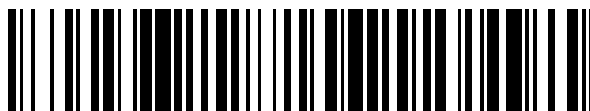


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 496**

51 Int. Cl.:

C07C 319/06 (2006.01)

C07C 323/40 (2006.01)

C07C 327/30 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2011 PCT/EP2011/072470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080178**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2011 E 11804528 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2651882**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de tiol aromáticos por hidrogenación de disulfuros**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195294

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.03.2019

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MAIR, HANS-JUERGEN;
REENTS, REINHARD;
SCALONE, MICHELANGELO;
WANG, SHAONING y
ZOGG, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 705 496 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

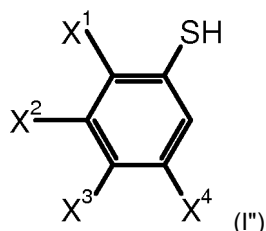
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de tiol aromáticos por hidrogenación de disulfuros

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonilamino]-fenilo] que es un compuesto farmacéuticamente activo útil.

10 El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo ha demostrado que es un inhibidor de la actividad de CETP en seres humanos (de Grooth *et al.*, *Circulation*, 105, 2159-2165 (2002)) y en conejos (Shinkai *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi *et al.*, *Atherosclerosis*, 162, 131-135 (2002); y Okamoto *et al.*, *Nature*, 406 (13), 203-207 (2000)). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo ha demostrado que incrementa el colesterol de las HDL en plasma en los seres humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) y en conejos (Shinkai *et al.*, *supra*; Kobayashi *et al.*, *supra*; Okamoto *et al.*, *supra*). Además, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo ha demostrado que disminuye el colesterol de las LDL en los seres humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) y en conejos (Okamoto *et al.*, *supra*). Adicionalmente, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo inhibe la progresión de la aterosclerosis en conejos (Okamoto *et al.*, *supra*).

20 En un primer modo de realización, la solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I^o):



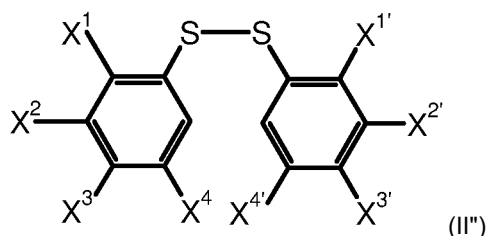
25 en la que X¹, X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e ₂; o

30 dos sustituyentes adyacentes (es decir, X¹ y X² o X² y X³ o X³ y X⁴) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, en el que el anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros aquí mencionado está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₈) o arilo;

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo;

35 cada R^e es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o arilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II^o):



40 en la que X¹, X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e ₂; o

45 dos sustituyentes adyacentes (es decir, X¹ y X² o X² y X³ o X³ y X⁴) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, en el que el anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros aquí mencionado está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₈) o arilo; y

50 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X¹, X², X³ y X⁴ son como se define anteriormente,

con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo.

Los procedimientos comunes de reducción con disulfuro dan como resultado, entre otros, desventajas similares. Usan agentes reductores en cantidades estequiométricas que dan lugar a problemas de seguridad, gran cantidad de residuos y/o laboriosos tratamientos. Aunque estas desventajas se pueden no considerar de gran importancia a escala de laboratorio, cuando se realizan a gran escala de producción, se analizan cuidadosamente debido a su impacto factorial.

Los enlaces disulfuro S-S (y los enlaces S-H formados durante la hidrogenación) se consideran venenos del catalizador, debido a las fuertes quimioadsorciones de las moléculas que contienen azufre en las superficies metálicas (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen IV/1c, publicado en 1980, página 486, o F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, F. Enke Verlag Stuttgart, publicado en 1965, página 37).

Por lo tanto, se encontró de forma sorprendente que la reducción de un enlace disulfuro de acuerdo con la presente invención es selectiva con un alto rendimiento.

La presente invención no requiere un pretratamiento del catalizador, en particular, no existe necesidad de un pretratamiento con sulfuro de los catalizadores.

A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se dan a continuación:

El término "halo" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular cloro o bromo.

"Alquilo (C₁-C₈)" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etilbutilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

"Alcoxi (C₁-C₈)" significa un resto de fórmula -OR^{ab}, en la que R^{ab} es un resto alquilo (C₁-C₈) como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

"Cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un único anillo carbocíclico saturado de tres a ocho carbonos de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes. Preferentemente, el sustituyente cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), haloalcoxi (C₁-C₈), halo, amino, mono- y dialquilo (C₁-C₈)amino, heteroalquilo (C₁-C₈), acilo, arilo y heteroarilo.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente que está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), amino, mono- y dialquilo (C₁-C₈)amino, carboxilo, alquilo (C₁-C₈)sulfonilo, -SO₂-arilo, -SO₃H, -SO₃-alquilo (C₁-C₈) o -SO₂-NR^{ac}₂, en el que cada R^{ac} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈). Más específicamente, el término arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos de anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S (preferentemente N u O), siendo los átomos de anillo restantes C, con el entendimiento de que el punto de unión del resto heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), halo, nitro y ciano. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo y derivados de los mismos.

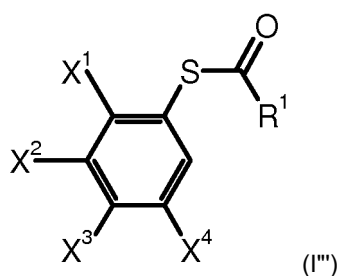
"Catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo" se refiere a un catalizador de hidrogenación de metales de transición que actúa en una fase diferente a la del sustrato. Especialmente el catalizador de hidrogenación de metales de transición está en fase sólida. En particular, mientras que el catalizador de hidrogenación de metales de transición está en fase sólida, los reactivos están en fase líquida. El catalizador de hidrogenación de metales de transición contiene un metal de transición que forma uno o más iones estables que tienen los orbitales d llenos de forma incompleta (es decir, Pd, Pt, Rh, Au, Ni, Co, Ru, Ir), en particular un metal noble, tal como Pd, Pt, Rh o Au. En estos catalizadores, el metal de transición está en particular "soportado", lo que significa que el catalizador se dispersa en un segundo material que potencia la eficacia. El "soporte" puede ser simplemente una superficie sobre la cual se extiende el metal para incrementar el área de superficie. Los soportes son materiales porosos con un área de superficie alta, lo más comúnmente alúmina o diversos tipos de carbono. Otros ejemplos de soportes incluyen, pero no se limitan

5 a, dióxido de silicio, dióxido de titanio, carbonato de calcio, sulfato de bario, tierra de diatomeas y arcilla. El metal en sí también puede actuar como soporte, si no está presente ningún otro soporte. Más específicamente, el término "catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo" incluye, pero no se limita a, un catalizador de Raney (por ejemplo, Ra-Ni, Ra-Co), Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C. En un modo de realización particular, el "catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo" no se pretrata con sulfuro. "% de área" para una sustancia A se refiere al (área de la sustancia A)/(suma de las áreas de todos los picos)x100, área obtenida del análisis por HPLC o CG.

10 En particular, los grupos químicos cuyas definiciones se dan anteriormente son aquellos específicamente ejemplificados en los ejemplos.

A menos que se indique de otro modo, todos los porcentajes se dan en porcentaje en peso del peso total del compuesto de fórmula (I).

15 En un segundo modo de realización, la solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I''):



20 en la que X¹, X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e₂; o

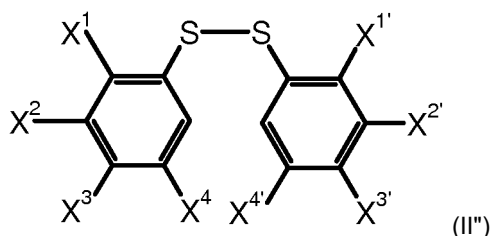
25 dos sustituyentes adyacentes (es decir, X¹ y X² o X² y X³ o X³ y X⁴) junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, en el que el anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros aquí mencionado está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₈) o arilo;

30 R¹ es alquilo (C₁-C₈) o arilo;

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo;

cada R^e es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o arilo;

35 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II''):



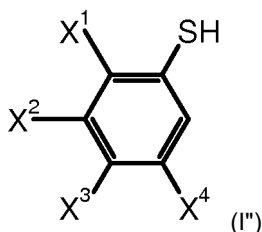
40 en la que X¹, X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e₂; o

45 dos sustituyentes adyacentes (es decir, X¹' y X²' o X²' y X³' o X³' y X⁴') junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, en el que el anillo de cicloalquilo de cuatro, cinco o seis miembros aquí mencionado está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₈) o arilo; y

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X¹, X², X³ y X⁴ son como se define anteriormente,

con H₂ en presencia de un agente acilante tal como un derivado de anhídrido [(alquil (C₁-C₈))C(=O)]₂O o [aril(C=O)]₂O o un derivado de haluro (alquil (C₁-C₈))C(=O)haluro o aril(C=O)haluro y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo.

- 5 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I''):



- 10 en la que

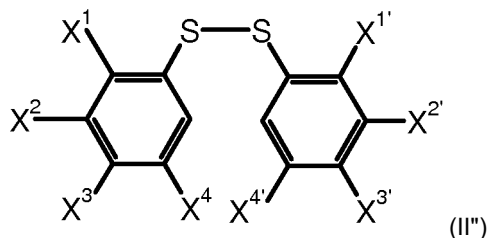
X¹ es -NH-C(=O)R^d, en la que R^d es cicloalquilo (C₃-C₈) sustituido con alquilo (C₁-C₈), en particular R^d es (2-etilbutil)-ciclohexilo;

- 15 X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e₂, en particular X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo;

- 20 cada R^e es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o arilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II''):



- 25 en la que X^{1'} es -NH-C(=O)R^d o -NR^{e'}₂;

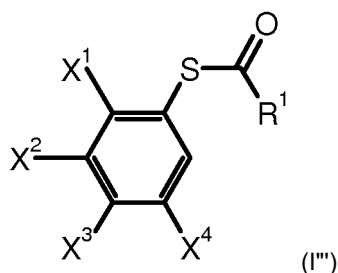
R^d es cicloalquilo (C₃-C₈) sustituido con alquilo (C₁-C₈), en particular R^d es (2-etilbutil)-ciclohexilo;

- 30 R^{e'} es hidrógeno;

X^{2'}, X^{3'} y X^{4'} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo, heteroarilo, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d o -NR^e₂, en particular X^{2'}, X^{3'} y X^{4'} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₈); y

- 35 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X¹, X², X³ y X⁴ son como se define anteriormente, con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo.

- 40 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I'''):



en la que

5 X^1 es $-NH-C(=O)R^d$, en la que R^d es cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido con alquilo (C_1-C_8), en particular R^d es (2-etilbutil)-ciclohexilo;

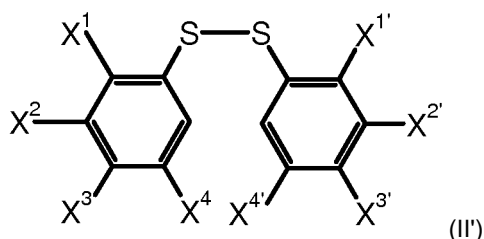
10 X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ o $-NR^{e_2}$, en particular X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);

R^a , R^b , R^c y R^d son independientemente alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo o heteroarilo;

cada R^e es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) o arilo;

15 R^1 es alquilo (C_1-C_8) o arilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II''):



20 en la que $X^{1'}$ es $-NH-C(=O)R^d$ o $-NR^{e_2}$;

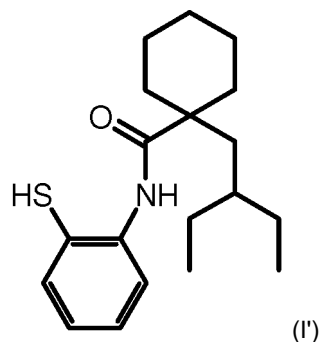
R^d es cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido con alquilo (C_1-C_8), en particular R^d es (2-etilbutil)-ciclohexilo;

25 $R^{e'}$ es hidrógeno;

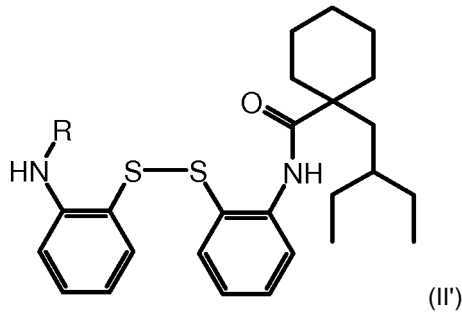
30 X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ o $-NR^{e_2}$, en particular X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); y

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se define anteriormente, con H_2 en presencia de catalizadores de hidrogenación de metales de transición heterogéneos.

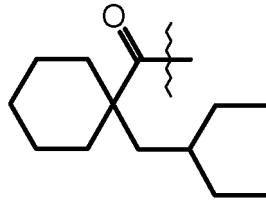
35 En un modo de realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I'):



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):

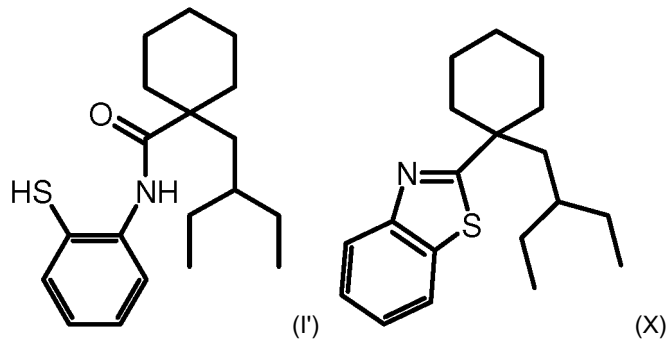


5 en la que R es H o

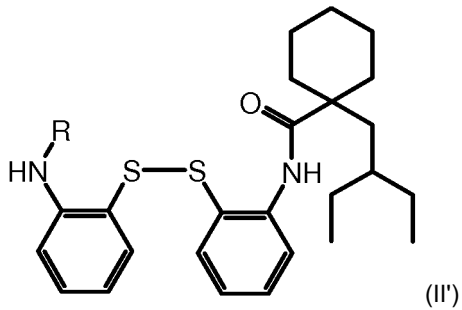


con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos.

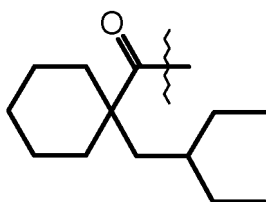
10 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I') y fórmula (X):



15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):



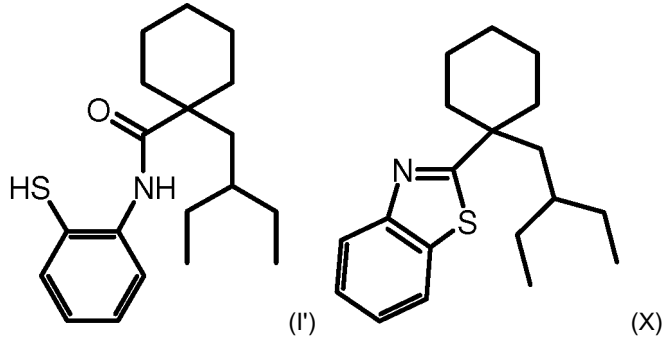
20 en la que R es H o



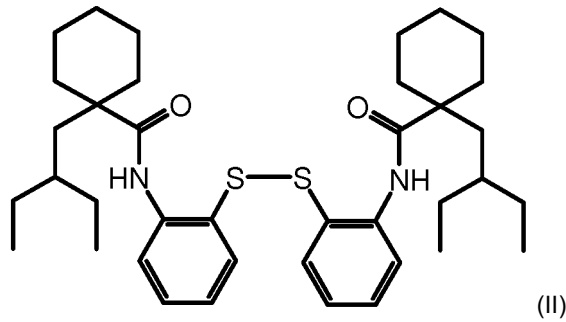
con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo.

En otro modo de realización, la solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I') y fórmula (X):

5



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

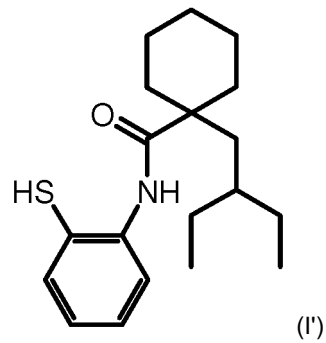


10

con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo.

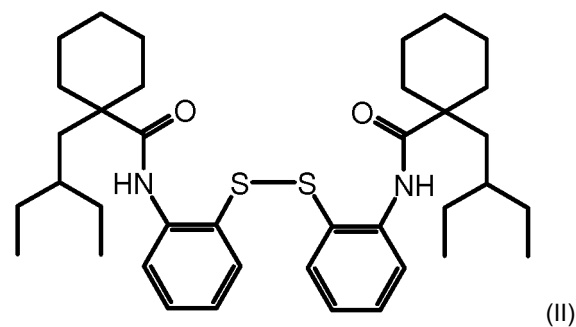
En otro modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I'):

15



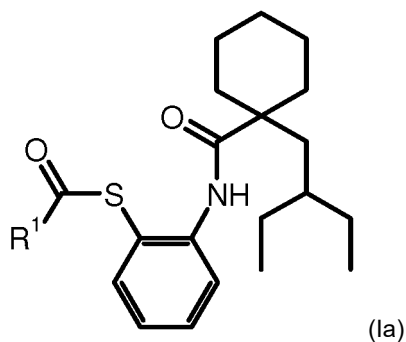
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

20

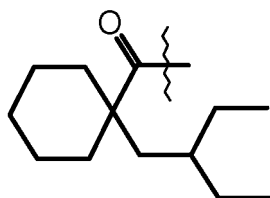
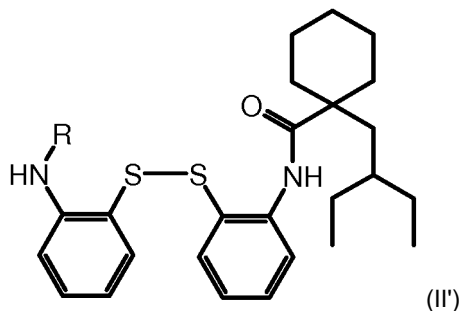


con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos.

- 5 En otro modo realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia):



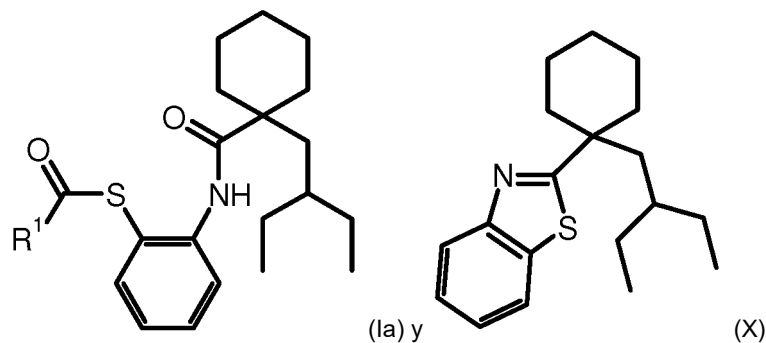
- 10 en la que R¹ es isopropilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



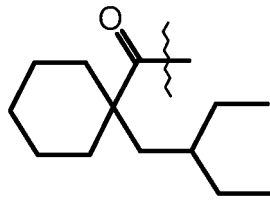
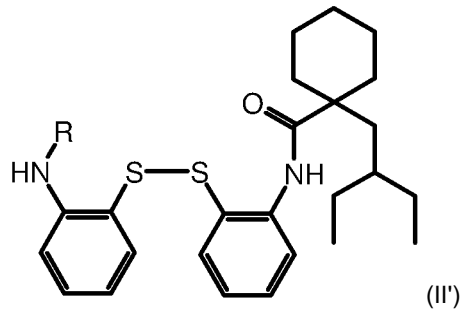
en la que R es H o

- 15 con H₂ en presencia de agente acilante y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el agente acilante es anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico, y el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos.

- 20 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (X):



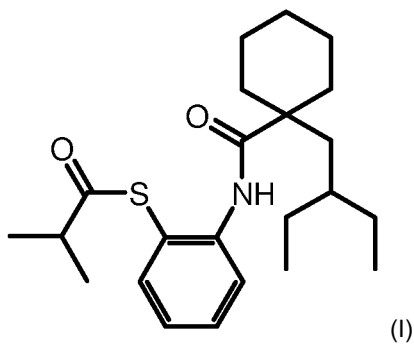
- 25 en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈) o arilo, en particular R¹ es isopropilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



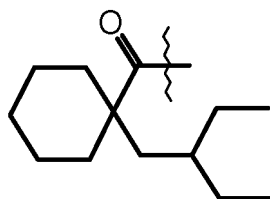
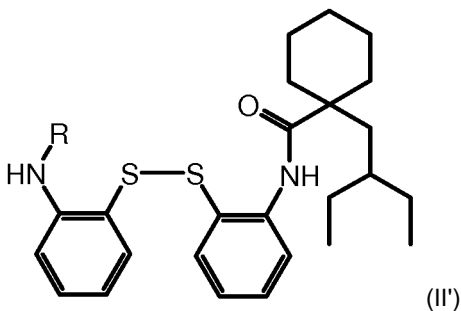
en la que R es H o

5 con H₂ en presencia de agente acilante tal como un derivado de anhídrido [(alquil (C₁-C₈))C(=O)]₂O o [aril(C=O)]₂O o un derivado de haluro (alquil (C₁-C₈))C(=O)haluro o aril(C=O)haluro y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo. En particular, cuando R¹ es isopropilo, el agente acilante es anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico.

10 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):



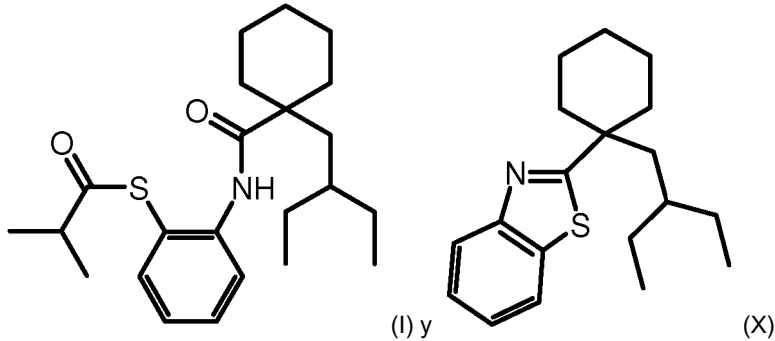
20 en la que R es H o

con H₂ en presencia de agente acilante tal como anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, más en particular el

agente acilante es anhídrido isobutírico.

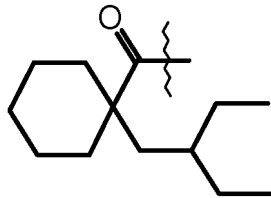
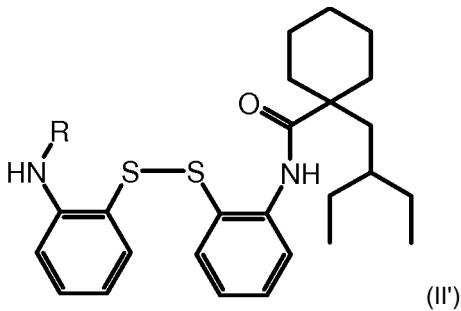
En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmula (X):

5



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):

10



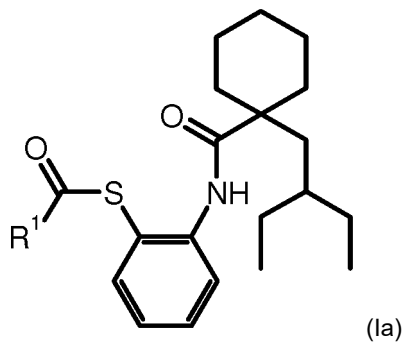
en la que R es H o

15

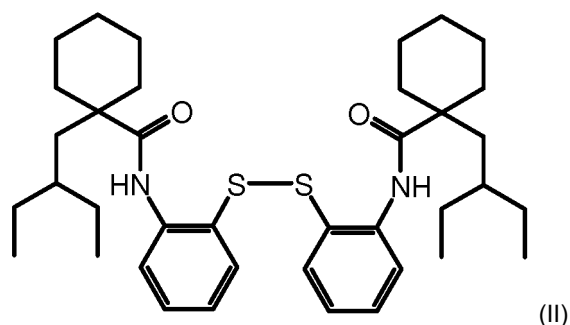
con H₂ en presencia de agente acilante tal como anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, más en particular el agente acilante es anhídrido isobutírico.

En otro modo realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia):

20

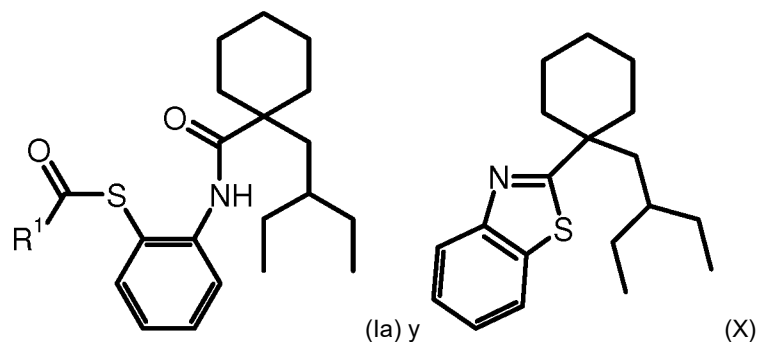


en la que R¹ es isopropilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

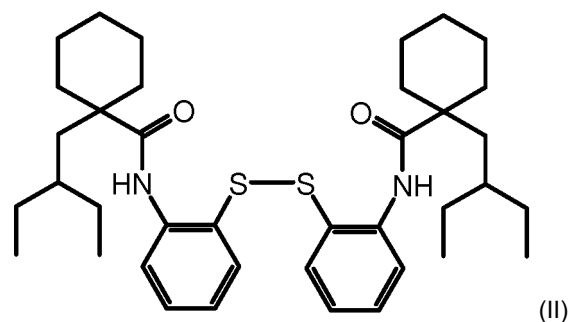


con H₂ en presencia de agente acilante y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el agente de acilación es anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico y el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos.

En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (X):

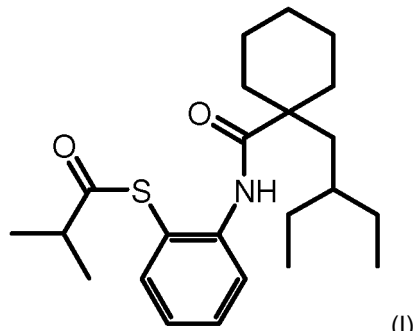


en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈) o arilo, en particular R¹ es isopropilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



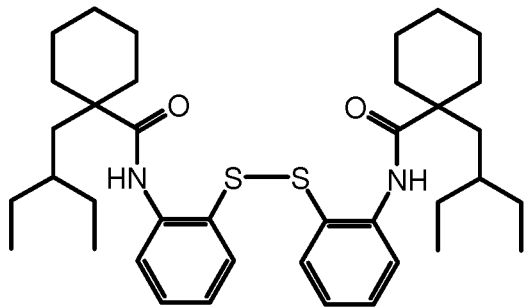
con H₂ en presencia de agente acilante tal como un derivado de anhídrido [(alquil (C₁-C₈))C(=O)]₂O o [aril(C=O)]₂O o un derivado de haluro (alquil (C₁-C₈))C(=O)haluro o aril(C=O)haluro y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo. En particular, cuando R¹ es isopropilo, el agente acilante es anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico.

En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

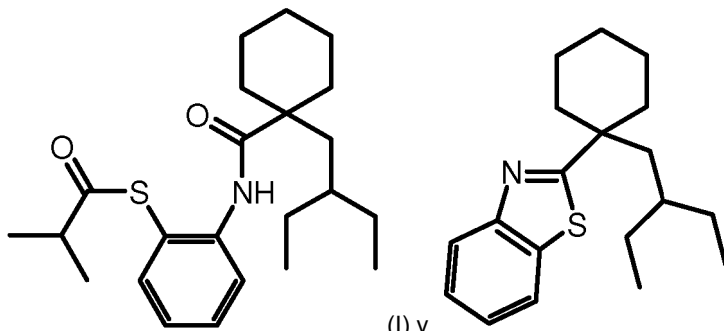


(II)

5

con H₂ en presencia de agente acilante tal como anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico.

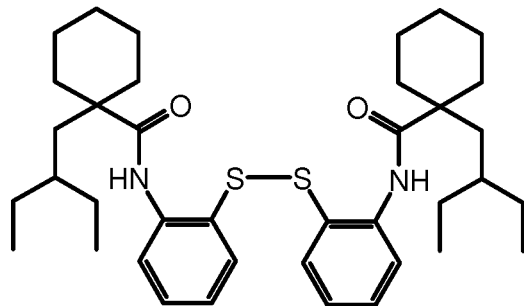
10 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmula (X):



(I) y

(X)

15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



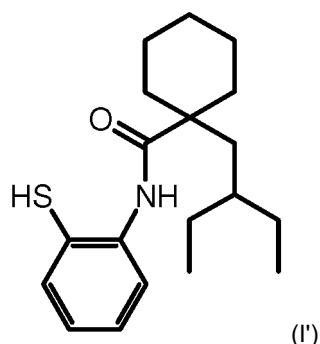
(II)

20

con H₂ en presencia de agente acilante tal como anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo, en particular anhídrido isobutírico.

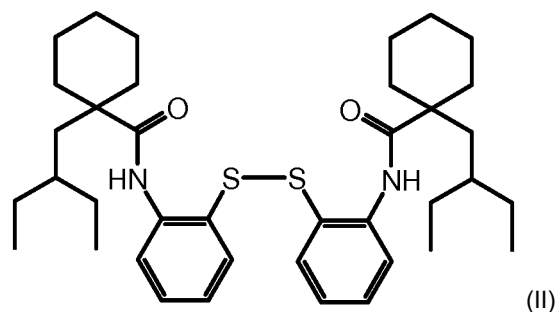
En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2-

metilpropanoato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo], que comprende la formación de un compuesto de fórmula (I):



5

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



10 con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos.

15 La presente invención como se describe anteriormente se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o una mezcla de dos o más disolventes. En particular, el disolvente es un disolvente orgánico tal como disolvente de tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter t-butilmetílico o éter dibutilico), disolvente de tipo éster (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo), disolvente de hidrocarburo alifático (por ejemplo, hexano, heptano o pentano), disolvente de hidrocarburo alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) o disolvente aromático (por ejemplo, tolueno, o-, m- o p-xileno o t-butilbenceno) o mezcla de los mismos. En particular, la etapa de hidrogenación de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de disolvente de tipo éter, disolvente de tipo éster, disolvente de hidrocarburo alifático, disolvente de hidrocarburo alicíclico saturado o disolvente aromático o mezcla de los mismos, cuando no está presente ningún agente acilante, más en particular, el disolvente es un disolvente de hidrocarburo alifático, un disolvente de hidrocarburo alicíclico saturado o un disolvente aromático.

25 En otro modo de realización, el derivado de anhídrido puede actuar como un disolvente o codisolvente, por ejemplo, una proporción molar de anhídrido/amidodisulfuro de 2 a 20, en particular de 2 a 5.

30 En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un procedimiento como se describe anteriormente, en el que el agente acilante es anhídrido isobutírico. En particular, se usan de 2,0 a 4,0 equivalentes de anhídrido isobutírico con respecto al disulfuro de fórmula (II). Más en particular, se usan de 2,5 a 3,5 equivalentes.

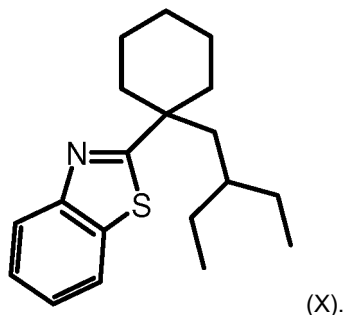
35 En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un procedimiento como se describe anteriormente en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de hasta 150 °C, en particular entre 25 °C y 150 °C, más en particular entre 60 °C a 90 °C, lo más en particular a 80 °C.

40 En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un procedimiento como se describe anteriormente en el que el H₂ se añade a una presión de al menos 0,01 MPa (0,1 bar), en particular a una presión de entre 0,01 a 10 MPa (de 0,1 a 100 bar), más en particular a una presión entre 0,02 MPa a 3 MPa (de 0,2 bar a 30 bar), lo más en particular de 0,5 a 2,5 MPa (de 5 a 25 bar).

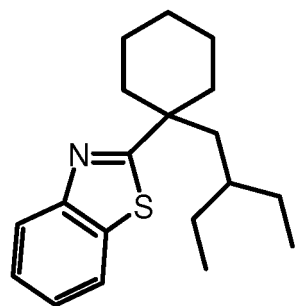
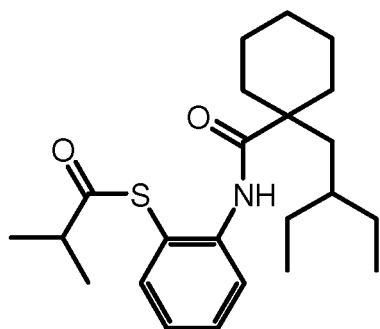
En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un procedimiento como se describe anteriormente en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, nanopartículas de paladio(0) microencapsulado en matriz de poliurea (NP Pd(0) EncatTM

30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos, en particular el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ o Pt/C, o una mezcla de los mismos, más en particular el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni o Pt/C, lo más en particular el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es Pd/C o Ra-Ni. La hidrogenación se puede realizar en presencia de un exceso molar de paladio hacia el disulfuro. Más convenientemente, el paladio se usa en cantidades catalíticas, por ejemplo, de 0,001 a 0,1 equivalentes, preferentemente de 0,01 a 0,1 equivalentes con respecto al disulfuro. El catalizador se puede reutilizar varias veces, de modo que la proporción entre el disulfuro convertido y los moles de paladio empleados se incrementa de manera correspondiente.

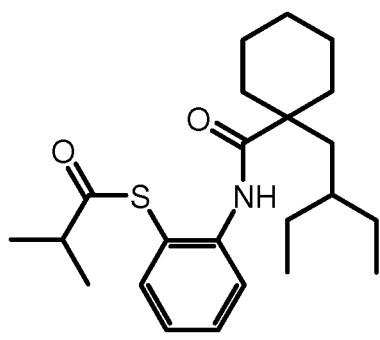
En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (X):

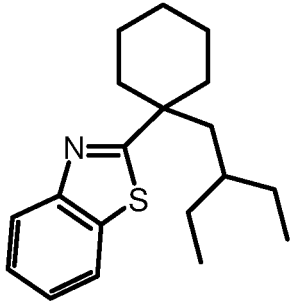


En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):



En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):

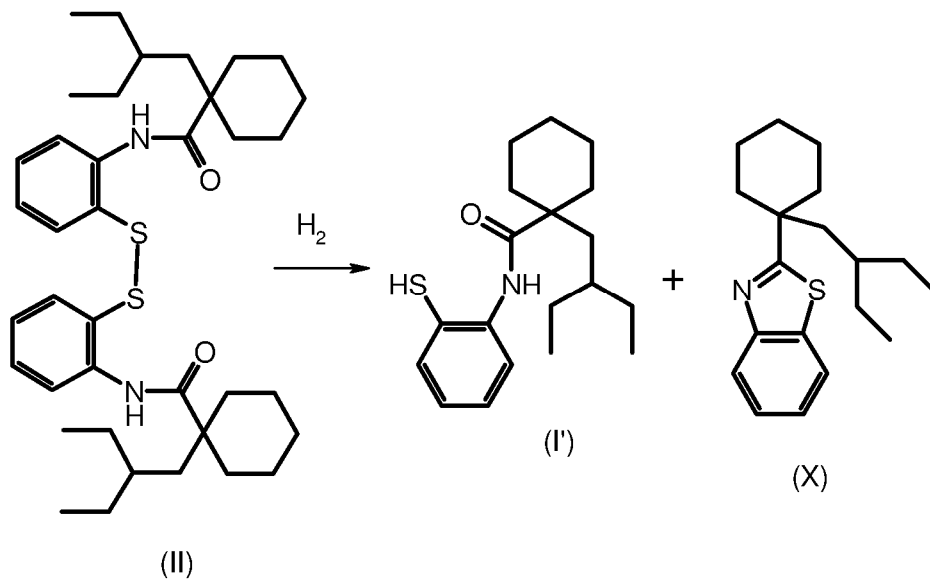




(X) y que tiene entre 1 ppb (partes por mil millones en peso) y 100 ppm (partes por millón en peso) del compuesto de fórmula (X), en particular que tiene entre 1 ppb y 1 ppm del compuesto de fórmula (X).

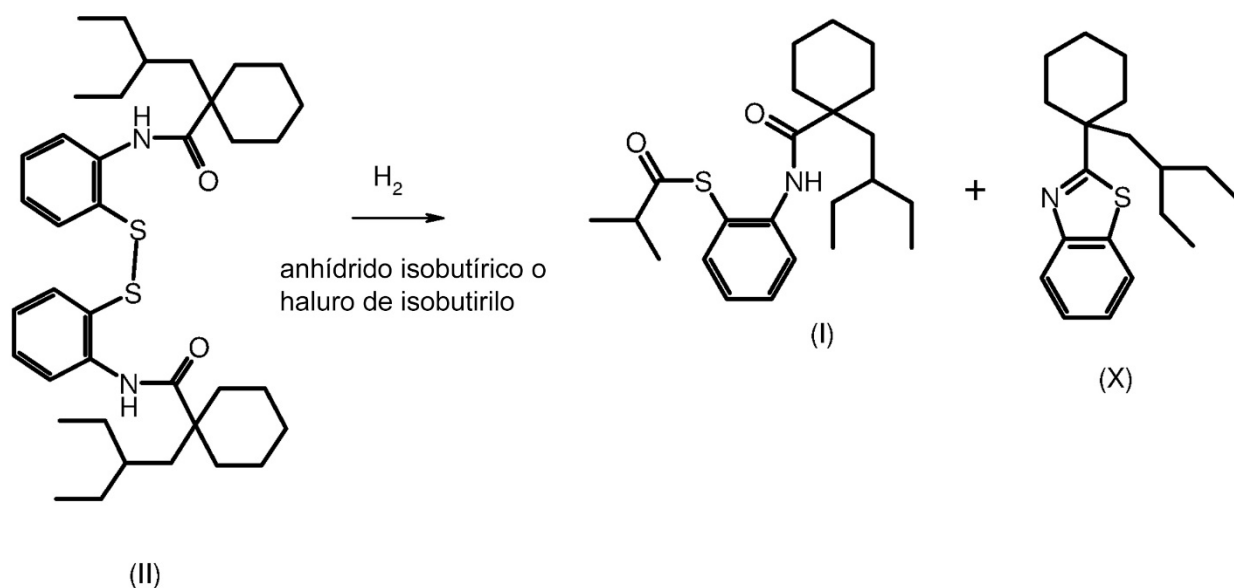
- 5 Los compuestos de fórmulas (I') y (X) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1 en el que las condiciones del procedimiento se describen aquí anteriormente:

Esquema 1:



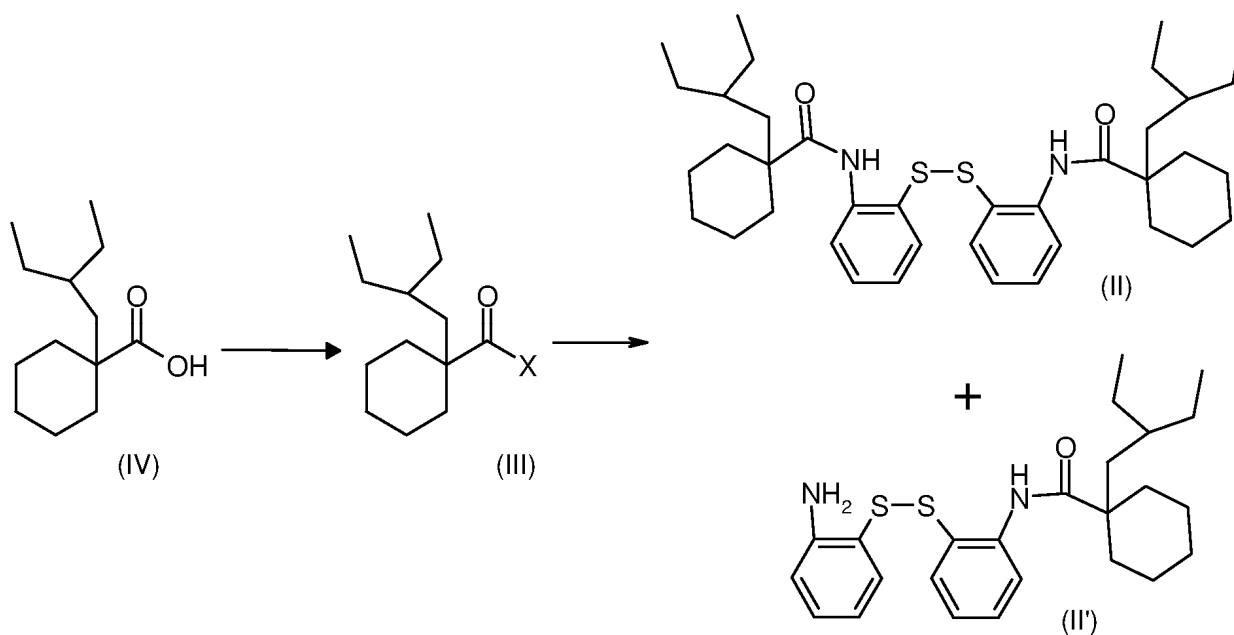
El compuesto de fórmulas (I) y (X) se puede preparar de acuerdo con el esquema 2 en el que las condiciones del procedimiento se describen aquí anteriormente:

- 15 Esquema 2:



Los compuestos de fórmulas (II) e (IF) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:

5 Esquema 3:

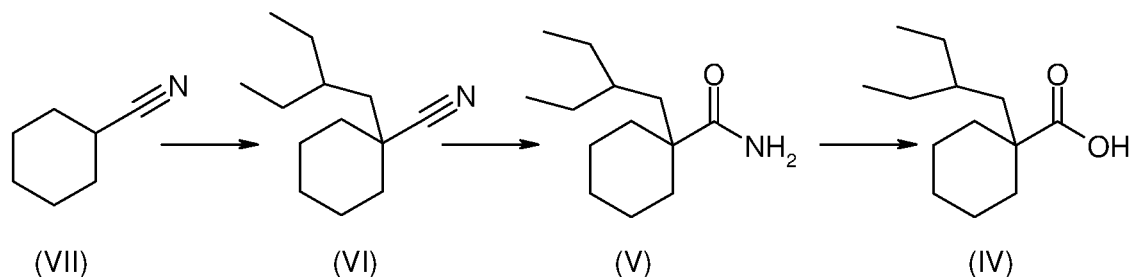


10 en el que X es I, Br, Cl o F. En particular, el procedimiento comprende hacer reaccionar un derivado de ácido
 ciclohexanocarboxílico de fórmula (IV) con un agente halogenante, tal como PX_3 , PX_5 , SOX_2 o NCX , COX_2 para
 obtener el haluro de acilo de fórmula (III). La etapa de halogenación se lleva a cabo preferentemente en presencia de
 15 trialquil (C_1 - C_5)amina. Además, el procedimiento comprende hacer reaccionar haluro de acilo con bis(2-
 aminofenil)disulfuro para acilar los grupos amino del bis(2-aminofenil)disulfuro en presencia de una base (por ejemplo,
 N-metilmorfolina, di-N-metilpiperazina, piridina).

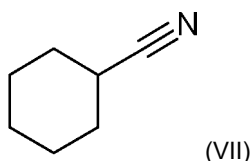
15 Los materiales de partida, reactivos y catalizadores, de los que no se divulga explícitamente su vía de síntesis en el
 presente documento, están disponibles en general de fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando
 procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas (II) y (IV) se
 20 pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en Shinkai *et al.*, J. Med. Chem. 43: 3566-3572 (2000),
 el documento WO 2007/051714 o el documento WO 2008/074677.

La preparación del compuesto de fórmula (IV) comprende la preparación de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de
 fórmula (VI) seguido de las etapas de hidrólisis como se describe en adelante y en el siguiente esquema 4.

Esquema 4:



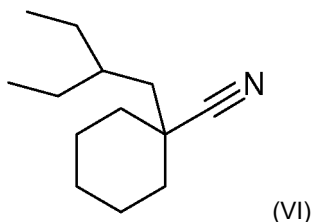
- 5 El compuesto de fórmula (VI) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII)



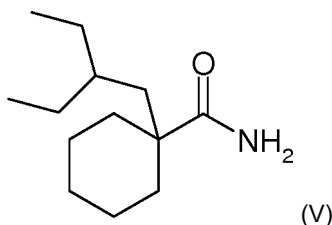
- 10 con un agente alquilante tal como 1-halo-2-etilbutano o 2-etil-1-butanol y un reactivo de Grignard, tal como haluro de alquil (C₁-C₆)-magnesio, haluro de fenil-magnesio, haluro de heteroaril-magnesio o haluro de cicloalquil (C₃-C₆)-magnesio. En particular, la reacción de acoplamiento mencionada anteriormente se lleva a cabo en presencia de una amina secundaria. En particular, el reactivo de Grignard se añade al ciclohexanocarbonitrilo, más en particular en presencia de una amina secundaria, seguido de la adición de un agente alquilante, como se define anteriormente. En particular, a la reacción de acoplamiento mencionada anteriormente le sigue una extinción con ácido mineral, tal como
- 15 ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, lo más en particular ácido clorhídrico.

El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar mediante las siguientes etapas:

- 20 a) hidrólisis de un derivado de ciclohexanocarbonitrilo de fórmula (VI):

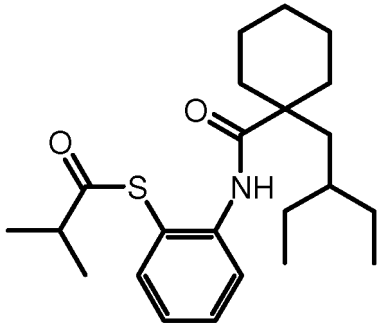


- 25 con H₂O en presencia de un ácido fuerte, o con una base acuosa, para obtener un derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (V);

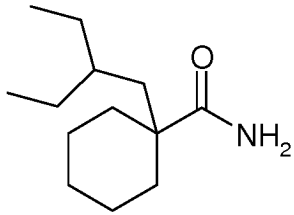


- 30 b) hacer reaccionar dicho derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico con un agente de nitrosilación, para obtener el compuesto de fórmula (IV). El agente de nitrosilación se puede generar *in situ*, por ejemplo, mezclando H₂SO₄ y ácido nitroso (HNO₂) o H₂SO₃/HNO₃ o N₂O₃/H₂SO₄ o HNO₃/SO₂ para obtener ácido nitrosulfúrico (NOHSO₄).

En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):

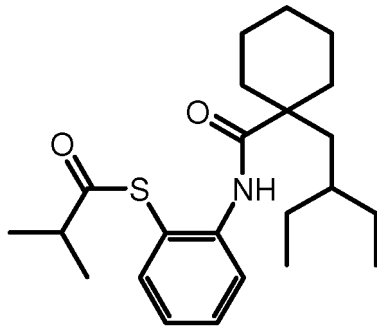


(I) que comprende un compuesto de fórmula (V)

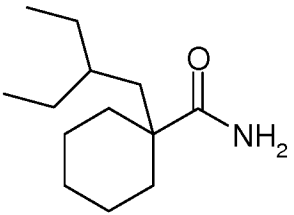


(V) y que tiene menos de un 0,1 % del compuesto de fórmula (V) en peso.

5 En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):

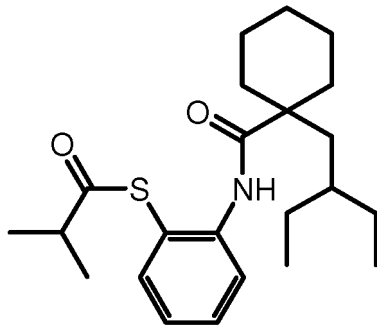


(I) que comprende un compuesto de fórmula (V)



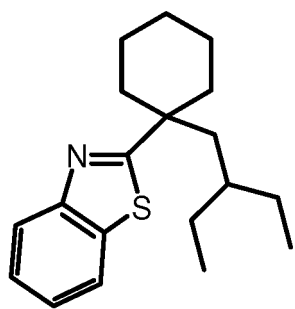
10 (V) y que tiene entre 1 ppb (partes por mil millones en peso) y 100 ppm (partes por millón en peso) del compuesto de fórmula (V), en particular que tiene entre 1 ppb y 1 ppm del compuesto de fórmula (V).

En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):

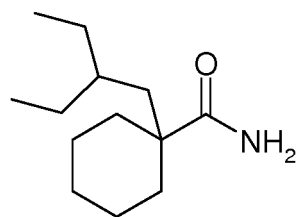


(I) que comprende un compuesto de fórmula (X)

15



(X) y un compuesto de fórmula (V)

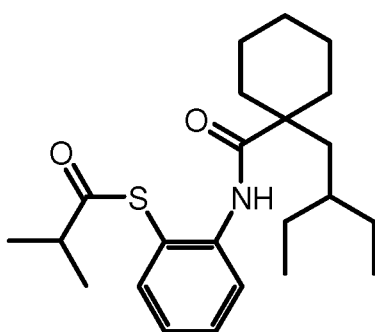


(V)

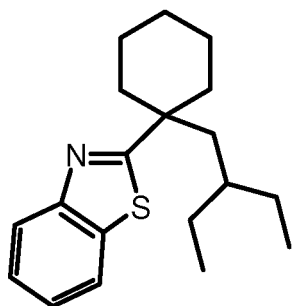
que tiene menos de un 0,1 % del compuesto de fórmula (X) en peso y menos de un 0,1 % del compuesto de fórmula (V).

5

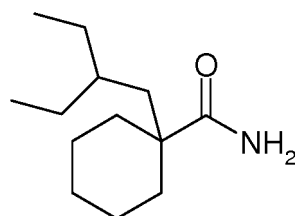
En otro modo de realización, la presente solicitud divulga un compuesto de fórmula (I):



(I) que comprende un compuesto de fórmula (X)



(X) y un compuesto de fórmula (V)



(V)

10

que tiene entre 1 ppb (partes por mil millones en peso) y 100 ppm (partes por millón en peso) del compuesto de fórmula (X) y entre 1 ppb (partes por mil millones en peso) y 100 ppm (partes por millón en peso) del compuesto de fórmula (V), en particular que tiene entre 1 ppb y 1 ppm del compuesto de fórmula (X) y entre 1 ppb y 1 ppm del compuesto de fórmula (V).

15

En otro modo de realización, la solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), también conocido como éster S-(2-[[1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenílico) del ácido tioisobutírico, 2-metilpropanoato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] o como dalcetrapib, y un compuesto de fórmula (X). En particular, la composición comprende un compuesto de fórmula (I) y entre 1 ppb y 100 ppm de compuesto de fórmula (X), más en particular entre 1 ppb y 1 ppm.

20

En otro modo de realización, la solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (V). En particular, la composición comprende un compuesto de fórmula (I) y entre 1 ppb y 100 ppm de compuesto de fórmula (V), más en particular entre 1 ppb y 1 ppm.

25

En otro modo de realización, la solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (X) y un compuesto de fórmula (V). En particular, la composición comprende un compuesto de fórmula (I), entre 1 ppb y 100 ppm de compuesto de fórmula (X) y entre 1 ppb y 100 ppm de compuesto de fórmula (V).

30

En general, la nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en AUTONOM™ 2000, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas que se muestran en el presente documento se prepararon usando MDL ISIS™ versión 2.5 SP2. Cualquier valencia abierta

que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustración adicional.

Se usan las siguientes abreviaturas y definiciones: Ar (argón); cloruro de ácido (cloruro de 1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxilo); amidodisulfuro (N,N'-(ditiodi-2,1-fenileno)bis[1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxamida]); amidotiofenol (1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida); tioéster (2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]); DTDA (2,2'-ditiodianilina); d.i. (desionizada); eq. (equivalente); EtOH (etanol); g (gramo); HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento); CG (cromatografía de gases); h (hora); M (molaridad [moles/l]); MeOH (metanol); ml (mililitro); t.a. (temperatura ambiente).

La presión indicada en los experimentos es la presión manométrica, es decir, la presión relativa a la presión atmosférica local.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Se transfirió una solución de 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,9 g de tolueno y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml, que se selló y se presurizó 3 veces con 0,5 MPa (5 bar) de H₂ y se liberó a presión atmosférica. La autoclave se calentó bajo control del programa a 80 °C, después de esto se cargó con 0,5 MPa (5 bar) de H₂. La hidrogenación se llevó a cabo con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). Después de este tiempo, se enfrió la autoclave a t.a., se liberó la presión y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se evaporó a 50 °C/1,5 kPa (15 mbar) y se disolvió en 78 g de EtOH. La adición de 22 g de H₂O d.i. en Ar a t.a. da lugar a la precipitación de 9,67 g de tioéster (rendimiento de un 96,3 %) como cristales blancos con un punto de fusión de 64,2-64,4 °C. La cantidad observada de 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida fue menos de un 0,5 %.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 1, pero usando 12,8 g de tolueno. Después del tratamiento y la cristalización, se aislaron 9,63 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 96 %) con un 100 % de pureza del % de área de HPLC.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 1, pero usando 26,7 g de tolueno. Después del tratamiento y la cristalización, se aislaron 9,73 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 97 %) con un 100 % de pureza del % de área de HPLC.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de tolueno y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. Se hidrogenó con agitación vigorosa durante 3 h a la temperatura de 90 °C y 0,5 MPa (5 bar). El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 9,63 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 95,9 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

Ejemplo 5: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 1, pero usando 552 mg de catalizador de Pd(OH)₂ al 20 %/C (519 μ mol de Pd, húmedo, aprox. un 50 % en peso de H₂O), que se lavó 3 veces primero con THF y a continuación 3 veces con tolueno antes de transferirse a la autoclave. La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 5 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). Después del tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1, se recuperaron 9,76 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 97,2 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

Ejemplo 6: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 1, pero usando 1,15 g de catalizador de nPd/Al₂O₃ al 4,78 %/Al₂O₃ (519 μ mol de Pd, SDC materials). La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 5 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 9,86 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 98,2 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

Ejemplo 7: Síntesis de 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de tolueno y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico

junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. Se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,02 MPa (0,2 bar). El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 9,39 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 93,5%). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

5

Ejemplo 8: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de acetato de etilo y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). El análisis por HPLC mostró una conversión completa. El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 8,54 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 85,1 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

10

Ejemplo 9: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 8, pero usando éter *tert*-butilmetílico. Se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). El análisis por HPLC mostró una conversión completa. El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 8,89 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 88,5 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

20

Ejemplo 10: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de tolueno y 4,2 g (38,7 mmol) de cloruro de isobutirilo junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). Después de esto, la mezcla de reacción se analizó con HPLC, mostró un 70,6 % de conversión de amidodisulfuro y un 52 % de tioéster en % de área de HPLC. Además, se formaron un 2,9 % de área de 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida y un 14,5 % de área de 2-[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-benzotiazol.

25

30

Ejemplo 11: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Este ejemplo se realizó de manera análoga al ejemplo 10 pero usando 2,0 eq. de anhídrido isobutírico (4,1 g, 25,8 mmol) como reactivo. La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). El análisis por HPLC mostró una conversión completa. El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 7,05 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 68,5 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

35

Ejemplo 12: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 22,9 g de anhídrido isobutírico (145 mmol) junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. La mezcla se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 0,5 MPa (5 bar). El análisis por HPLC mostró una conversión completa. El tratamiento de acuerdo con el ejemplo 1 proporcionó 9,57 g de tioéster como cristales blancos (rendimiento de un 95,3 %). El análisis por HPLC mostró una pureza de un 100 % del área.

40

45

Ejemplo 13 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 22,9 g de tolueno junto con 552 mg de Pd/C (519 μ mol de Pd, EVONIK E101 N/D al 10 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. Se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 80 °C y 1,0 MPa (10 bar). Después de esto, la mezcla de reacción se analizó con HPLC, mostró un 100 % de conversión de amidodisulfuro y un 99,2 % de amidotiofenol en % de área de HPLC.

50

Ejemplo 14: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de tolueno y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico junto con 327 mg de Raney-Ni (2,59 mmol de Ni, EVONIK B113 Z al 46,5 %) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. Se hidrogenó con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 100 °C y 0,1 MPa (1 bar). Después de esto, la mezcla de reacción se analizó con HPLC, mostrando una conversión de un 100 % de amidodisulfuro y un 100 % de tioéster.

55

60

Ejemplo 15: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

Se transfirieron 8,2 g de amidodisulfuro (12,9 mmol) en 16,8 g de tolueno y 6,1 g (38,7 mmol) de anhídrido isobutírico junto con 1,35 g nanopartículas de paladio(0) microencapsulado en matriz de poliurea (NP Pd(0) Encat™ 30, vendido por Sigma Aldrich®) (540 μ mol de Pd, 0,4 mmol de Pd/g) a una autoclave de acero inoxidable de 185 ml. Se hidrogenó

65

con agitación vigorosa durante 18 h a la temperatura de 90 °C y 3 MPa (30 bar). Después de esto, la mezcla de reacción se analizó con HPLC, mostró una conversión completa de amidodisulfuro y un 100 % del producto deseado. Este catalizador se reutilizó en la misma condición durante 10 veces más, todas ellos mostraron el mismo resultado, es decir, la conversión completa y un 100 % del producto deseado.

5

Ejemplo 16: Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo]

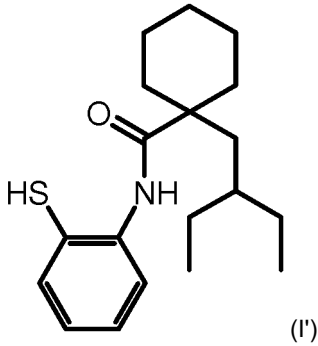
10

En la tabla a continuación, se llevaron a cabo las reacciones de manera análoga al ejemplo 1, en las que las condiciones de reacción fueron: 0,314 mmol de amidodisulfuro en 410 mg de tolueno, 3 eq. de anhídrido isobutírico, 0,0403 eq. de catalizador metálico (específicamente mencionado en la siguiente tabla), 80 °C, 0,5 MPa (5 bar), tiempo de reacción de 18 h. Después de esto, la mezcla de reacción se analizó con HPLC.

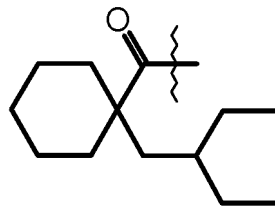
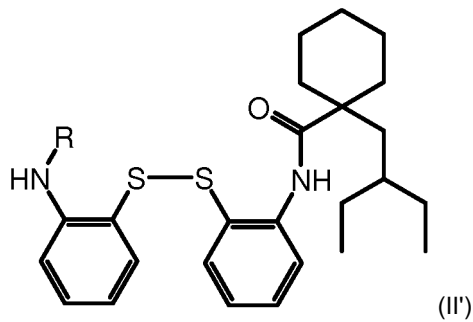
Catalizadores	Conversión HPLC [% de área]	Rendimiento HPLC [% de área]
Au al 3 %/TiO ₂	69	65
Ru al 5 %/Al ₂ O ₃	81,1	71,8
Pt al 5 %/C	99,0	73,0
Rh al 5 %/C	87,0	73,0
Co al 93 %_Al (~50 % de H ₂ O)	49,0	43,0
Ir al 5 %/CaCO ₃	70,0	65,5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I'):



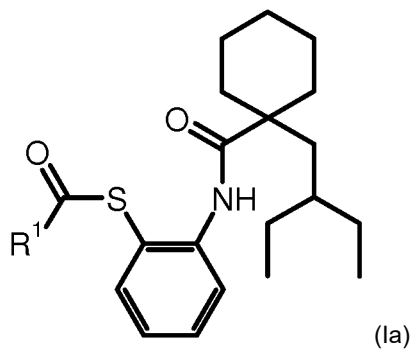
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):



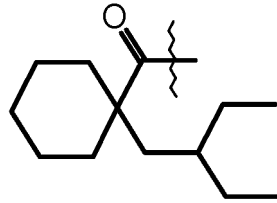
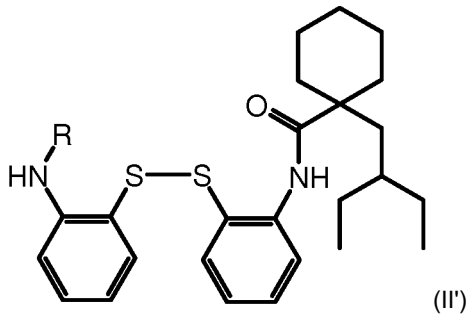
en la que R es H o

15 con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C o una mezcla de los mismos.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia):

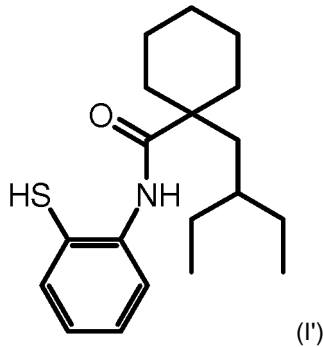


en la que R¹ es isopropilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'):

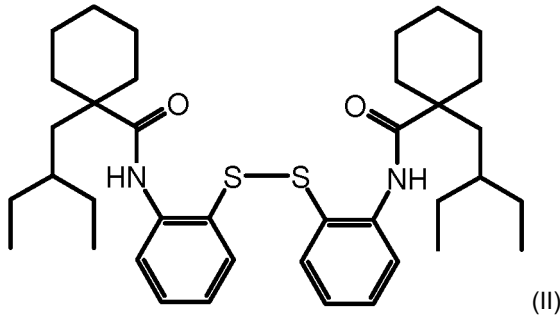


en la que R es H o

- 5 con H₂ en presencia de agente acilante y un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo en el que el agente acilante es anhídrido isobutírico o haluro de isobutirilo y el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C o una mezcla de los mismos.
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el agente acilante es anhídrido isobutírico.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que el derivado de anhídrido puede actuar como un disolvente o codisolvente con una proporción molar de anhídrido/amidodisulfuro de 2 a 20.
- 15 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de 2-metilpropanoato de S-[2-(((1-(2-etilbutil)-ciclohexil)-carbonil]amino)fenil)], que comprende la formación de un compuesto de fórmula (I'):



- 20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



- 25 con H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C o una mezcla de los mismos.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni o Pt/C.
 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el catalizador de hidrogenación de metales de transición heterogéneo es Pd/C o Ra-Ni.
- 5