0,35 mmol, 4,2 mmol totais) de NaOH 1 N. Após agitação por 20 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,2% MSP,

1,18% DSP e 0,43% probucol, e que a camada aquosa continha 11,8% MSP e 87,9% DSP.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi tratada com 20,0 g de salmoura a 3% e 10,0 g de acetona. A mistura foi agitada por 20 min, a 50°C, deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,5% MSP, 0,81% DSP e 0,46% probucol, e que a camada aquosa continha 62,5% MSP e 37,0% DSP.

A mistura reacional foi tratada com 0,15 mL (0,15 mmol, 4,35 mmol totais) de NaOH 1 N, agitada por 15 min, a 50°C, deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,8% MSP, 0,50% DSP e 0,47% probucol, e que a camada aquosa continha 19,9% MSP e 79,4% DSP.

As camadas foram separadas. A solução orgânica foi tratada com 23,3 g de água, 2,9 mL (11,5 mmol) de HCl 4 N e agitada por 30 min, a 50°C. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 22 g de água e concentrada sob pressão reduzida, a 80°C. O resíduo foi diluído com heptanos para produzir uma solução de MSP a 12%, em peso, e agitada a temperatura ambiente por 18 horas. A lama foi resfriada usando um banho de gelo, e agitada por 3 horas adicionais. O precipitado foi coletado por coletado por filtração a vácuo, e lavado com heptanos frios. Análise via HPLC do precipitado indicou que a presença de 99,2% MSP, 0,55% DSP e 0,08% probucol.

EXEMPLO 78

Ex-78: 28,5 g da solução orgânica obtida em **Ex-76A** foram concentrados sob pressão reduzida, a 80°C. O óleo

transparente e amarelo foi colocado em 50 g de acetona, concentrado sob pressão reduzida, a 80°C, e repetido. Análise por CG indicou não haver THF residual presente.

O resíduo foi diluído com heptanos para produzir uma solução de MSP a 11%, em peso (10,6 mmol). A solução de heptanos foi tratada com 15,2 g de acetona, 21,2 g de água e aquecida a 50°C. A mistura reacional foi tratada com 0,75 mL (3,7 mmol) de NaOH 5 N. Após agitação por 15 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 94,2% MSP, 5,08% DSP e 0,43% probucol, e que a camada aquosa continha 16,8% MSP e 82,9% DSP.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi tratada com 20,6 g de água, 10,1 g de acetona e 1,0 mL (1,00 mmol, 4,8 mmol totais) de NaOH 1 N. A mistura foi agitada por 20 min, a 50°C, deixada sedimentar e as camadas foram analisadas. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,9% MSP, 0,41% DSP e 0,46% probucol, e que a camada aquosa continha 24,3% MSP e 75,1% DSP.

As camadas foram separadas e a solução orgânica foi tratada com 20,2 g de água, 10,0 g de acetona, 16,0 g de salmoura a 0,5% e 0,50 mL (0,50 mmol, 5,3 mmol totais) de NaOH 1 N. A mistura foi agitada por 20 min, a 50°C, deixada sedimentar e as camadas foram separadas. A solução orgânica foi aquecida a 50°C e tratada com 20,3 g de água, 10,0 g de acetona e 2,0 mL (8 mmol) de HCl 4 N. Após agitação por 30 min, a 50°C, a mistura foi deixada sedimentar e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 20,6 g de água e

oncentrada sob pressão reduzida, a 80°C. O resíduo foi diluído com heptanos para produzir uma solução de MSP a 12%, em peso, (106 mmol) e 1/4 do solvente foi estilado sob pressão reduzida, a 90°C. A mistura foi diluída com heptanos novos para produzir uma solução de MSP a 12%, em peso. Análise por CG não indicou qualquer acetona residual. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas e, resfriada usando um banho de gelo e agitada por 3 horas adicionais. O precipitado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com heptanos frios. Análise, via HPLC, do precipitado indicou que a presença de 99,84% MSP e 0,04% DSP.

Exemplo 79

Ex-79A: Um balão de ensaio de 1 L, com fundo redondo e duas bocas, equipado com um funil de adição, um sensor de temperatura e um borbulhador de N_2, foi carregado com 80,0 g (155 mmol) de probucol e 160 mL de THF anidro. A essa solução foram adicionados 157 mL (313 mmol, 2,0 eq) de cloreto de benzil-magnésio em THF 2,0 M, a uma taxa que a temperatura foi mantida entre 40-51°C. Após a adição ser completada, a temperatura da mistura foi ajustada para 41°C e uma solução de 17,1 g (171 mmol, 1,1 eq) de anidrido succínico em 181 g de THF anidro foi adicionada, durante 30 min. Durante a adição a temperatura foi mantida a 40-45°C. Após a adição ter sido completada, a mistura reacional foi agitada durante 30 min. A análise por HPLC, indicou a presença de 58,1% MSP, 12,2% MSP e 27,1% probucol.

A reação foi terminada através da lenta adição de 98,2 g (370 mmol) de HCl 4 N e 148,2 g de água a 40-50°C. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada àté

20°C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 160 g de água. A camada orgânica foi lavada, por uma segunda vez, com 160 g de água. Análise via HPLC da fase orgânica (395,33 g) indicou 58,0% MSP, 12,2% DSP e 27,3% probucol.

Ex-79B: 99,14 g da solução orgânica obtida em **Ex-79A**, foram carregados em um frasco de 250 mL e fundo redondo, e então tratados com 49,0 g de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 6% e 2,45 g de NaCl. Após agitação por 15 min, análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,4% MSP, 11,2% DSP e 27,7% probucol, e que a camada aquosa continha 26,0% MSP, 65,4% DSP e 1,8% probucol. O pH da camada aquosa era 7,49.

As camadas foram separadas. A fase orgânica foi tratada com mais 49,0 g de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 6% e 2,45 g de NaCl. Após agitação por 15 min, análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 58,5% MSP, 11,1% DSP e 27,8% probucol, e que a camada aquosa continha 15,6% MSP e 81,7% DSP. O pH da camada aquosa era 7,81.

O solvente da camada orgânica foi mudado para heptanos, a 70°C e, então, resfriada a 0°C e filtrada. Análise via HPLC indicou que a torta continha 80,6% MSP e 16,2% DSP, e que o filtrado continha 18,3% MSP, 0,08% DSP e 81,2% probucol.

EXEMPLO 80

Ex-80: 1 g da torta de MSP/DSP (contendo heptanos e água), obtida em **Ex-70B**, 7 mL de heptanos e 3 mL de THF foram carregados em um frasco de 20 mL e aquecidos a 50°C. A mistura resfriada à 25°C e filtrada. Análise via HPLC

indicou que a torta continha 16,5% MSP, 83,3% DSP e 0,2% probucol, e que o filtrado continha 97,0% MSP, 1,4% DSP e 0,79% probucol.

Exemplo 81

Ex-81: 1 g da torta de MSP/DSP (contendo heptanos e água), obtida em **Ex-70B**, 8 mL de heptanos e 2 mL de THF foram carregados em um frasco de 20 mL e aquecidos a 50°C. A mistura resfriada à 25°C e filtrada. Análise via HPLC indicou que a torta continha 20,6% MSP e 79,4 DSP, e que o filtrado continha 97,1% MSP, 1,0% DSP e 1,1% probucol.

EXEMPLO 82

Ex-82A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 45 g de hexanos, 45 g de acetato de etila e 18 de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,5% MSP, 1,1% DSP e 1,4% probucol.

Ex-82B: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de água, 1,5 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,18% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 54% MSP e 46% DSP.

EXEMPLO 83

Ex-83: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de água, 3 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP,

0,15% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 70% MSP, 29% DSP e 1,0% probucol.

EXEMPLO 84

Ex-84: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de água, 4,5 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,14% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 64% MSP, 35% DSP e 0,8% probucol.

EXEMPLO 85

Ex-85: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de água, 6 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,19% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 70% MSP e 30% DSP.

EXEMPLO 86

Ex-86: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de salmoura a 1%, 3 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,4% MSP, 0,9% DSP e 1,7% probucol, e que a camada aquosa continha 85% MSP, 14% DSP e 1,3% probucol.

EXEMPLO 87

Ex-87: a 9,15 g da solução de MSP obtidos em **Ex-82A**, foram adicionados 3,5 mL de salmoura a 0,5%, 3 mL de acetona e 45 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à

temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,8% MSP, 0,73% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 66,9% MSP, 31,7% DSP e 1,3% probucol.

EXEMPLO 88

Ex-88A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 22,5 g de heptanos, 67,5 g de acetato de etila e 20 de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,4% MSP, 1,14% DSP e 1,5% probucol.

Ex-82B: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-88A**, foram adicionados 4 mL de água e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,18% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 60,2% MSP, 39% DSP e 0,9% probucol.

EXEMPLO 89

Ex-89: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-88A**, foram adicionados 4 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,6% MSP, 0,85% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 86% MSP, 12% DSP e 1,5% probucol.

EXEMPLO 90

Ex-90: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-88A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente,

as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,5% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 74,2% MSP, 24,6% DSP e 1,3% probucol.

EXEMPLO 91

Ex-91A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 45 g de heptanos, 45 g de acetato de etila e 20 de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,6% MSP, 1,12% DSP e 1,3% probucol.

Ex-91B: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-91A**, foram adicionados 4,0 mL de água e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,18% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 85% MSP, 13,5% DSP e 1,34% probucol.

EXEMPLO 92

Ex-92: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-91A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,7% MSP, 0,69% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 90,1% MSP, 7,7% DSP e 1,5% probucol.

EXEMPLO 93

Ex-93: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-91A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente,

as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,37% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 75,2% MSP, 23,7% DSP e 1,1% probucol.

EXEMPLO 94

Ex-94A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 67,5 g de heptanos, 22,5 g de acetato de etila e 20 de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,6% MSP, 0,96% DSP e 1,5% probucol.

Ex-94B: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-88A**, foram adicionados 4,0 mL de água e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,13% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 68% MSP, 31% DSP e 1,4% probucol.

EXEMPLO 95

Ex-95: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-94A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,8% MSP, 0,64% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 89,7% MSP, 8,9% DSP e 1,4% probucol.

EXEMPLO 96

Ex-96: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-94A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente,

as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,2% MSP, 0,32% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 86% MSP, 13% DSP e 1,3% probucol.

EXEMPLO 97

Ex-97A a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-94A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5%, 2 mL de acetona e 50 µL de NaOh 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,55% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 68% MSP, 31% DSP e 1,4% probucol.

Ex-97B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-97A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,57% DSP e 1,5% probucol.

EXEMPLO 98

Ex-98A: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-94A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de LiOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,52% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 92% MSP, 6,5% DSP e 1,4% probucol.

Ex-98B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-98A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,57% DSP e 1,5% probucol.

EXEMPLO 99

Ex-99A: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-94A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de KOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,5% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 85,6% MSP, 13% DSP e 1,3% probucol.

Ex-99B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-99A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,9% MSP, 0,51% DSP e 1,6% probucol.

EXEMPLO 100

Ex-100A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 90 g de heptanos e 36 g de acetona. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,5% MSP, 0,9% DSP e 1,7% probucol.

Ex-100B: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-100A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,3% DSP e 1,3% probucol, e que a camada aquosa continha 92% MSP, 6,5% DSP e 1,5% probucol.

Ex-100C: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-100B** foi aquecida a 50°C por 5 min, e depois mantida a 50°C para que as camadas se

separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,17% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 31% MSP e 69% DSP.

EXEMPLO 101

Ex-101A: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-100A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de LiOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,3% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 86,9% MSP, 11,7% DSP e 1,4% probucol.

Ex-101B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-101A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,19% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 66,7% MSP, 32,3% DSP e 0,96% probucol.

EXEMPLO 102

Ex-102A: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-100A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de KOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,2% MSP, 0,3% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 86% MSP, 13% DSP e 1,3% probucol.

Ex-102B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-102A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica

continha 98,3% MSP, 0,15% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 57,7% MSP e 42,3% DSP.

EXEMPLO 103

Ex-103A: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-100A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,5% MSP, 0,12% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 77,9% MSP, 21% DSP e 1,0% probucol.

Ex-103B: sem que as camadas fossem separadas, a mistura bifásica obtida em **Ex-103A**, foi aquecida a 50°C por 5 min e depois mantida a 50°C para que as camadas se separassem. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,07% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 53,5% MSP e 46,5% DSP.

EXEMPLO 104

Ex-104A: Um frasco de fundo redondo e 250 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 10 g de MSP, 100 mg de DSP, 100 mg de probucol, 90 g de heptanos e 20 de álcool etílico. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,3% MSP, 1,1% DSP e 1,6% probucol.

Ex-104B: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,8% MSP, 0,61% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 92,4% MSP, 6% DSP e 1,4% probucol.

EXEMPLO 105

Ex-105: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13% e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,37% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 50% MSP e 50% DSP.

EXEMPLO 106

Ex-106: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de água e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, à temperatura ambiente, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,3% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 73% MSP e 27% DSP.

EXEMPLO 107

Ex-107: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,5%, 2 mL de álcool etílico e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, a 50°C, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 0,87% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 90% MSP e 10% DSP.

EXEMPLO 108

Ex-108: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de salmoura a 0,13%, 2 mL de álcool etílico e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, a 50°C, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,6% MSP, 0,83% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha

90,7% MSP e 9,3% DSP.

EXEMPLO 109

Ex-109: a 12 g da solução de MSP obtidos em **Ex-104A**, foram adicionados 4,0 mL de água, 2 mL de álcool etílico e 50 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 1 min, a 50°C, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 0,83% DSP e 1,6% probucol, e que a camada aquosa continha 92,9% MSP e 7,1% DSP.

EXEMPLO 110

Ex-110: Um frasco de fundo redondo e 200 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos e 10 g de álcool etílico. A mistura foi, então, aquecida a 50°C. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,3% MSP, 1,2% DSP e 1,5% probucol. Água (20 mL) e 275 µL de NaOH 1 N foram adicionados. Após agitação por 5 min, a 50°C, as camadas foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,13% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 46,6% MSP e 53,4% DSP.

EXEMPLO 111

Ex-111: Um frasco de fundo redondo e 200 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos e 10 g de álcool etílico. A mistura foi, então, aquecida a 50°C. Análise via HPLC da solução resultante indicou 97,4% MSP, 1,2% DSP e 1,4% probucol. Salmoura a 0,13% (20 mL) e 275 µL de NaOH 1 N foram adicionados. Após agitação por 5 min, a 50°C, as camadas

foram deixadas sedimentar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,25% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 39,2% MSP e 60,8% DSP. Após 1 hora a 50°c, a mistura bifásica foi aquecida a 70°C e mantida. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,4% MSP, 0,19% DSP e 1,4% probucol, e que a camada aquosa continha 41,7% MSP e 58,3% DSP.

EXEMPLO 112

Ex-112: Um frasco de fundo redondo e 200 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos, 7,65 g de THF e 20 mL de água. Após ser aquecida a 65°C, a mistura foi tratada com 275 µL de NaOH 1 N e 100 mg NaCl. Após agitação por 15 min, a 65°C, as camadas foram deixadas separar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,1% MSP, 0,43% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 59,8% MSP e 40,2% DSP.

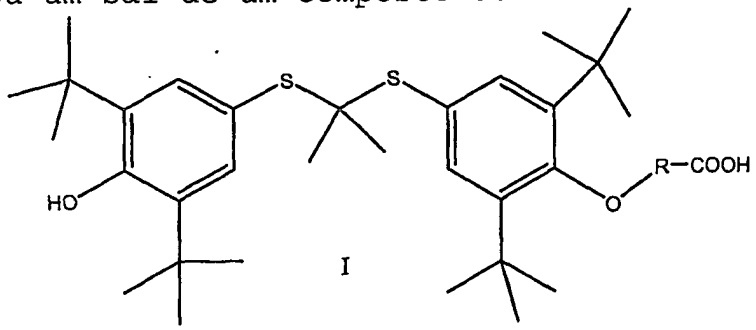
EXEMPLO 113

Ex-113: Um frasco de fundo redondo e 200 mL, equipado com uma barra agitadora e um borbulhador de N_2 foi carregado com 5 g de MSP, 50 mg de DSP, 50 mg de probucol, 45 g de heptanos, 9,5 g de acetato de etila e 20 mL de água. Após ser aquecida a 70°C, a mistura foi tratada com 275 µL de NaOH 1 N. Após agitação por 15 min, a 70°C, as camadas foram deixadas separar. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 98,3% MSP, 0,21% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 5,65% MSP e 94,2% DSP. Sem que as camadas fossem separadas, 100 mg de NaCl foram adicionados à mistura e envelhecida por 15 min, a

70°C. Análise via HPLC indicou que a camada orgânica continha 97,5% MSP, 0,9% DSP e 1,5% probucol, e que a camada aquosa continha 49,6% MSP e 50,4% DSP.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



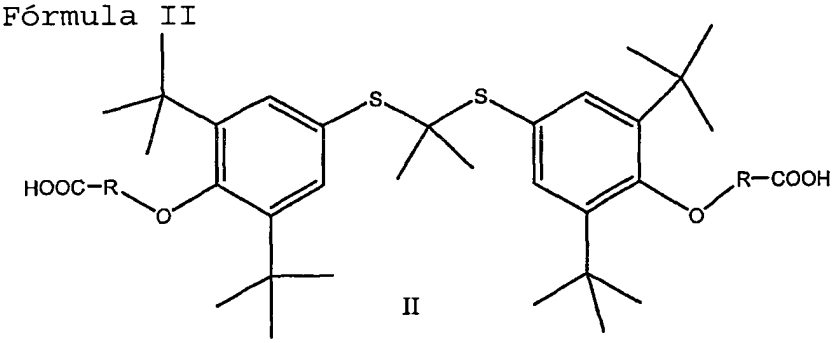
I

onde R é um elemento de ligação, fornecido a partir de uma mistura, a mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II



II

onde R é um elemento de ligação;

uma fase orgânica; e

uma fase aquosa;

o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção da fase aquosa, da mistura, consistindo em:

composto de Formula II e/ou sal de um composto de Formula II,

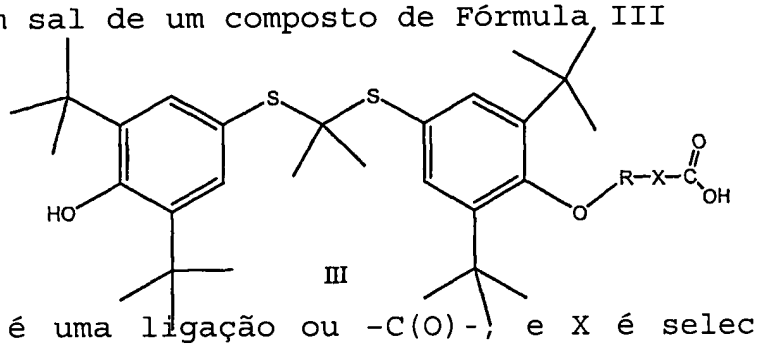
dessa forma o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

o isolamento do composto de Formula I e/ou sal de um

composto de Fórmula I da fase orgânica.

2. Processo para a separação de um composto de Fórmula III e/ou um sal de um composto de Fórmula III



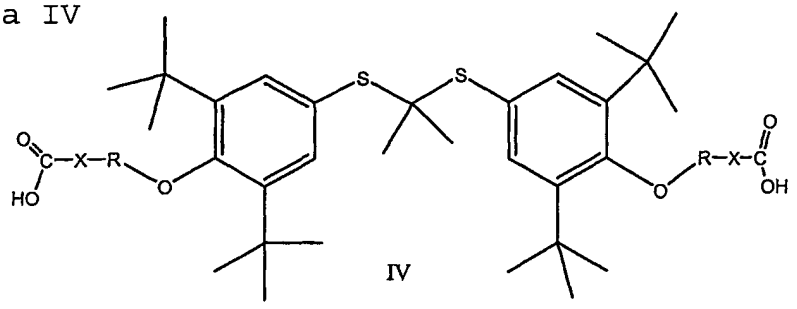
III

na qual R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos, de uma mistura é fornecido, a mistura consistindo em:

composto de Formula III;

sal de um composto de Formula III;

um composto de Fórmula IV e/ou um sal de um composto de Fórmula IV



IV

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos;

uma fase orgânica; e

uma fase aquosa;

o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção da fase aquosa, da mistura, consistindo em:

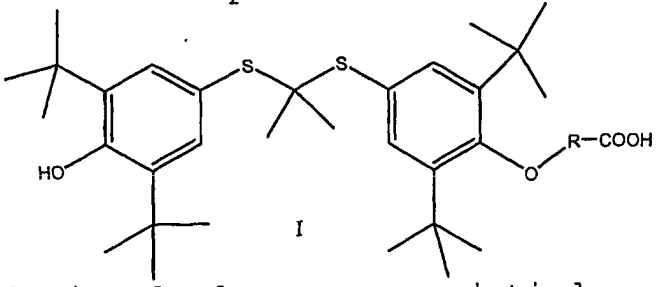
composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV,

dessa forma o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III;

isolamento do composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III da fase orgânica.

3. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I



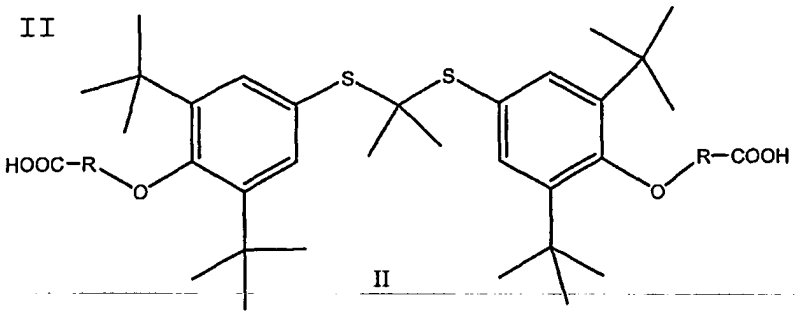
I

onde R é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)(CH_2)_2-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ e $-(CH_2)_3-$, fornecido a partir de uma mistura, a mistura compreendendo:

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II



II

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_2-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ e $-(CH_2)_3-$;

uma fase orgânica, e

uma fase aquosa;

o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção da fase aquosa, da mistura, consistindo em:

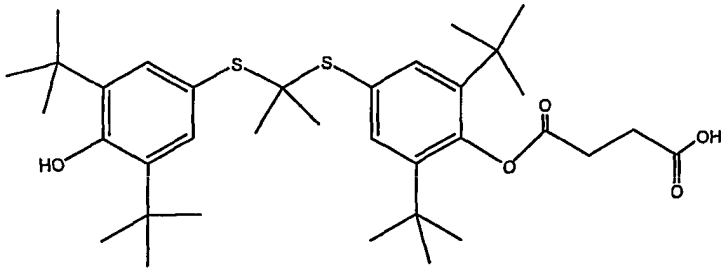
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Formula II,

desta forma o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I de fase orgânica.

4. Processo para a separação de mono-succinato de probucol e/ou um sal de mono-succinato de probucol



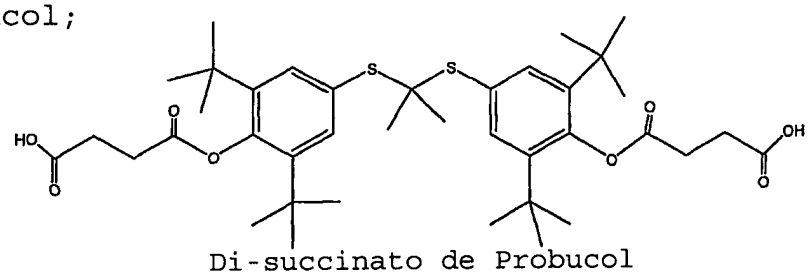
Mono-succinato de Probucol

Fornecido a partir de uma mistura, a mistura compreendendo:

mono-succinato de probucol;

sal de mono-succinato de probucol;

di-succinato de probucol e/ou um sal de di-succinato de probucol;



Di-succinato de Probucol

uma fase orgânica; e

uma fase aquosa;

o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção da fase aquosa, da mistura, consistindo em:

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol,

desta forma o remanescente na fase orgânica consiste em:

mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol;

isolamento do mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol da fase orgânica.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicaões 1, 2, 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que a fase orgânica compreende pelo menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada, ou cíclica, que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano e éter de petróleo.

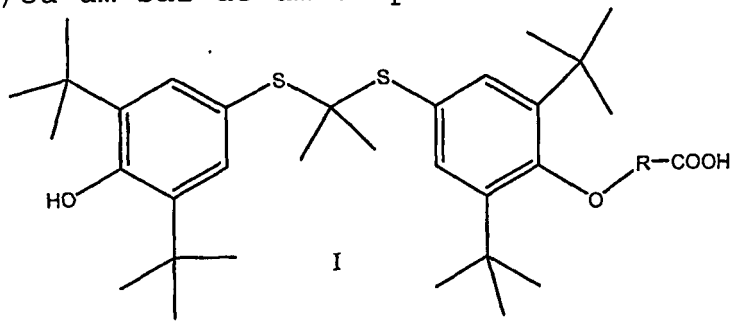
8. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em um éter, um éster, um álcool, uma amida, uma nitrila ou uma cetona.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico

é selecionado do grupo consistindo em tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona e 2-butanona.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é hexano, heptano ou tolueno, e segundo solvente orgânico é acetona ou 2-butanona.

11. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I,

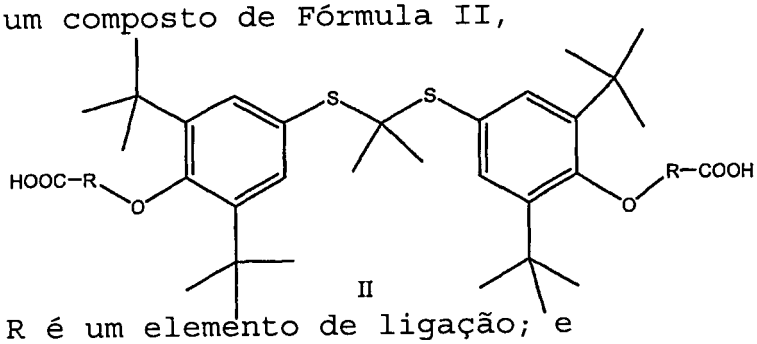


I

onde R é um elemento de ligação, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, a segunda mistura compreendendo:

composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, a terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

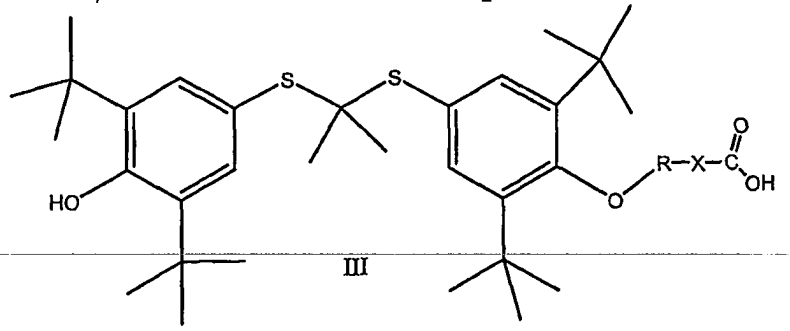
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I de fase orgânica.

12. Processo para a separação de um composto de Fórmula III e/ou um sal de um composto de Fórmula III,



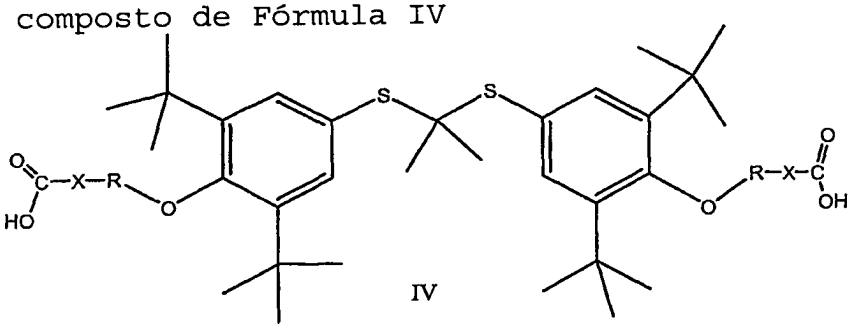
III

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo

consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Formula III;

um composto de Fórmula IV



IV

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura, de forma a conseguir uma segunda mistura, a segunda mistura consistindo em:

composto de Fórmula III; e

composto de Fórmula IV;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente

adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, a terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula III;

sal de um composto de Fórmula III; e

composto de Fórmula IV e/ou um sal de um composto de Fórmula IV;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

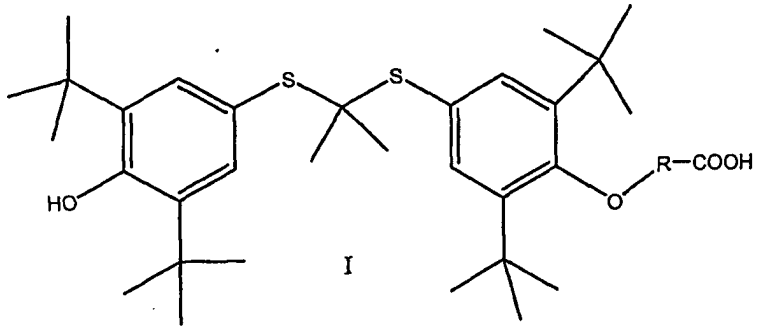
composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III;

isolamento do composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III de fase orgânica.

13. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

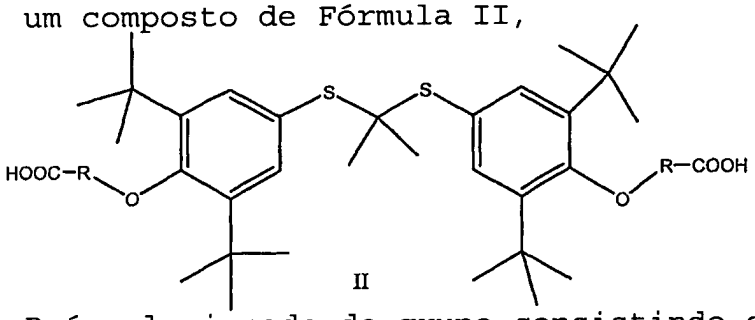


I

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$,; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, a segunda mistura consistindo em:

composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de

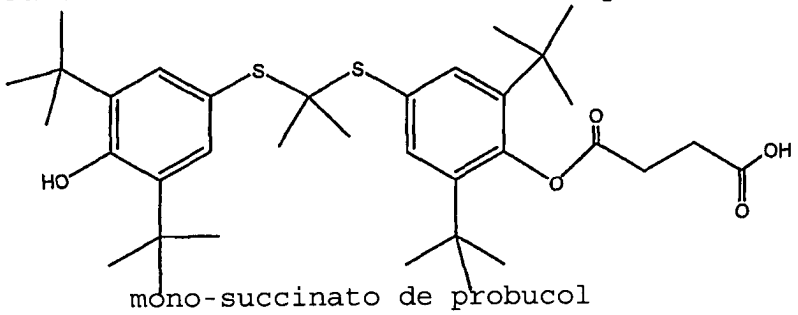
Fórmula II,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula II de fase orgânica.

14. Processo para a separação de mono-succinato de probucol e/ou um sal de mono-succinato de probucol

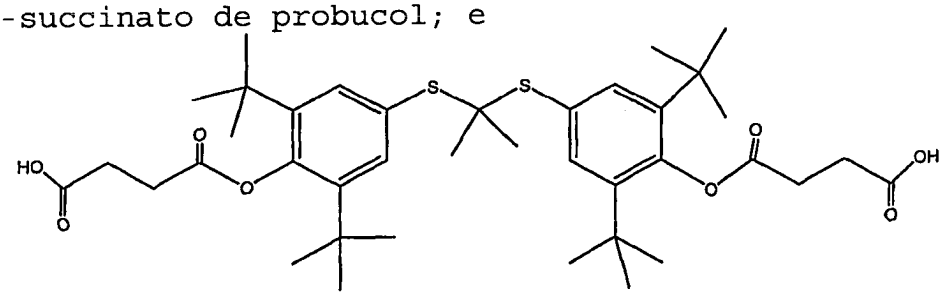


mono-succinato de probucol

de uma primeira mistura, a primeira mistura consistindo em:

mono-succinato de probucol;

di-succinato de probucol; e



di-succinato de probucol

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura, de forma a conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

mono-succinato de probucol; e

di-succinato de probucol;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente

adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

mono-succinato de probucol;

sal de mono-succinato de probucol; e

di-succinato de probucol e/ou um sal de di-succinato de probucol;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol;

isolamento do mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol da fase orgânica.

15. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que a fase orgânica consiste de pelo menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em benzeno, tolueno,

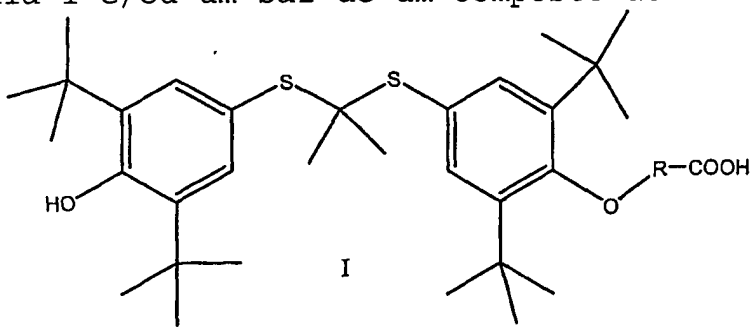
xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano e éter de petróleo.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em um éter, um éster, um álcool, uma amida, uma nitrila ou uma cetona.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona e 2-butanona.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente é hexano, heptano ou tolueno, e o segundo solvente é acetona ou 2-butanona.

21. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I,

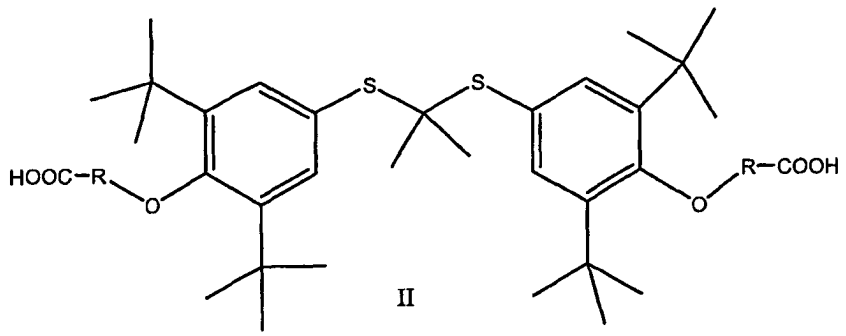


I

onde R é um elemento de ligação, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol de primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I; e

sal de um composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

um composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

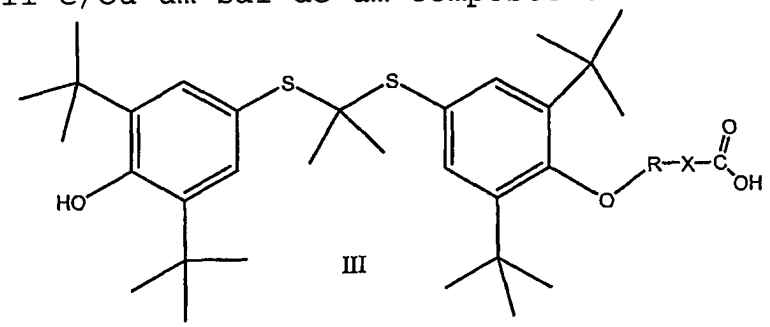
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I de fase orgânica.

22. Processo para a separação de um composto de Fórmula III e/ou um sal de um composto de Fórmula III

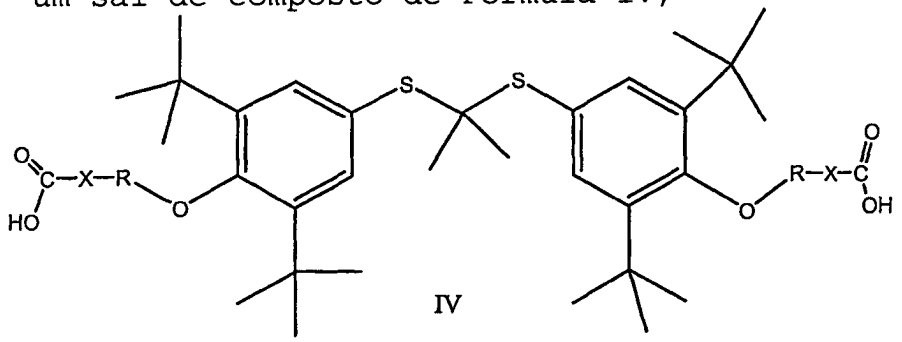


III

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos, de uma mistura é fornecido, mistura consistindo em:

sal de um composto de Formula III;

um sal de composto de Formula IV;



IV

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

ou 10 átomos de carbono; arila; heteroarila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol de primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, a segunda mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula III; e

sal de um composto de Fórmula IV;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula III;

sal de um composto de Fórmula III; e

um composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV;

removendo de terceira mistura parcialmente neutralizada, fase aquosa, consistindo em:

composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV,

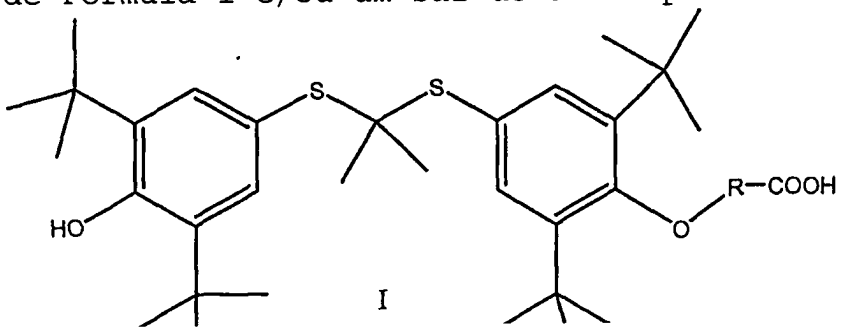
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um

composto de Fórmula I de fase orgânica.

23. Processo para processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I,

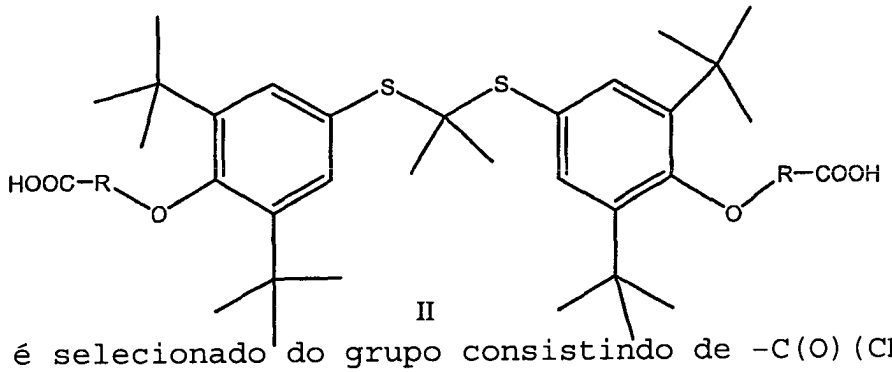


I

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I; e

sal de um composto de Fórmula II;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

um composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

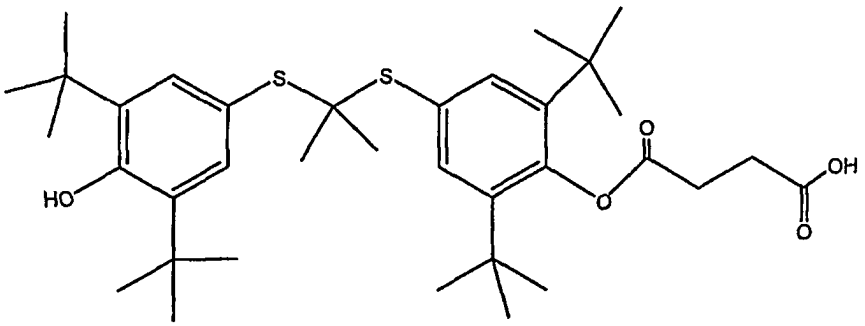
composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I da fase orgânica.

24. Processo para a separação de mono-succinato de probucol e/ou um sal de mono-succinato de probucol

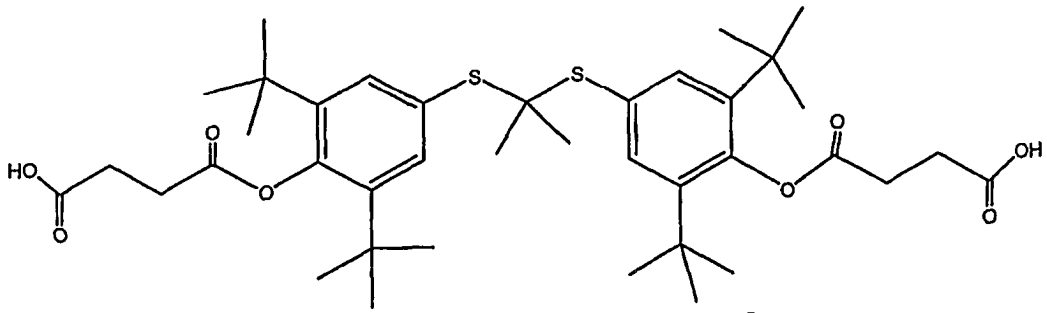


Mono-succinato de Probucol

de uma primeira mistura, a primeira mistura consistindo em:

sal de mono-succinato de probucol;

um sal de di-succinato de probucol; e



Di-succinato de Probucol

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

remoção de probucol da primeira mistura de forma a conseguir uma segunda mistura, segunda mistura consistindo em:

sal de mono-succinato de probucol; e

sal de di-succinato de probucol;

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma terceira mistura parcialmente neutralizada, terceira mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

mono-succinato de probucol;

sal de mono-succinato de probucol; e

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol;

remoção da fase aquosa, da terceira mistura parcialmente neutralizada, consistindo em::

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol;

isolamento do mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol de fase orgânica.

25. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21, 22, 23 ou 24, **caracterizado** pelo fato de que a fase orgânica consiste de pelo menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano e éter de petróleo.

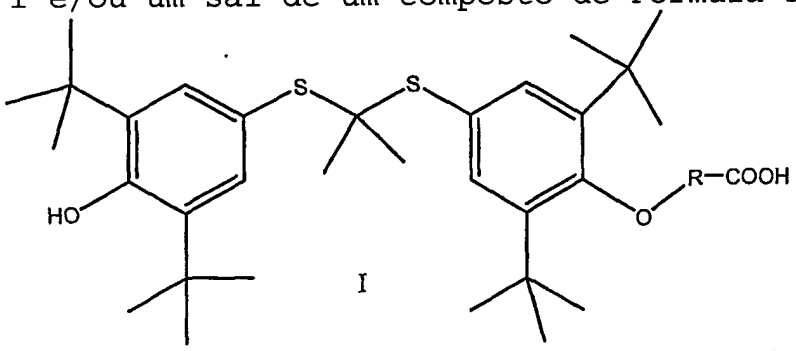
28. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em um éter, um ester, um álcool, uma amida, uma nitrila ou uma cetona.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona e 2-butanona.

30. Processo, de acordo com a reivindicação 25,

caracterizado pelo fato de que primeiro solvente orgânico é hexano, heptano ou tolueno, e segundo solvente orgânico é acetona ou 2-butanona.

31. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I,

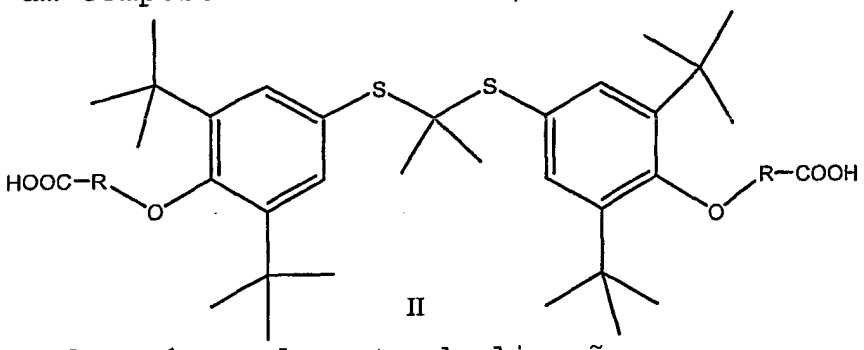


I

onde R é um elemento de ligação, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial de primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

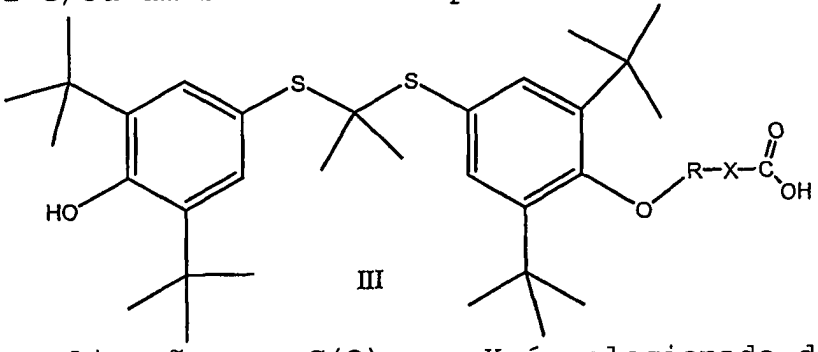
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I; e

probucol;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

32. Processo para a separação de um composto de Fórmula III e/ou um sal de um composto de Fórmula III

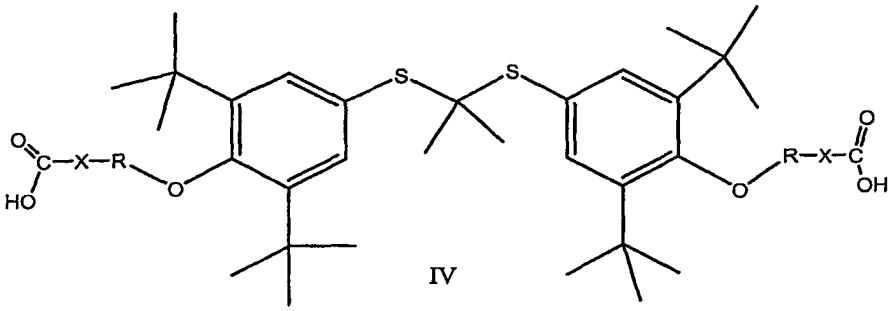


III

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos, de uma primeira mistura é fornecido, primeira mistura consistindo em:

composto de Formula III;

um composto de Formula IV;



IV

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial de primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula III;

sal de um composto de Fórmula III; e

composto de Fórmula IV e/ou um sal de um composto de Fórmula IV; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente

neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV,

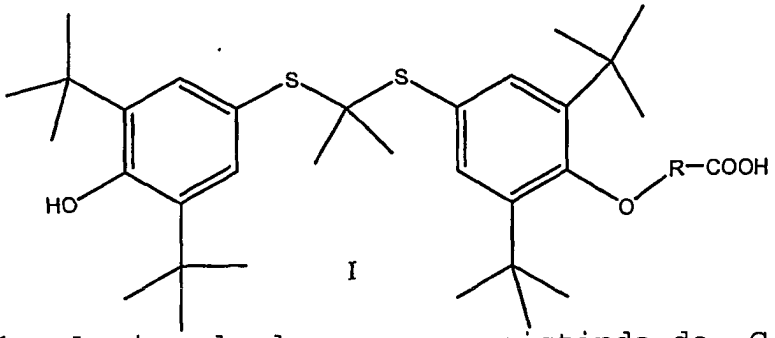
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III; e

probucol;

isolamento do composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III.

33. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

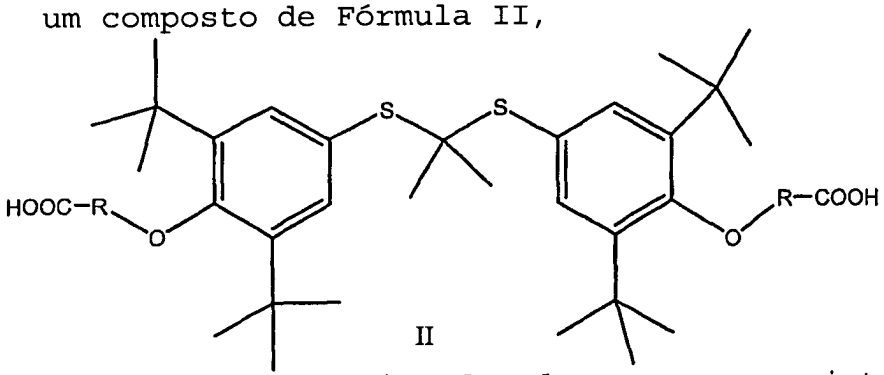


I

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

composto de Fórmula I;

um composto de Fórmula II,



II

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial da segunda mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

composto de Fórmula II e/ou um sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

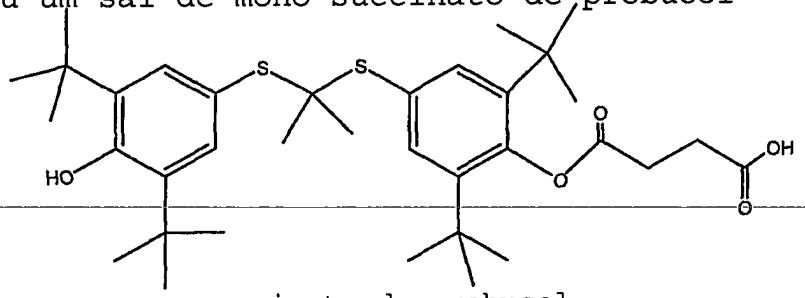
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um compsto de Fórmula I; e

probucol;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

34. Processo para a separação de mono-succinato de probucol e/ou um sal de mono-succinato de probucol

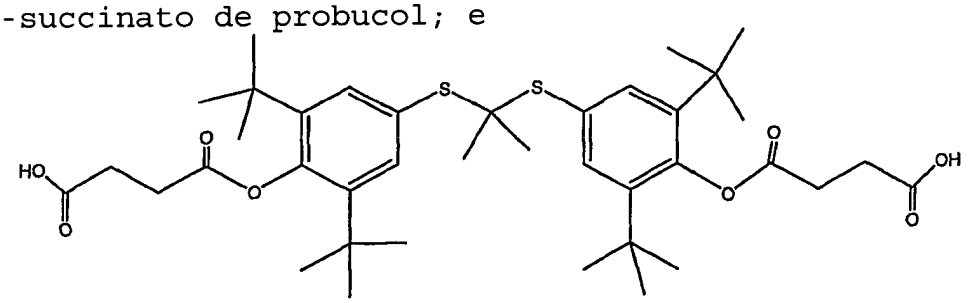


mono-succinato de probucol

de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

mono-succinato de probucol;

di-succinato de probucol; e



di-succinato de probucol

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial da primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

mono-succinato de probucol;

sal de mono-succinato de probucol; e

di-succinato de probucol e/ou um sal de di-succinato de probucol; e

probucol;

remoção da fase aquosa ,da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol; e

probucol;

isolamento do mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol.

35. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31, 32, 33 ou 34, **caracterizado** pelo fato de que a fase orgânica consiste de pelo menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado.

37. Processo, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano e éter de petróleo.

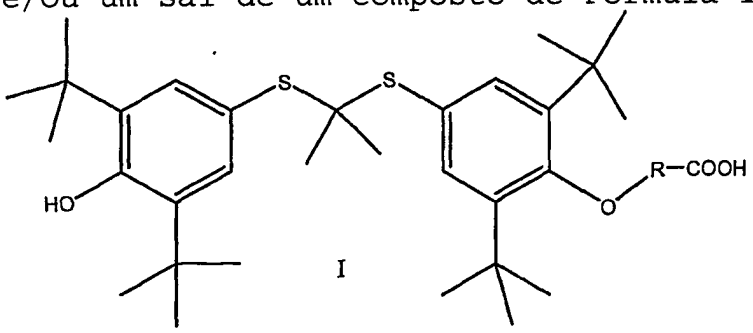
38. Processo, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em um éter, um ester, um álcool, uma amida, uma nitrila ou uma cetona.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona e 2-butanona.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 35,

caracterizado pelo fato de que primeiro solvente orgânico é hexano, heptano ou tolueno, e segundo solvente orgânico é acetona ou 2-butanona.

41. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I,

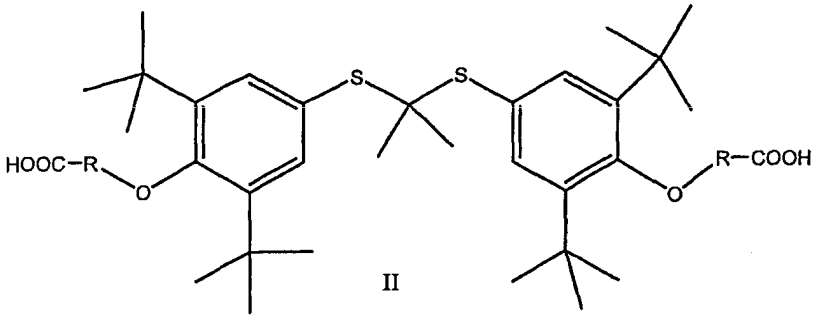


I

onde R é um elemento de ligação, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é um elemento de ligação; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial de primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

um composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

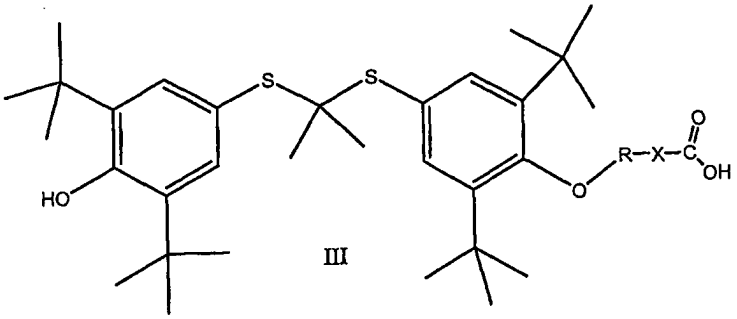
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I; e

probucol;

o isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

42. Processo para a separação de um composto de Fórmula III e/ou um sal de um composto de Fórmula III

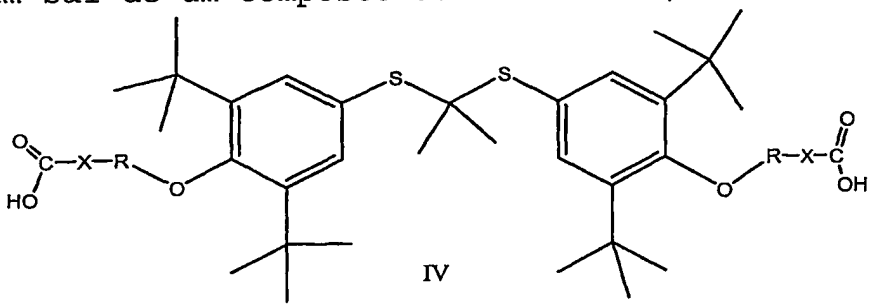


III

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Formula III;

um sal de um composto de Formula IV;



IV

onde R é uma ligação ou -C(O)-, e X é selecionado do grupo consistindo em um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; arila; hetero-arila; heterociclo; alquil-arila; aril-aquila; e alquil-aril-alquila, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial de primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula III;

sal de um composto de Fórmula III; e

um composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula IV e/ou sal de um composto de Fórmula IV,

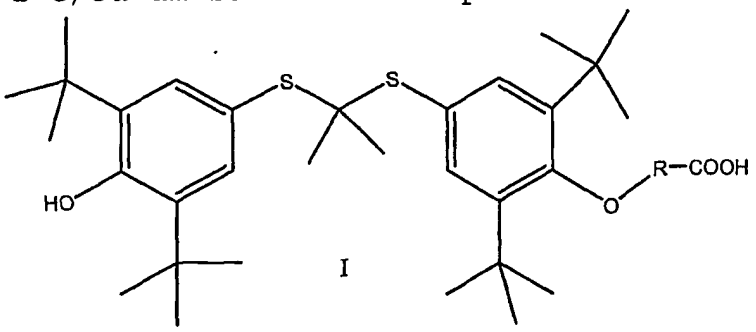
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III; e

probucol;

isolamento do composto de Fórmula III e/ou sal de um composto de Fórmula III.

43. Processo para a separação de um composto de Fórmula I e/ou um sal de um composto de Fórmula I

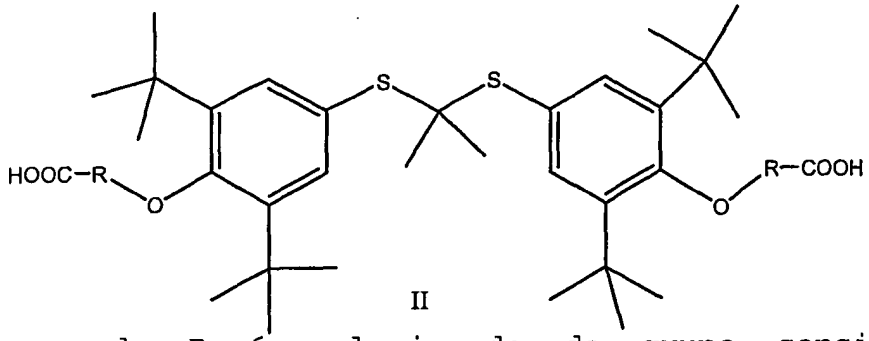


I

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$, de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de um composto de Fórmula I;

um sal de um composto de Fórmula II,



II

onde R é selecionado do grupo consistindo de $-C(O)(CH_2)_{2-}$, $-CH_{2-}$, $-(CH_2)_{2-}$ e $-(CH_2)_{3-}$; e

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial da primeira mistura, opcionalmente

adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada, segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

composto de Fórmula I;

sal de um composto de Fórmula I; e

um composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

composto de Fórmula II e/ou sal de um composto de Fórmula II,

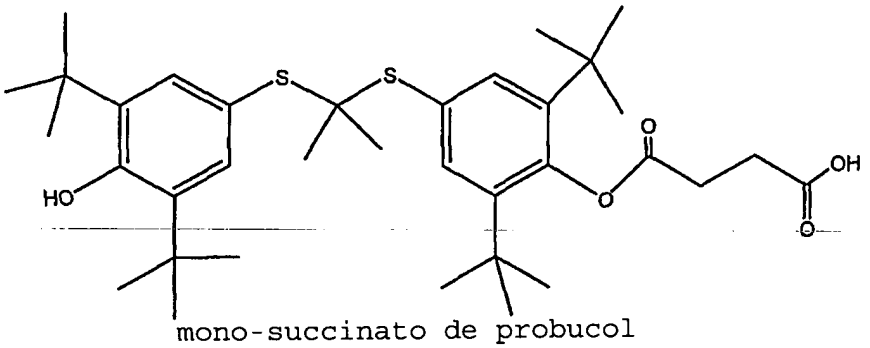
assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I; e

probucol;

isolamento do composto de Fórmula I e/ou sal de um composto de Fórmula I.

44. Processo para a separação de mono-succinato de probucol e/ou um sal de mono-succinato de probucol

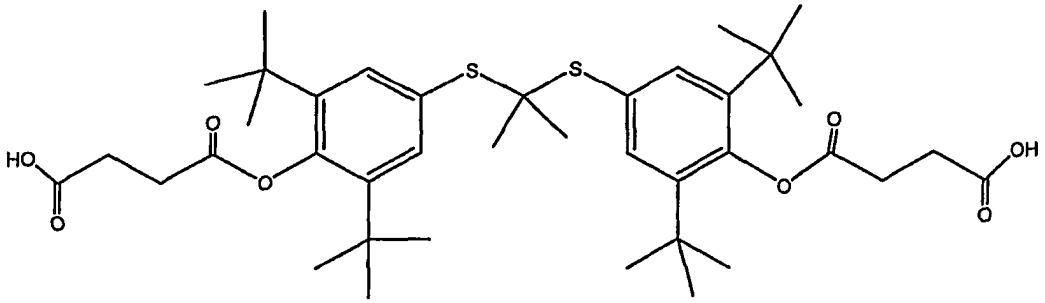


mono-succinato de probucol

de uma primeira mistura, primeira mistura consistindo em:

sal de mono-succinato de probucol;

um sal de di-succinato de probucol; e



di-succinato de probucol

probucol; o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

neutralização parcial da primeira mistura, opcionalmente adicionando ao menos um solvente aquoso, e opcionalmente adicionando ao menos um solvente orgânico,

assim conseguindo uma segunda mistura parcialmente neutralizada segunda mistura parcialmente neutralizada consistindo em:

uma fase aquosa;

uma fase orgânica;

mono-succinato de probucol;

sal de mono-succinato de probucol;

um di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol; e

probucol;

remoção da fase aquosa, da segunda mistura parcialmente neutralizada, consistindo em:

di-succinato de probucol e/ou sal de di-succinato de probucol,

assim o remanescente na fase orgânica consiste em:

mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato

de probucol,

isolamento do mono-succinato de probucol e/ou sal de mono-succinato de probucol.

45. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41, 42, 43 ou 44, **caracterizado** pelo fato de que fase orgânica consiste de pelo menos um primeiro solvente orgânico e um segundo solvente orgânico.

46. Processo, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, que é saturado, insaturado ou parcialmente insaturado.

47. Processo, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que primeiro solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, naftaleno, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, eicosano, ciclohexano e éter de petróleo.

48. Processo, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em um éter, um éster, um álcool, uma amida, uma nitrila ou uma cetona.

49. Processo, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente orgânico é selecionado dentre o grupo consistindo em tetrahidrofurano, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, acetonitrila, dimetilformamida, acetona e 2-butanona.

50. Processo, de acordo com a reivindicação 45,

caracterizado pelo fato de que primeiro solvente orgânico é hexano, heptano ou tolueno, e segundo solvente orgânico é acetona ou 2-butanona.

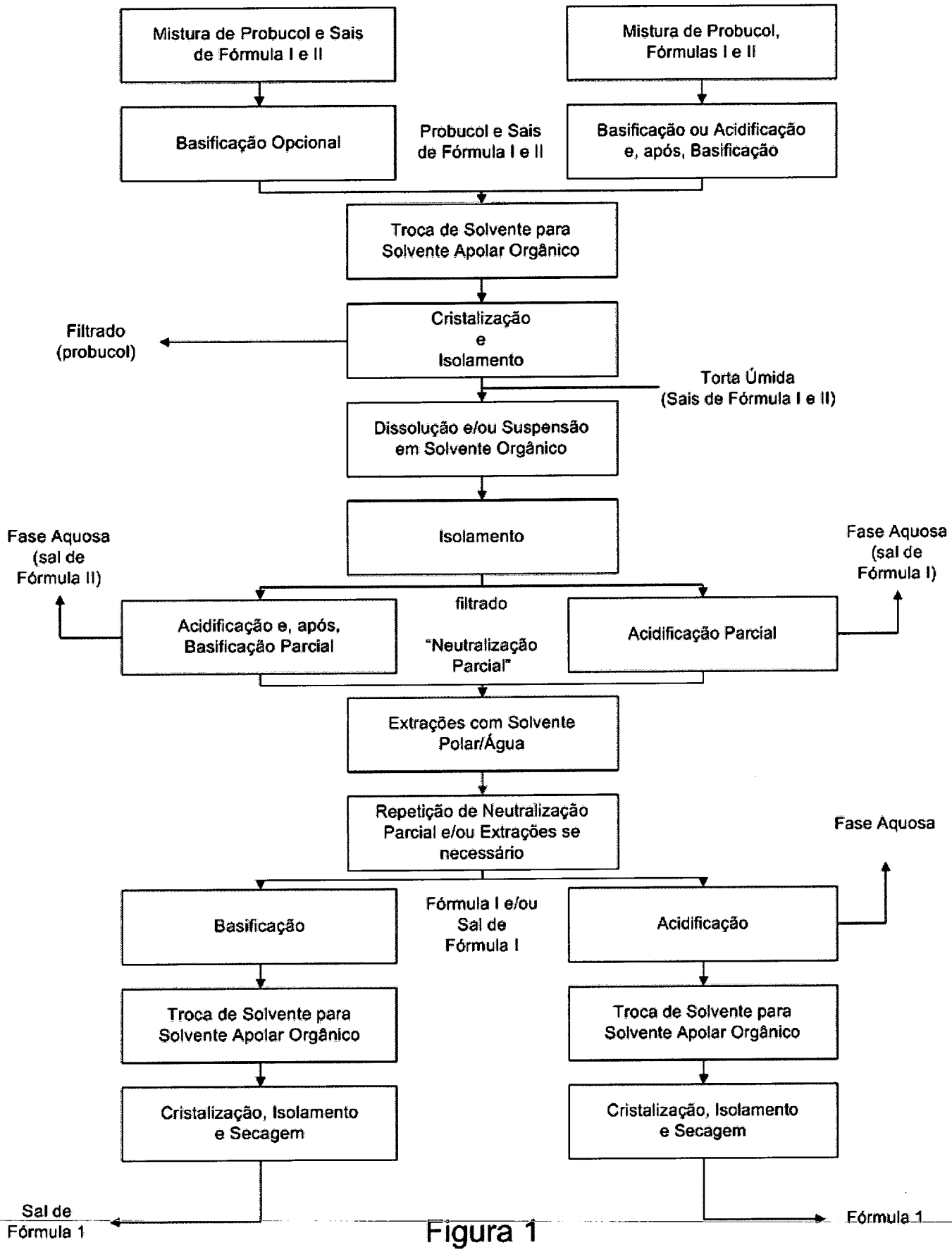

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Basificação Opcional
Probucol e Sais de Fórmula I e II
Basificação ou Acidificação e, após, Basificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Filtrado (probucol)
Cristalização e Isolamento
Torta Úmida (Sais de Fórmula I e II)
Dissolução e/ou Suspensão em Solvente Orgânico
Isolamento
Fase Aquosa (sal de Fórmula II)
Fase Aquosa (sal de Fórmula I)
filtrado
Acidificação e, após, Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Acidificação Parcial
Extrações com Solvente Polar/Água
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
Sal de Fórmula 1
Fórmula 1

Figura 1

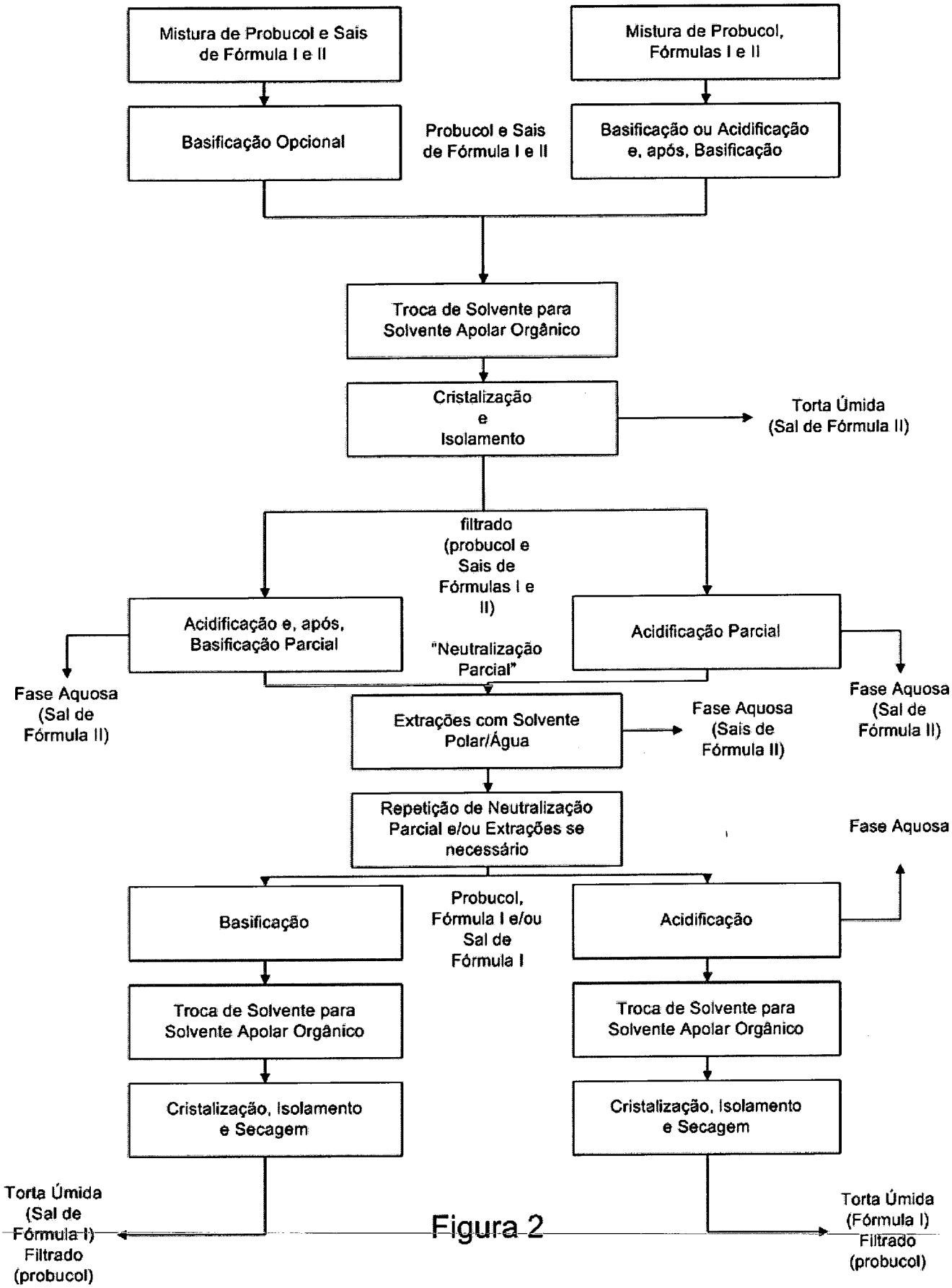

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Basificação Opcional
Probucol e Sais de Fórmula I e II
Basificação ou Acidificação e, após, Basificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização e Isolamento
Torta Úmida (Sal de Fórmula II)
filtrado (probucol e Sais de Fórmulas I e II)
Acidificação e, após, Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Acidificação Parcial
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Extrações com Solvente Polar/Água
Fase Aquosa (Sais de Fórmula II)
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Probucol, Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
Torta Úmida (Sal de Fórmula I) Filtrado (probucol)
Torta Úmida (Fórmula I) Filtrado (probucol)

Figura 2

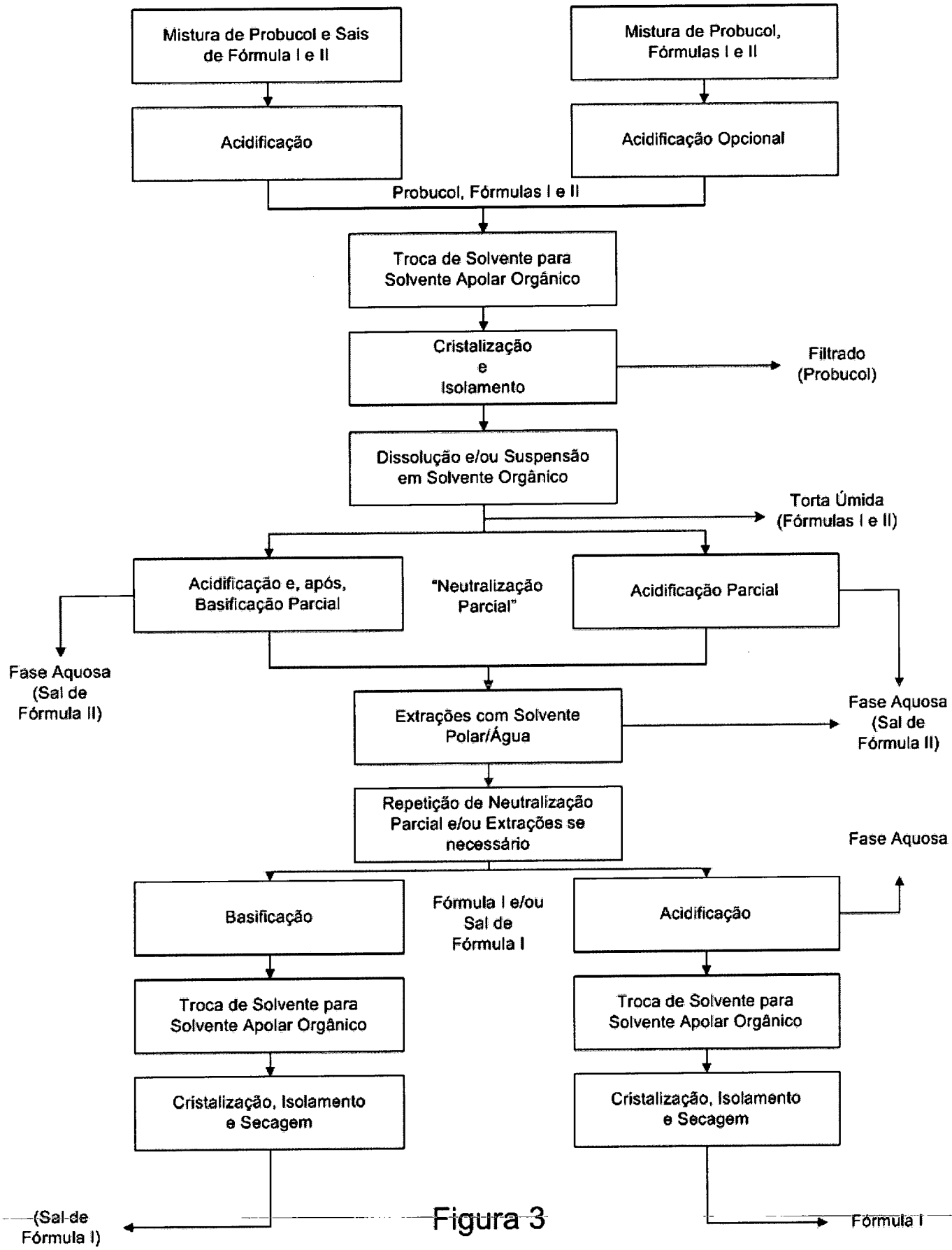

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Acidificação
Acidificação Opcional
Probucol, Fórmulas I e II
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização e Isolamento
Filtrado (Probucol)
Dissolução e/ou Suspensão em Solvente Orgânico
Torta Úmida (Fórmulas I e II)
Acidificação e, após, Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Acidificação Parcial
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Extrações com Solvente Polar/Água
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
(Sal de Fórmula I)
Fórmula I

Figura 3

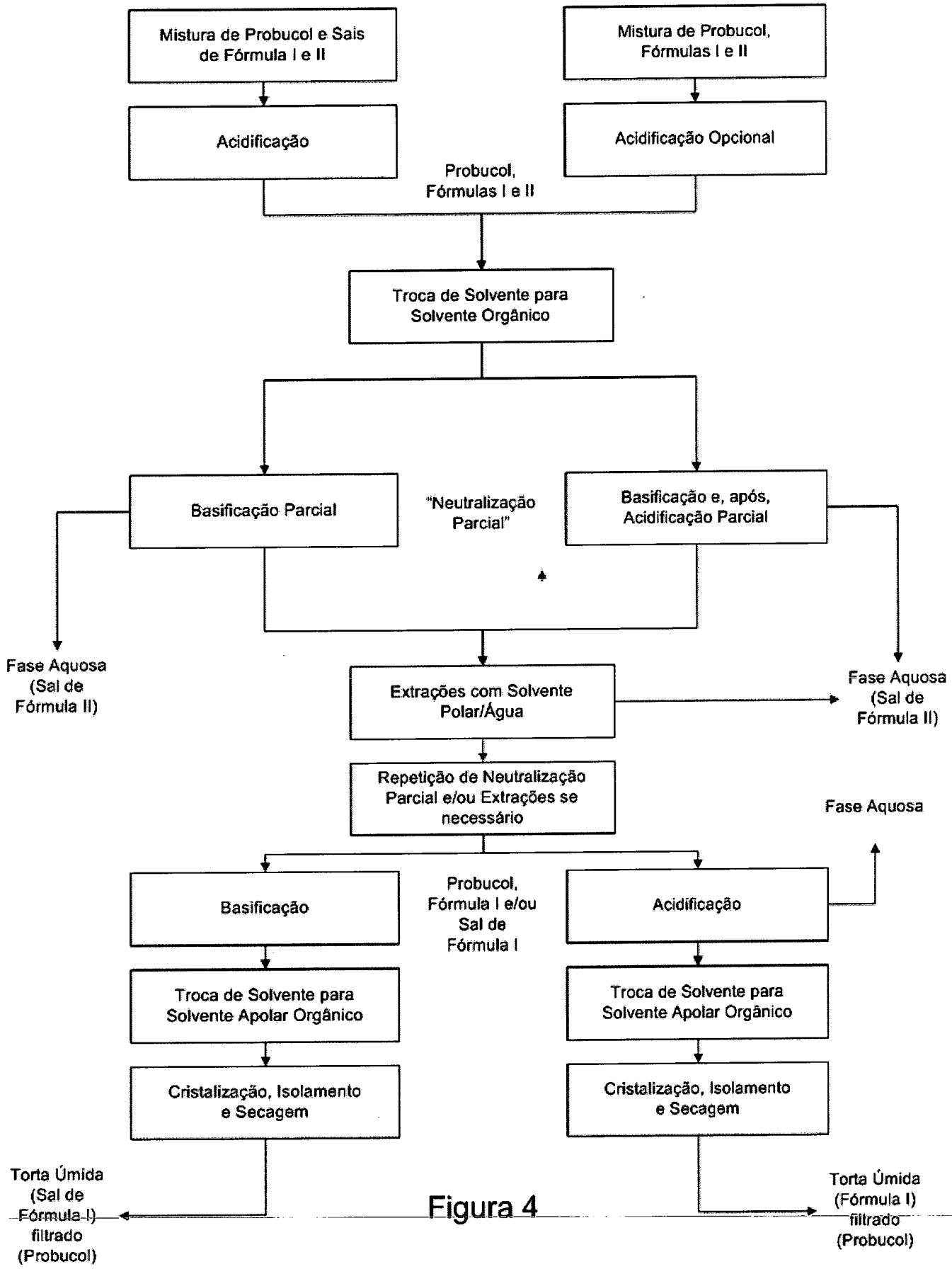

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Acidificação
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Acidificação Opcional
Probucol, Fórmulas I e II
Troca de Solvente para Solvente Orgânico
Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Basificação e, após, Acidificação Parcial
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Extrações com Solvente Polar/Água
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Probucol, Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
Torta Úmida (Sal de Fórmula I) filtrado (Probucol)
Torta Úmida (Fórmula I) filtrado (Probucol)

Figura 4

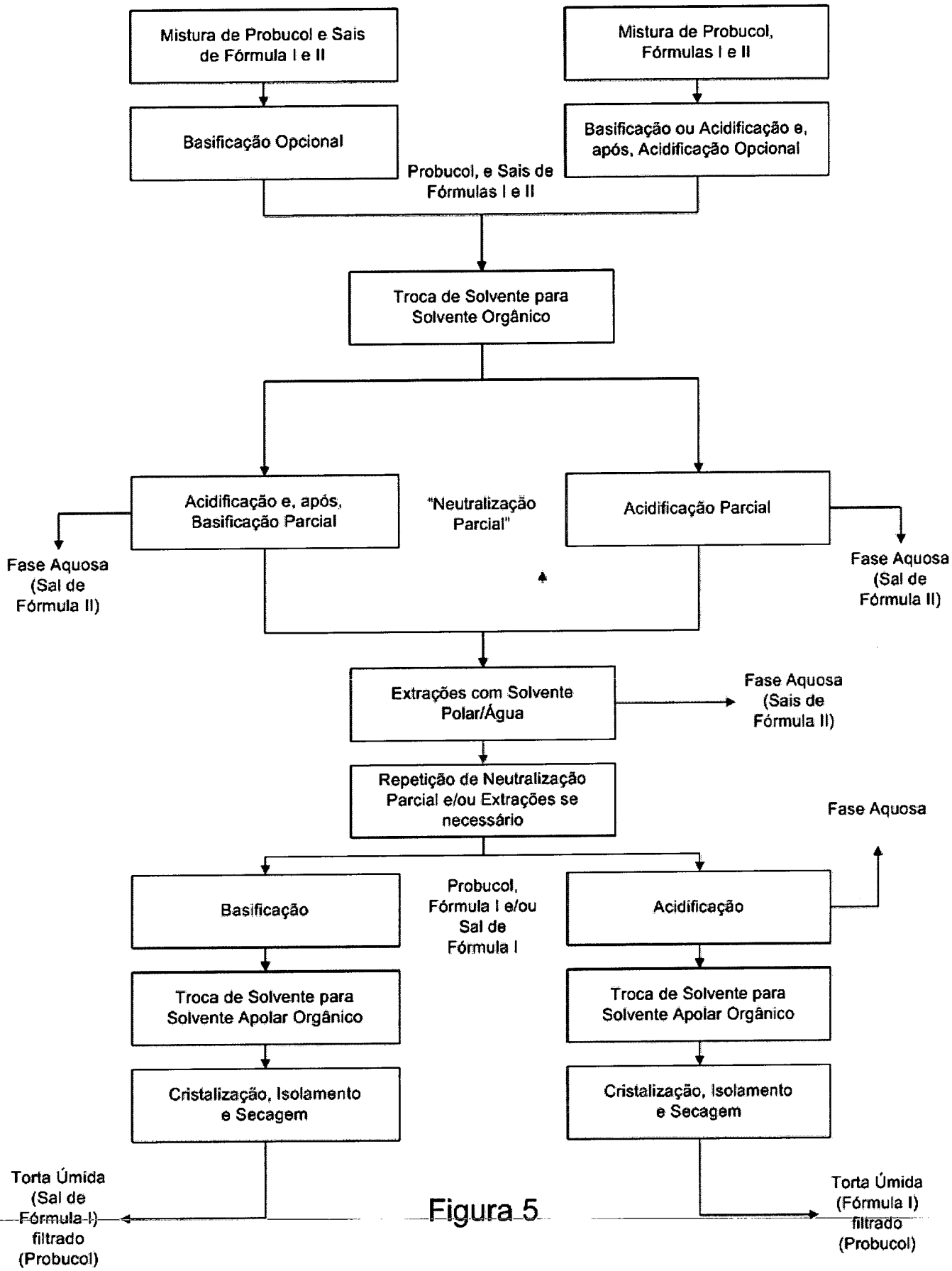

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Basificação Opcional
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Basificação ou Acidificação e, após, Acidificação Opcional
Probucol, e Sais de Fórmulas I e II
Troca de Solvente para Solvente Orgânico
Acidificação e, após, Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Acidificação Parcial
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Extrações com Solvente Polar/Água
Fase Aquosa (Sais de Fórmula II)
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Probucol, Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
Torta Úmida (Sal de Fórmula I) filtrado (Probucol)
Torta Úmida (Fórmula I) filtrado (Probucol)

Figura 5

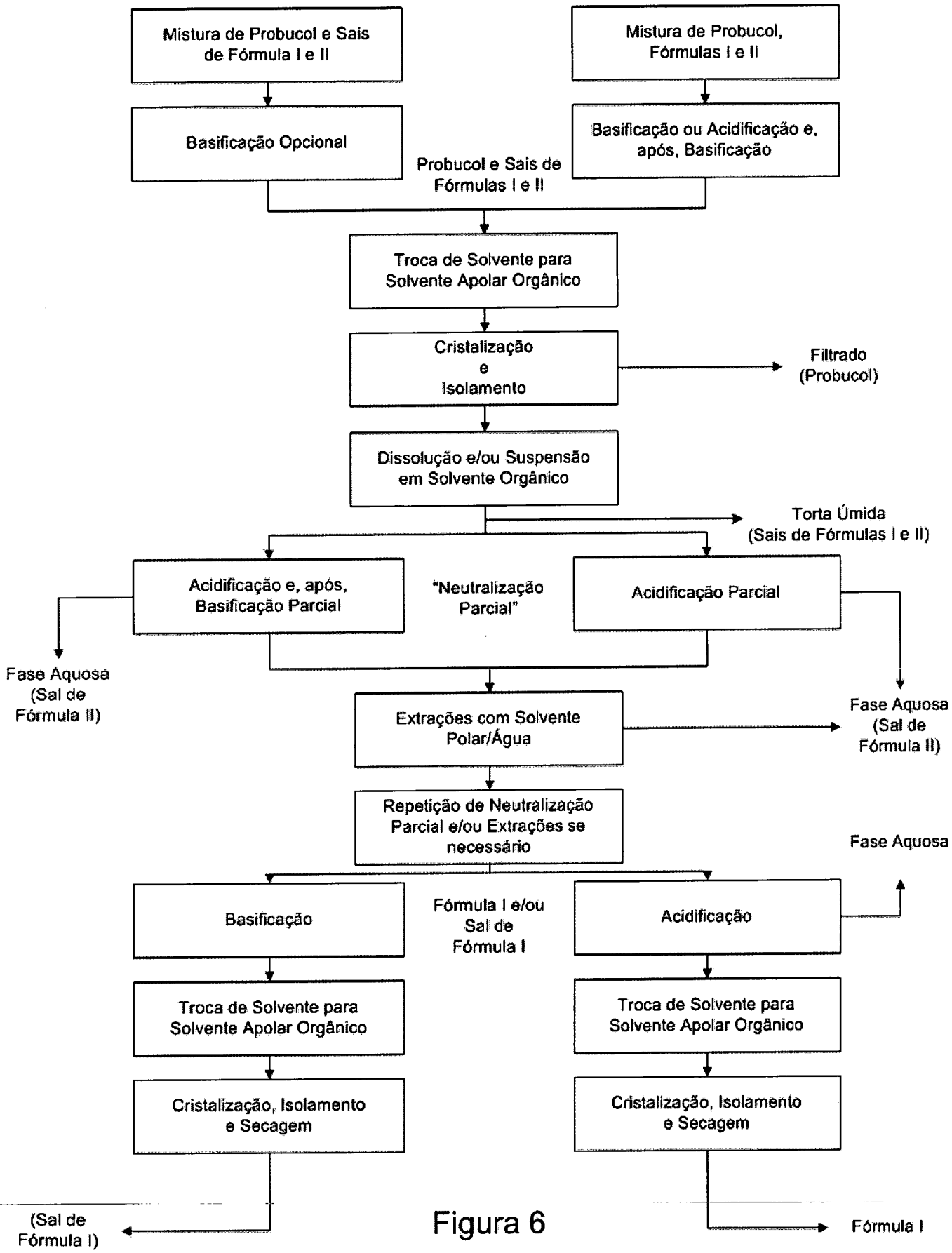

Mistura de Probucol e Sais de Fórmula I e II
Mistura de Probucol, Fórmulas I e II
Basificação Opcional
Basificação ou Acidificação e, após, Basificação
Probucol e Sais de Fórmulas I e II
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização e Isolamento
Filtrado (Probucol)
Dissolução e/ou Suspensão em Solvente Orgânico
Torta Úmida (Sais de Fórmulas I e II)
Acidificação e, após, Basificação Parcial
"Neutralização Parcial"
Acidificação Parcial
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Extrações com Solvente Polar/Água
Fase Aquosa (Sal de Fórmula II)
Repetição de Neutralização Parcial e/ou Extrações se necessário
Fase Aquosa
Basificação
Fórmula I e/ou Sal de Fórmula I
Acidificação
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Troca de Solvente para Solvente Apolar Orgânico
Cristalização, Isolamento e Secagem
Cristalização, Isolamento e Secagem
(Sal de Fórmula I)
Fórmula I

Figura 6

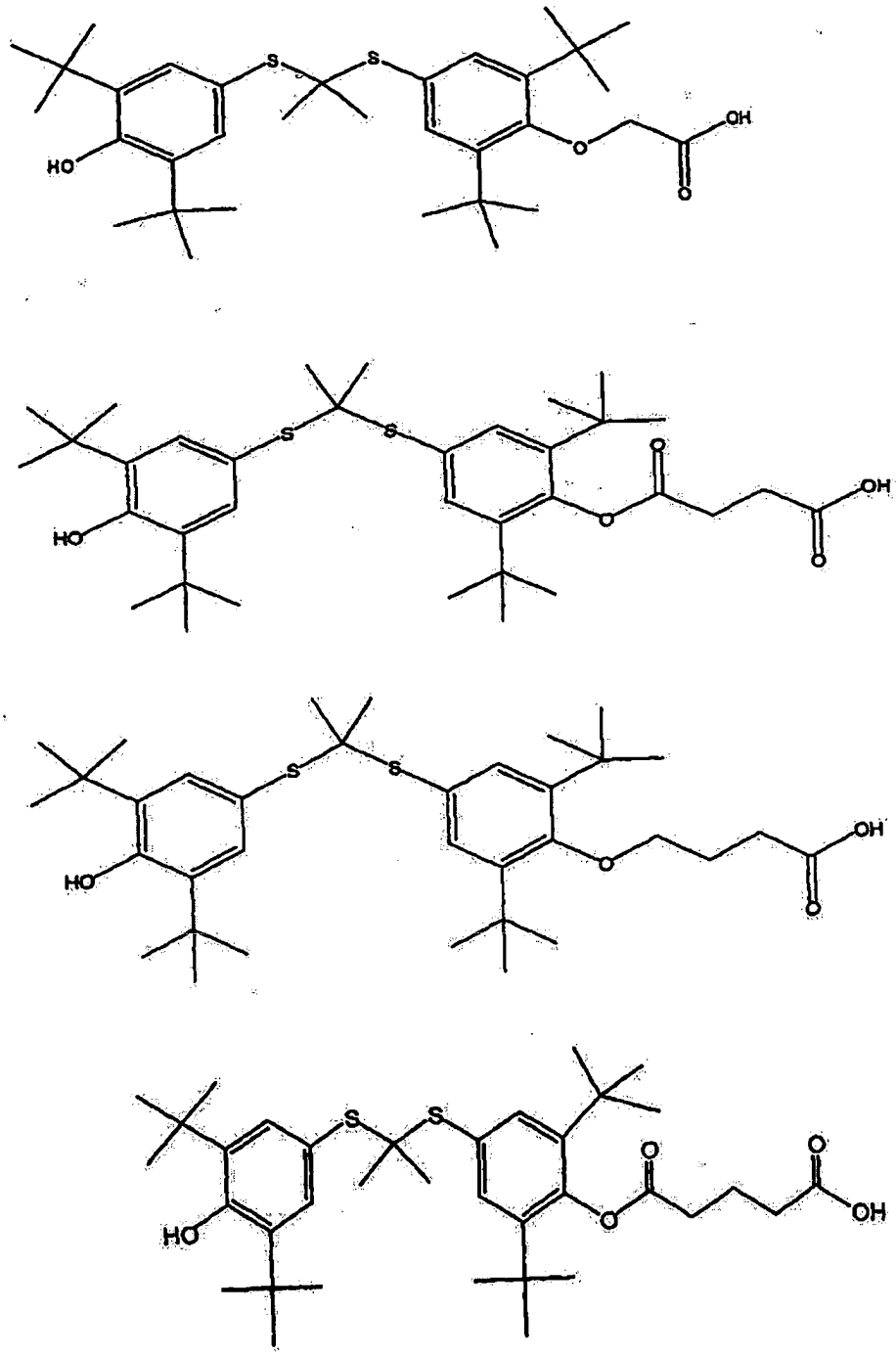


Figura 7

PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PROBUCOL

Métodos são fornecidos para a separação de derivados de probucol mono-substituídos a partir da mistura de ambos derivados de probucol, mono-substituído e di-substituído. Em particular, são fornecidos métodos para a separação de derivados de probucol mono-carbóxi substituídos a partir da mistura de derivados de probucol mono- e di-carboxi substituídos.