República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013014029-1 B1

(22) Data do Depósito: 12/12/2011

(45) Data de Concessão: 20/07/2021

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIOL AROMÁTICO POR HIDROGENAÇÃO DE DISSULFETOS

(51) Int.Cl.: C07C 319/06; C07C 323/40; C07C 327/30; C07D 277/64.

(30) Prioridade Unionista: 16/12/2010 EP 10195294.3.

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

(72) Inventor(es): HANS-JUERGEN MAIR; REINHARD REENTS; MICHELANGELO SCALONE; SHAONING WANG; ANDREAS ZOGG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011072470 de 12/12/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/080178 de 21/06/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/06/2013

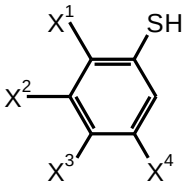
(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIOL AROMÁTICO POR HIDROGENAÇÃO DE DISSULFETOS. O pedido refere-se à preparação de tiofenóis por reação do dissulfeto correspondente com hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo. Se a reação é realizada na presenca de um agente de acilação, tal como um anidrido de ácido carboxílico ou um halogeneto, um tiofenol acilado é obtido. O composto farmaceuticamente ativo S-[2-[1-(etilbutil)ciclo hexilcarbonilamino]-fenil]2-metiltio propionato é produzido através desse processo.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIOL AROMÁTICO POR HIDROGENAÇÃO DE DISSULFETOS

[001] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato que é um composto útil farmaceuticamente ativo.

[002] S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino) fenil]2-metilpropanotioato foi mostrado por ser um inibidor da atividade de CETP em humanos (de Grooth et al., Circulation, 105, 2159-2165 (2002)) e coelhos (Shinkai et al., J. Med. Chem., 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi et al., Atherosclerosis, 162, 131-135 (2002); e Okamoto et al., Nature, 406 (13), 203-207 (2000)). S-[2-([[1-(2-etilbutil) ciclohexil]carbonil]amino)fenil]2-metilpropanotioato foi mostrado por aumentar o colesterol HDL no plasma em humanos (de Grooth et al., supra) e em coelhos (Shinkai et al., supra; Kobayashi et al., supra; Okamoto et al., supra). Além disso, S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino) fenil]2-metilpropanotioato foi mostrado por diminuir o colesterol LDL em humanos (de Grooth et al., supra) e coelhos (Okamoto et al., supra). Adicionalmente, S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenil]2-metilpropanotioato inibe a progressão da aterosclerose em coelhos (Okamoto et al., supra).

[003] Em uma primeira modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I"):



(I")

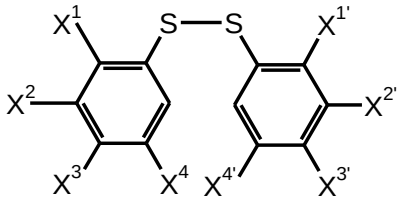
em que X^1, X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –NR^e_2; ou

dois substituintes adjacentes (ou seja, X^1 e X^2 ou X^2 e X^3 ou X^3 e X^4) juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, NH e S em que o anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros referido aqui é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila(C_1-C_8) ou arila;

R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente alquila(C_1-C_8), cicloalquila(C_3-C_8), arila ou heteroarila;

cada R^e são independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8) ou arila;

que compreende reagir um composto de fórmula (II"):



(II")

em que $X^{1'}$, $X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –NR^e_2; ou

dois substituintes adjacentes (ou seja, $X^{1'}$ e $X^{2'}$ ou $X^{2'}$ e $X^{3'}$ ou $X^{3'}$ e $X^{4'}$) juntos com os átomos de carbono aos

quais eles são ligados formam um anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, NH e S em que o anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros referido aqui é opcionalmente substituído por um a três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila(C_1-C_8) ou arila; e

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X^1, X^2, X^3 e X^4 são como definidos acima,

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[004] Processos de redução de dissulfeto comuns resultam entre outras coisas em desvantagens similares. Eles usam agentes de redução em quantidades estequiométricas que levam a questões de segurança, grande quantidade de resíduo e/ou trabalho árduo. Embora essas desvantagens em escala de laboratório possam não ser vistas como de grande importância, quando se vai para produção em grande escala elas são olhadas com cuidado devido ao seu impacto fatorial.

[005] As ligações dissulfeto S-S (e as ligações S-H formadas durante a hidrogenação) são consideradas como venenos do catalisador, devido à forte quimissorção de moléculas contendo enxofre sobre as superfícies metálicas (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band IV/1c, publicado em 1980, página 486; UO F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, F. Enke Verlag Stuttgart, publicado 1965, página 37). Portanto, verificou-se surpreendentemente que a redução de uma ligação de dissulfeto de acordo com a presente invenção é seletiva com um elevado rendimento.

[006] A presente invenção não requer um pré-tratamento do catalisador, em particular, não há necessidade do pré-tratamento de dissulfeto dos catalisadores.

[007] A menos que indicado o contrário, os termos a seguir usados na especificação e reivindicações tem os significados dados abaixo:

[008] O termo "halo" ou "haleto" significa flúor, cloro, bromo ou iodo, em particular cloro ou bromo.

[009] "Alquila(C_1-C_8)" refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos ramificada ou linear de um a oito átomos de carbono, como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, etil-butila, pentila, hexila, heptila e octila.

[0010] "Alcóxi(C_1-C_8)" significa um radical de fórmula $-OR^{ab}$, em que R^{ab} é um radical alquila(C_1-C_8) como aqui definido. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, isopropóxi e outros semelhantes.

[0011] "Cicloalquila(C_3-C_8)" refere-se a um único anel carboxílico saturado de três a oito carbonos no anel, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Cicloalquila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes, de preferencia um, dois ou três substituintes. Preferencialmente, o substituinte da cicloalquila é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila(C_1-C_8), hidróxi, alcóxi(C_1-C_8), haloalquila(C_1-C_8), haloalcóxi(C_1-C_8), halo, amino, mono- e dialquil(C_1-C_8)amino, heteroalquila(C_1-C_8), acila, arila e heteroarila.

[0012] "Arila" significa um radical de hidrocarboneto aromático, monocíclico ou bicíclico, monovalente o qual é opcionalmente substituído com um ou mais, preferencialmente

um, dois ou três substituintes, cada um dos quais é preferencialmente selecionado a partir do grupo que consiste em alquila(C_1-C_8), hidróxi, alcóxi(C_1-C_8), amino, mono- e dialquilamino(C_1-C_8), carbóxi, alquil(C_1-C_8)sulfonila, -SO_2-arila, -SO_3H, -SO_3-alquila(C_1-C_8) ou -SO_2-NR^{ac}_2, em que cada R^{ac} é independentemente hidrogênio ou alquila(C_1-C_8). Mais especificamente, o termo arila inclui, mas não é limitado a, fenila, 1-naftila, 2-naftila e outros semelhantes, cada um dos quais pode ser substituído ou não substituído.

[0013] "Heteroarila" significa um radical de 5 a 12 átomos no anel, monocíclico ou bicíclico, monovalente tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos do anel selecionados a partir de N, O, ou S (preferencialmente N ou O), os átomos restantes do anel sendo C, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical heteroarila será em um anel aromático. O anel heteroarila é opcionalmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes, preferencialmente um, dois ou três substituintes, cada um dos quais é selecionado independentemente a partir de alquila(C_1-C_8), haloalquila (C_1-C_8), hidróxi, alcóxi(C_1-C_8), halo, nitro e ciano. Mais especificamente, o termo heteroarila inclui, mas não ê limitado a, piridila, furanila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirrolila, pirazolila, pirimidinila, benzofuranila, tetrahidrobenzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotriazolila, indolila, isoindolila, benzoxazolila, quinolila, tetrahidroquinolinila, isoquinolila, benzimidazolila, benzisoxazolila ou

benzotienila, imidazo[1,2-a]-piridinila, imidazo[2,1-b] tiazolila e seus derivados.

[0014] "Catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo" refere-se a um catalisador de hidrogenação de metal transição que atua em fase diferente do substrato. Especialmente o catalisador de hidrogenação de metal de transição está na fase sólida. Em particular, enquanto o catalisador de hidrogenação de metal de transição está na fase sólida os reagentes estão na fase líquida. O catalisador de hidrogenação de metal de transição contém um metal de transição que forma um ou mais íons estáveis que tem orbitais d incompletamente preenchidos (isto é, Pd, Pt, Rh, Au, Ni, Co, Ru, Ir), em particular um metal nobre, tal como Pd, Pt, Rh ou Au. Nestes, os catalisadores de metais de transição são em particular "suportado", o que significa que o catalisador é disperso em um segundo material que aumenta a eficácia. O "suporte" pode ser apenas uma superfície sobre a qual o metal é espalhado para aumentar a área da superfície. Os suportes são materiais porosos com uma elevada área superficial, mais comumente alumina ou vários tipos de carbono. Exemplos adicionais de suportes incluem, mas não são limitados a, dióxido de silício, dióxido de titânio, carbonato de cálcio, sulfato de bário, terra de diatomáceas e argila. O próprio metal também pode atuar como um suporte, se nenhum outro suporte está presente. Mais especificamente, o termo "catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo" inclui, mas não é limitado a, um catalisador de Raney (ex. Ra-Ni, Ra-Co), Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, ou Pt/C. Em uma modalidade particular, o

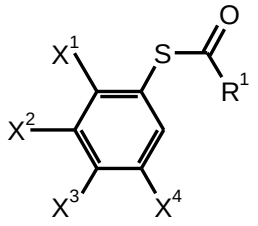
"catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo" não é pré-tratado com sulfureto.

[0015] "% de área" para uma substância A refere-se a (área da substância A)/(soma das áreas de todos os picos) x 100, como obtido a partir de área de análise por GC ou HPLC.

[0016] Em particular, os grupos químicos cujas definições são indicadas são aqueles especificamente exemplificados nos exemplos.

[0017] A menos que indicado o contrário, todas as porcentagens são dadas em peso por cento do peso total do composto de fórmula (I).

[0018] Em uma segunda modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I’’’):



(I’’’)

em que X^1, X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ ou $-NR^e_2$; ou

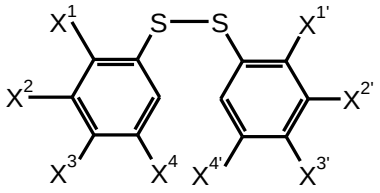
dois substituintes adjacentes (ou seja, X^1 e X^2 ou X^2 e X^3 ou X^3 e X^4) juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, NH e S em que o anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros referido aqui é opcionalmente substituído por um a três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila(C_1-C_8) ou arila;

R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila;

R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente alquila(C_1-C_8), cicloalquila(C_3-C_8), arila ou heteroarila;

cada R^e são independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8) ou arila;

que compreende reagir um composto de fórmula (II”):



(II”)

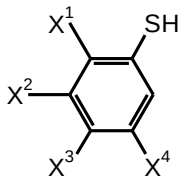
em que $X^{1'}$, $X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –$NR^e{}_2$; ou

dois substituintes adjacentes (ou seja, $X^{1'}$ e $X^{2'}$ ou $X^{2'}$ e $X^{3'}$ ou $X^{3'}$ e $X^{4'}$) juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, NH e S em que o anel cicloalquila de quatro, cinco ou seis membros referido aqui é opcionalmente substituído por um a três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila(C_1-C_8) ou arila; e

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X^1, X^2, X^3 e X^4 são como definidos acima,

com H_2 na presença de um agente de acilação como um derivado de anidrido [(alquil(C_1-C_8))C(=O)]$_2$O ou [aril(C=O)]$_2$O ou um derivado de haleto (alquil(C_1-C_8))C(=O)haleto ou aril(C=O)haleto e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0019] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I”):



(I”)

em que

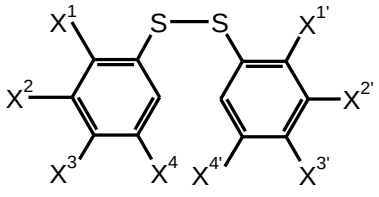
X^1 é -NH-C(=O)R^d, em que R^d é cicloalquila(C_3-C_8) substituída por alquila(C_1-C_8), em particular R^d é (2-Etil-butil)-ciclohexila;

X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –$NR^e{}_2$, em particular X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila(C_1-C_8);

R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente alquila(C_1-C_8), cicloalquila(C_3-C_8), arila ou heteroarila;

cada R^e são independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8) ou arila;

que compreende reagir um composto de fórmula (II”):



(II”)

em que $X^{1'}$ é -NH-C(=O)R^d ou -$NR^e{}'_2$;

R^d é cicloalquila(C_3-C_8) substituída por alquila(C_1-C_8), em particular R^d é (2-Etil-butil)-ciclohexila;

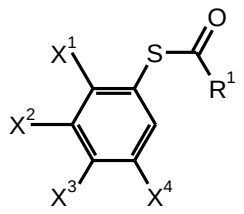
$R^{e'}$ são hidrogênio;

$X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-

C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –NR^e_2, em particular $X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou alquila(C_1-C_8); e

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X^1, X^2, X^3 e X^4 são como definidos acima, com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0020] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I’’’):



(I’’’)

em que

X^1 é -NH-C(=O)$R^{d'}$ em que R^d é cicloalquila(C_3-C_8) substituído por alquila(C_1-C_8), em particular R^d é (2-Etil-butil)-ciclohexila;

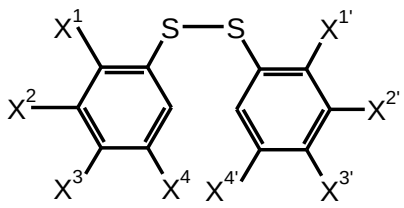
X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –NR^e_2, em particular X^2, X^3 e X^4 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila(C_1-C_8);

R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente alquila(C_1-C_8), cicloalquila(C_3-C_8), arila ou heteroarila;

cada R^e são independentemente hidrogênio, (C_1-C_8)alquil ou aril;

R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila;

que compreende reagir um composto de fórmula (II”):



(II")

em que $X^{1'}$ é -NH-C(=O)R^d ou -$NR^{e'}_2$;

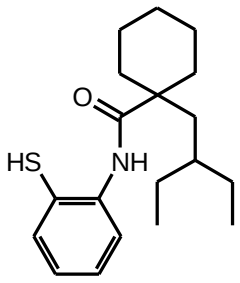
R^d é cicloalquila(C_3-C_8) substituída por alquila(C_1-C_8), em particular R^d é (2-Etil-butil)-ciclohexila;

$R^{e'}$ são hidrogênio;

$X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio, alquila(C_1-C_8), arila, heteroarila, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d ou –NR^e_2, em particular $X^{2'}$, $X^{3'}$ e $X^{4'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou alquila(C_1-C_8); e

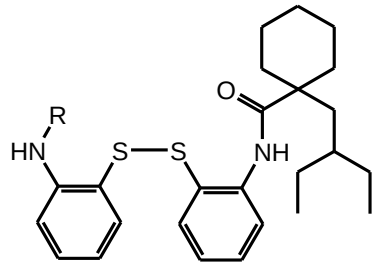
R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X^1, X^2, X^3 e X^4 são como definidos acima, com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0021] Em uma modalidade adicional a presente invenção fornece um processo para a preparação do composto de fórmula (I'):

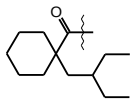


(I')

que compreende reagir um composto de fórmula (II'):

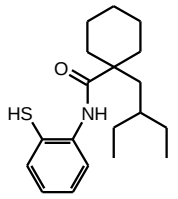


(II')

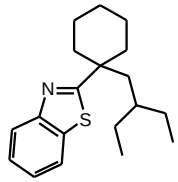
em que R é H ou 

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0022] Em uma modalidade adicional a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I') e Fórmula(X):

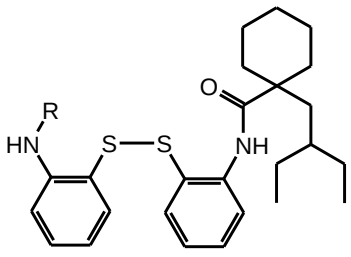


(I')

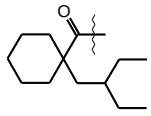


(X)

que compreende reagir um composto de fórmula (II'):

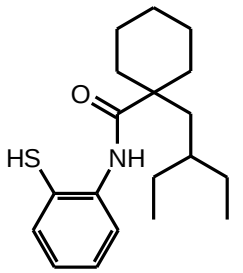


(II')

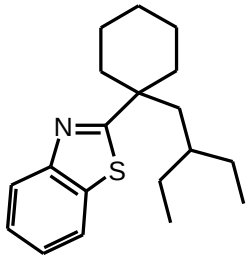
em que R é H ou 

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0023] Em outra modalidade a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I') e Fórmula(X):

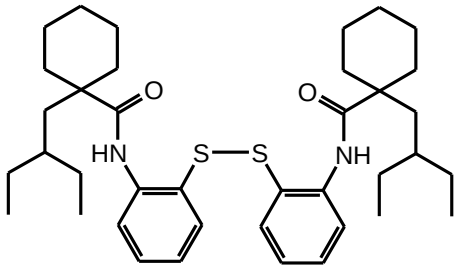


(I')



(X):

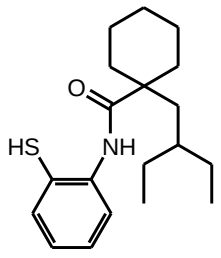
que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

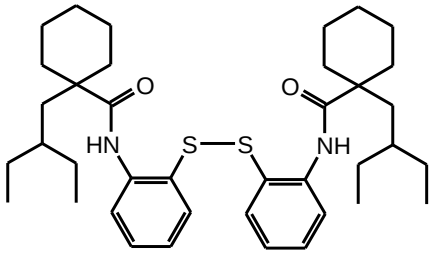
com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0024] Em outra modalidade a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I'):



(I')

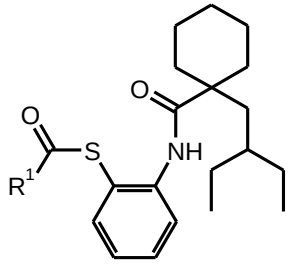
que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

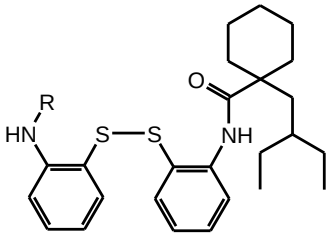
com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0025] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia):

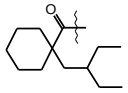


(Ia)

em que R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila, em particular R^1 é isopropila, que compreende reagir um composto de fórmula (II'):



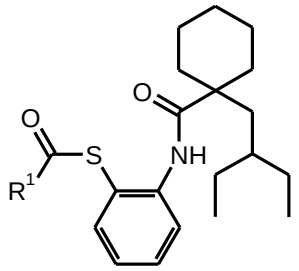
(II')

em que R é H ou 

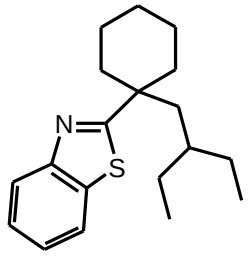
com H_2 na presença do agente de acilação como um derivado de anidrido [(alquil(C_1-C_8))C(=O)]$_2$O ou [aril(C=O)]$_2$O ou um derivado de haleto (alquil(C_1-C_8))C(=O)haleto ou

aril(C=O)haleto e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo. Em particular, quando R^1 é isopropila, o agente de acilação é anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0026] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (Ia) e Fórmula (X):

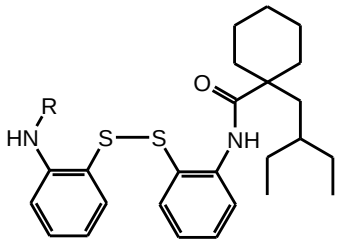


(Ia) e



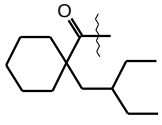
(X)

em que R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila, em particular R^1 é isopropila, que compreende reagir um composto de fórmula (II'):



(II')

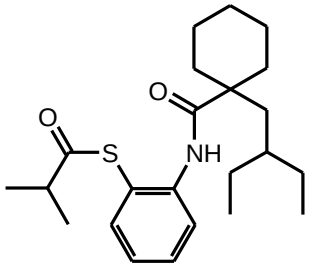
em que R é H ou



com H_2 na presença do agente de acilação como um derivado de anidrido [(alquil(C_1-C_8))C(=O)]$_2$O ou [aril(C=O)]$_2$O ou um derivado de haleto (alquil(C_1-C_8))C(=O)haleto ou aril(C=O)haleto e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo. Em particular, quando R^1 é isopropila,

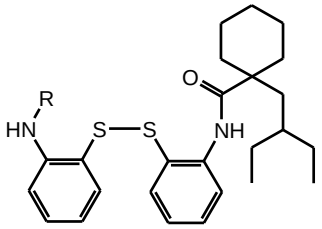
o agente de acilação é anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0027] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):

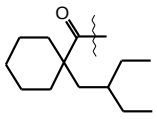


(I)

que compreende reagir um composto de fórmula (II'):

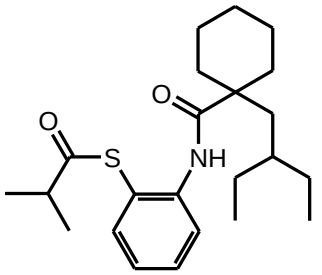
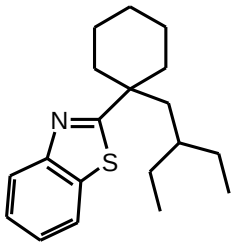


(II')

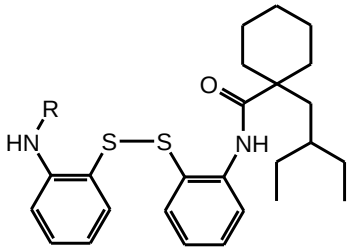
em que R é H ou 

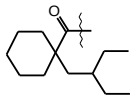
com H_2 na presença do agente de acilação como anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, mais particularmente o agente de acilação é anidrido isobutírico.

[0028] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) e Fórmula(X):


(I) e 
(X)

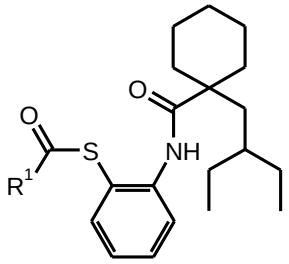
que compreende reagir um composto de fórmula (II'):


(II')

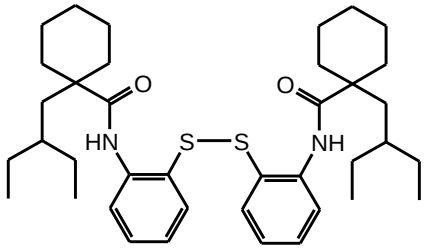
em que R é H ou 

com H_2 na presença do agente de acilação como anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, mais particularmente o agente de acilação é anidrido isobutírico.

[0029] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia):


(Ia)

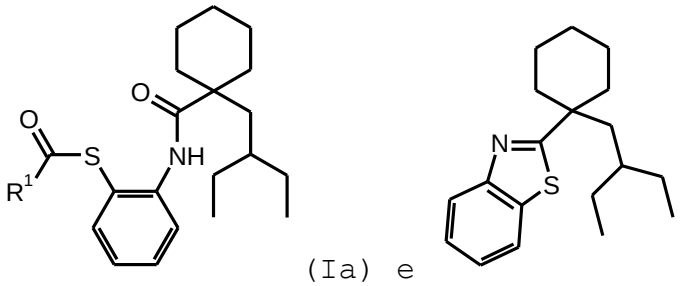
em que R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila, em particular R^1 é isopropila, que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

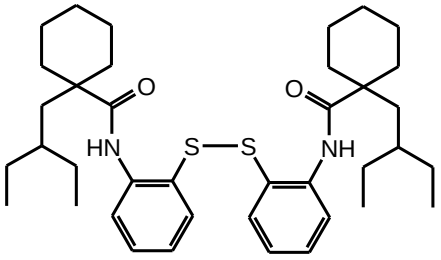
com H_2 na presença do agente de acilação como um derivado de anidrido [(alquil(C_1-C_8))C(=O)]$_2$O ou [aril(C=O)]$_2$O ou um derivado de haleto (alquil(C_1-C_8))C(=O)haleto ou aril(C=O)haleto e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo. Em particular, quando R^1 é isopropila, o agente de acilação é anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0030] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (Ia) e Fórmula(X):



(Ia) e (X)

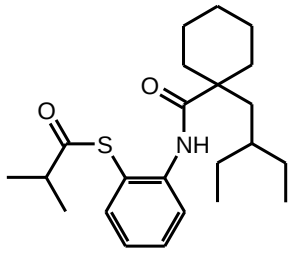
em que R^1 é alquila(C_1-C_8) ou arila, em particular R^1 é isopropila, que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

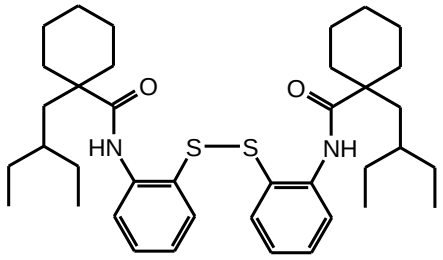
com H_2 na presença do agente de acilação como um derivado de anidrido $[(\text{alquil}(C_1\text{-}C_8))C(=O)]_2O$ ou $[\text{aril}(C=O)]_2O$ ou um derivado de haleto $(\text{alquil}(C_1\text{-}C_8))C(=O)$haleto ou aril(C=O)haleto e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo. Em particular, quando R^1 é isopropila, o agente de acilação é anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0031] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):



(I)

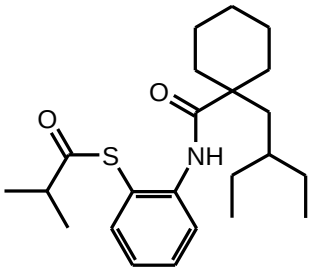
que compreende reagir um composto de fórmula (II):



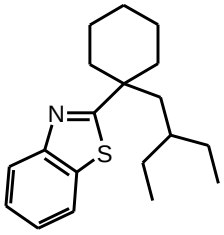
(II)

com H_2 na presença do agente de acilação como anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0032] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) e Fórmula(X):

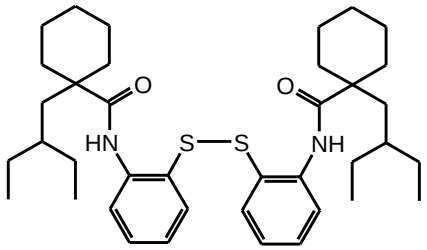


(I) e



(X)

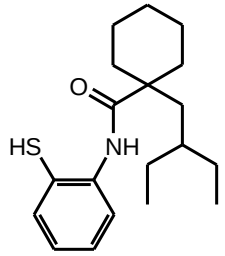
que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

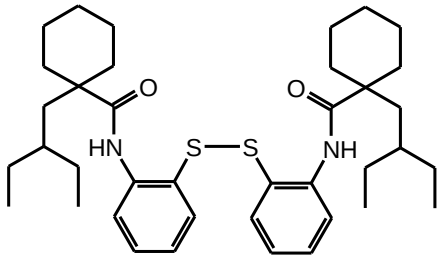
com H_2 na presença do agente de acilação como anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, em particular anidrido isobutírico.

[0033] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece um processo para a preparação de *S*-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenil]2-metilpropanotioato compreendendo a formação de um composto de fórmula (I'):



(I')

que compreende reagir um composto de fórmula (II):



(II)

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo.

[0034] A presente invenção como descrita aqui pode ser realizada na presença de um solvente ou uma mistura de dois ou mais solventes. Em particular o solvente é um solvente orgânico como o solvente como éter (ex., tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butilmetil éter ou dibutil éter) solvente como éster (ex., acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de butila), solvente de hidrocarboneto alifático (ex., hexano, heptano ou pentano), solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado (ex., ciclohexano ou ciclopentano) ou solvente aromático (ex., tolueno, o- m- ou p-xileno ou t-butil-benzeno) ou mistura dos mesmos. Em particular, a etapa de hidrogenação de acordo com a presente invenção é realizada na presença de um solvente selecionado a partir do solvente como éter, solvente como éster, solvente de hidrocarboneto alifático, solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado ou solvente aromático ou mistura dos mesmos, quando nenhum agente de acilação está presente, mais particularmente o solvente é solvente de hidrocarboneto alifático, solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado ou solvente aromático.

[0035] Em outra modalidade o derivado de anidrido pode agir como um solvente ou co-solvente, ex., razão molar anidrido/amidodissulfeto de 2 a 20, em particular 2 a 5.

[0036] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece um processo como descrito acima, em que o agente de acilação é anidrido isobutírico. Em particular, 2,0 a 4,0 equivalentes de anidrido isobutírico com relação a um dissulfeto de fórmula (II) são usados. Mais particularmente, 2,5 a 3,5 equivalentes são usados.

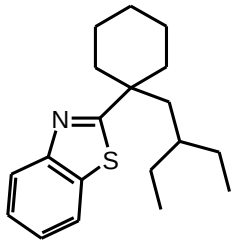
[0037] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece um processo como descrito acima em que a reação é realizada a temperatura até 150°C, em particular entre 25°C e 150°C, mais particularmente entre 60°C a 90°C, mais particularmente a 80°C.

[0038] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece um processo como descrito acima em que o H_2 é adicionado a uma pressão de pelo menos 0,1 bar, particularmente a uma pressão entre 0,1 a 100 bar, mais particularmente a uma pressão entre 0,2 bar a 30 bar, mais particularmente 5 a 25 bar.

[0039] Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece um processo como descrito acima em que o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é um catalisador de Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Paládio(0) Nanoparticulado microencapsulado em matriz de poliuréia (NP Pd(0) EncatTM 30), Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, ou Pt/C, ou uma mistura dos mesmos, particularmente o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é um catalisador de Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, ou Pt/C, ou uma mistura dos mesmos, mais particularmente o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ra-Ni ou Pt/C, mais particularmente o catalisador de hidrogenação

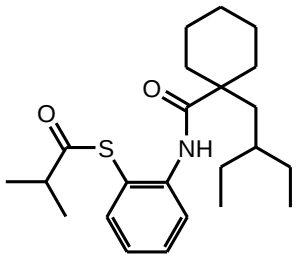
de metal de transição heterogêneo é Pd/C ou Ra-Ni. A hidrogenação pode ser realizada na presença de um excesso molar de paládio em direção a dissulfeto. Mais convenientemente, paládio é usado em quantidades catalíticas, ex., 0,001 a 0,1 equivalentes, preferidos 0,01 a 0,1 equivalentes com relação ao dissulfeto. O catalisador pode ser reutilizado algumas vezes tal que a razão entre o dissulfeto convertido e os moles de paládio empregada é aumentada correspondentemente.

[0040] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula (X):



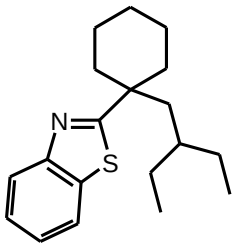
(X).

[0041] Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



(I)

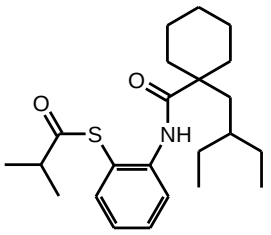
compreendendo um composto de fórmula (X)



(X)

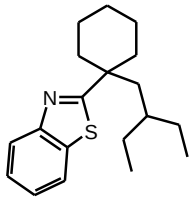
e tendo menos de 0,1% do composto de fórmula (X) por peso.

[0042] Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



(I)

compreendendo um composto de fórmula (X)

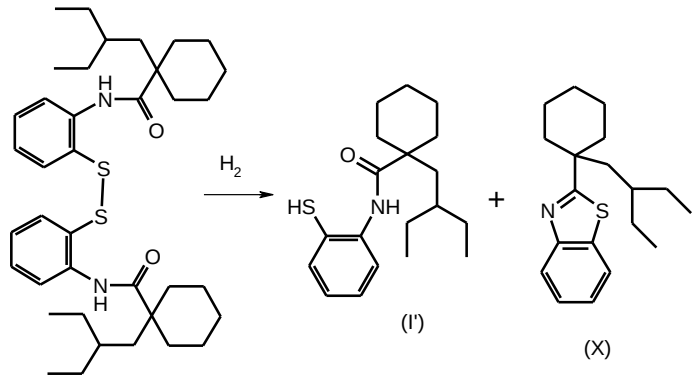


(X)

e tendo entre 1 ppb (partes por bilhão em peso) e 100 ppm (partes por milhão em peso) do composto de fórmula (X), em particular tendo entre 1 ppb e 1 ppm do composto de fórmula (X).

[0043] Compostos de fórmulas (I') e (X) podem ser preparados de acordo com um esquema 1 em que as condições do processo são descritas acima:

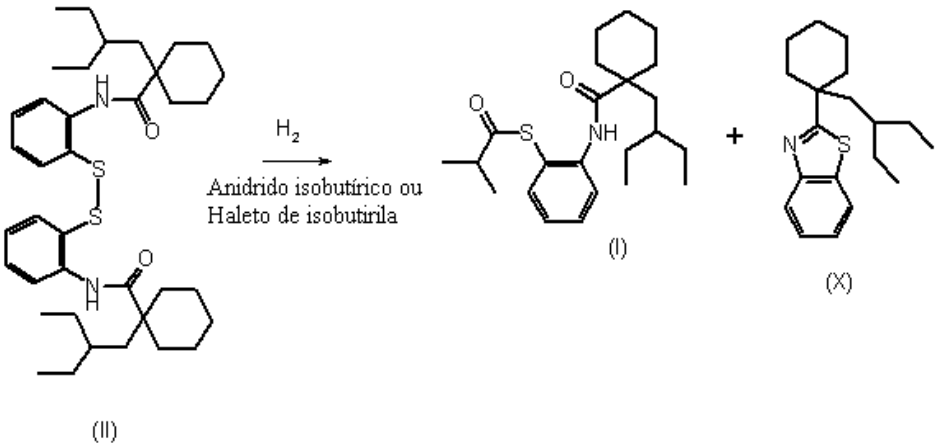
Esquema 1:



(II) (I') (X)

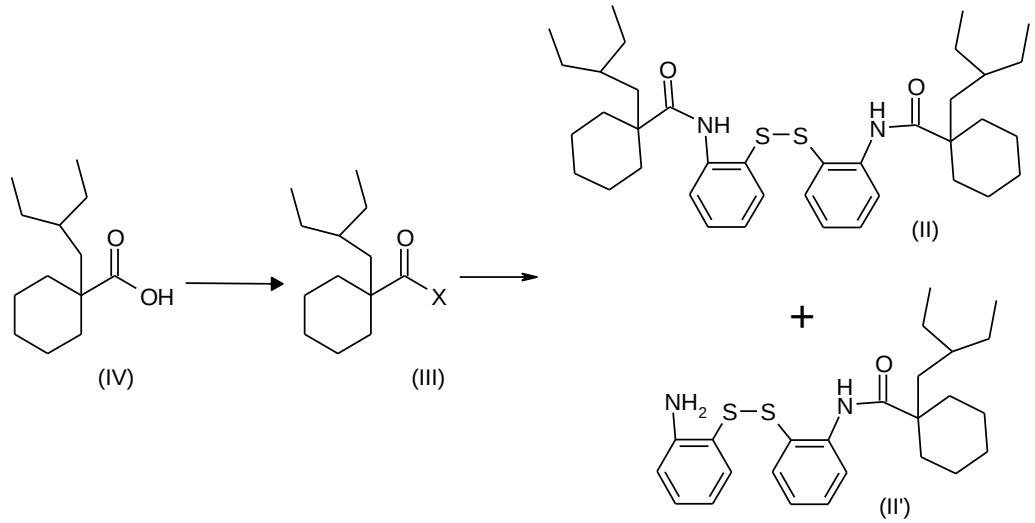
[0044] Composto de fórmulas (I) e (X) podem ser preparados de acordo com um esquema 2 em que as condições do processo são descritas acima:

Esquema 2:



[0045] Compostos de fórmulas (II) e (II') podem ser preparados de acordo com um esquema 3:

Esquema 3:



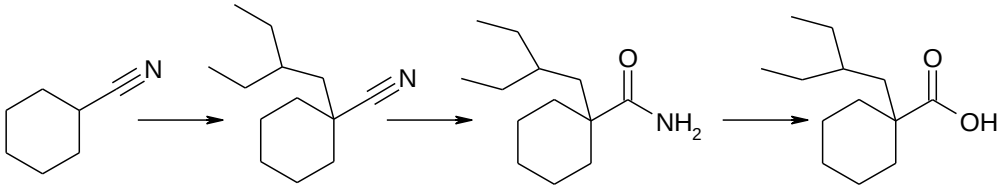
em que X é I, Br, Cl ou F. Em particular, o processo compreende reagir um derivado de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (IV) com um agente de halogenação, como PX_3, PX_5, SOX_2 ou NCX, COX_2 para obter o

haleto de acila de fórmula (III). A etapa de halogenação é de preferência realizada na presença da tri-alquilamina(C_1-C_5). Além disso, o processo compreende reagir haleto de acila com bis(2-aminofenil)dissulfeto para acilar os grupos amino do bis(2-aminofenil)dissulfeto na presença de uma base (ex, N-metilmorfolina, di-N-metilpiperazina, piridina).

[0046] Os materiais de partida, reagentes e catalisadores, que não tem sua rota sintética explicitamente divulgada aqui, estão geralmente disponíveis a partir de fontes comerciais ou são prontamente preparados usando os métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica. Por exemplo, os compostos de fórmulas (II) e (IV) podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos em Shinkai et al., J. Med. Chem. 43:3566-3572 (2000), WO 2007/051714 ou WO 2008/074677.

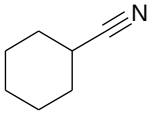
[0047] A preparação do composto de fórmula (IV) compreende a preparação de um derivado de ciclohexanocarbonitrila de fórmula (VI) seguida pelas etapas de hidrólise como descrito abaixo e no esquema 4 a seguir.

Esquema 4:



(VII) (VI) (V) (IV)

[0048] O composto de fórmula (VI) pode ser preparado pela reação do composto de fórmula (VII)

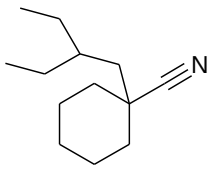


(VII)

com um agente de alquilação como 1-halo-2-etilbutano, ou 2-etil-1-butanol e um reagente de Grignard, como alquil(C_1-C_6)-magnésio-haleto, fenil-magnésio-haleto, heteroaril-magnésio-haleto ou cicloalquil(C_3-C_6)-magnésio-haleto. Em particular, a reação de acoplamento mencionada acima é realizada na presença de uma amina secundária. Em particular, o reagente de Grignard é adicionado à ciclohexanocarbonitrila, mais particularmente na presença de uma amina secundária, seguido pela adição de um agente de alquilação, como definido acima. Em particular, a reação de acoplamento mencionada acima é seguida por um resfriamento rápido de ácido mineral, como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico, mais particularmente pelo ácido clorídrico.

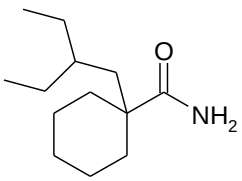
[0049] Composto de fórmula (IV) pode ser preparado pelas etapas a seguir:

a) hidrólise de um derivado de ciclohexanocarbonitrila de fórmula (VI):



(VI)

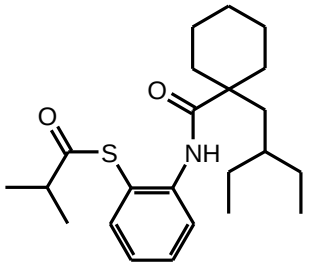
com H_2O na presença de um ácido forte, ou com uma base aquosa, para obter um derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (V);



(V)

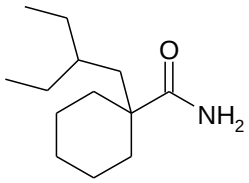
b) reagir o referido derivado de amida de ácido ciclohexanocarboxílico com um agente de nitrosilação, para obter o composto de fórmula (IV). O agente de nitrosilação pode ser gerado in situ ex., misturando H_2SO_4 e ácido nitroso (HNO_2) ou H_2SO_3/HNO_3 ou N_2O_3/H_2SO_4 ou HNO_3/SO_2 para obter ácido nitrosulfúrico ($NOHSO_4$).

[0050] Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



(I)

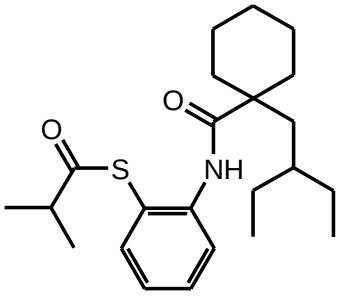
compreendendo um composto de fórmula (V)



(V)

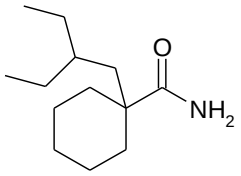
e tendo menos de 0,1% do composto de fórmula (V) por peso.

[0051] Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



(I)

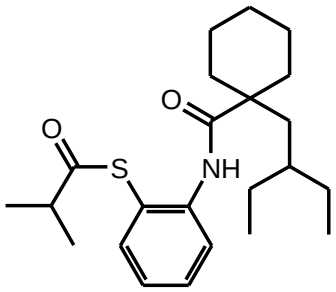
compreendendo um composto de fórmula (V)



(V)

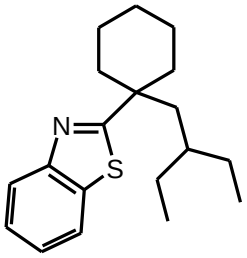
e tendo entre 1 ppb (partes por bilhão em peso) e 100 ppm (partes por milhão em peso) do composto de fórmula (V), em particular tendo entre 1 ppb e 1 ppm do composto de fórmula (V).

[0052] Em outra modalidade a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



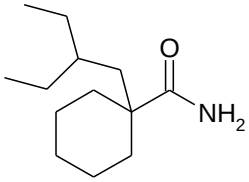
(I)

compreendendo um composto de fórmula (X)



(X)

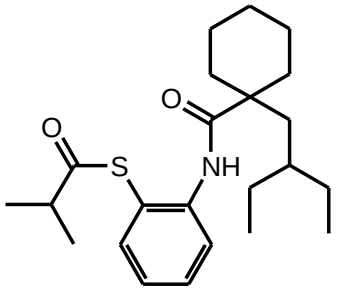
e um composto de fórmula (V)



(V)

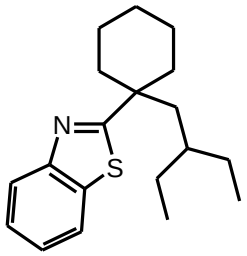
tendo menos de 0,1% do composto de fórmula (X) por peso e menos de 0,1% do composto de fórmula (V).

[0053] Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



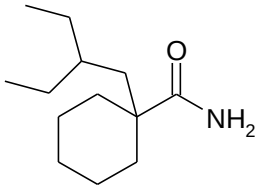
(I)

compreendendo um composto de fórmula (X)



(X)

e um composto de fórmula (V)



(V)

tendo entre 1 ppb (partes por bilhão em peso) e 100 ppm (partes por milhão em peso) do composto de fórmula (X) e entre 1 ppb (partes por bilhão em peso) e 100 ppm (partes por milhão em peso) do composto de fórmula (V), em particular tendo entre 1 ppb e 1 ppm do composto de fórmula (X) e entre 1 ppb e 1 ppm do composto de fórmula (V)

[0054] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), também conhecida como S-(2-{[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino}-fenil) éster de ácido

tioisobutírico, S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenil]2-metilpropanotioato ou como dalcetrapib, e um composto de fórmula (X). Em particular, a composição compreende um composto de fórmula (I) e entre 1 ppb e 100 ppm do composto de fórmula (X), mais particularmente entre 1ppb e 1 ppm.

[0055] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) e um composto de fórmula (V). Em particular, a composição compreende um composto de fórmula (I) e entre 1 ppb e 100 ppm do composto de fórmula (V), mais particularmente entre 1 ppb e 1ppm.

[0056] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), um composto de fórmula (X) e um composto de fórmula (V). Em particular, a composição compreende um composto de fórmula (I), entre 1 ppb e 100 ppm do composto de fórmula (X) e entre 1 ppb e 100 ppm do composto de fórmula (V).

[0057] Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é baseada no AUTONOM™ 2000, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistemática IUPAC. As estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando MDL ISIS™ versão 2,5 SP2. Qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas aqui indicam a presença de um átomo de hidrogênio.

[0058] Os exemplos seguintes são fornecidos com o propósito de ilustração adicional e não pretendem limitar o âmbito da invenção reivindicada.

[0059] As abreviaturas e definições seguintes são usadas: Ar (argônio), cloreto de ácido (1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilcloreto); amidodissulfeto (N,N'-(ditiodi-2,1-fenileno)bis-[1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxamida]); amidotiofenol (1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida); tioéster (S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexanocarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato); DTDA (2,2`-ditiodianilina); d.i. (deionizada); eq. (equivalente), EtOH (etanol), g (grama), HPLC (cromatografia líquida de alta performance), GC (cromatografia gasosa), h (hora); M (Molarity [mol/L]), MeOH (metanol); ml (mililitro), TA (temperatura ambiente).

[0060] A pressão indicada nas experiências é a pressão manométrica, isto é, a pressão em relação à pressão atmosférica local.

Exemplo 1: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato

[0061] Uma solução de 8,2 g de amidodissulfeto (12.9 mmol) em 16,9 g de tolueno e 6,1 g (38,7 mmol) anidrido isobutírico foi transferido junto com 552 mg de Pd/C (519 µmol Pd, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL, que foi vedado e 3 vezes pressurizado com 5 bar H_2 e liberado a pressão atmosférica. O autoclave foi aquecido sob o controle do programa para 80°C, em seguida carregado com 5 bar de H_2. A hidrogenação foi realizada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). Após este tempo, o autoclave foi resfriado até à temperatura ambiente, a pressão liberada e a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi evaporado a 50°C/15 mbar e dissolvido em 78 g de EtOH. A adição de 22 g H_2O d.i. sob

ar à TA leva à precipitação de 9,67 g de tioéster (rendimento de 96,3%) como cristais brancos com um ponto de fusão de 64,2 a 64,4°C. A quantidade observada de 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida era inferior a 0,5%.

Exemplo 2: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato

[0062] Este exemplo foi realizado em um maneira análoga ao exemplo 1 mas usando 12,8 g de tolueno. Após trabalho e cristalização, 9,63 g de tioéster como cristais brancos (rendimento 96%) com 100% de % de área HPLC de pureza, foi isolado.

Exemplo 3: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato

[0063] Este exemplo foi realizado em uma maneira análoga ao exemplo 1 mas usando 26,7 g de tolueno. Após trabalho e cristalização, 9,73 g de tioéster como cristais brancos (rendimento 97%) com 100% 100% de % de área HPLC de pureza, foi isolado.

Exemplo 4: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]2-metiltiopropionato

[0064] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g de tolueno e 6,1 g (38,7 mmol) de anidrido isobutírico foi transferido junto com 552 mg de Pd/C (519 µmol Pd, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 3 horas à temperatura de 90°C e 5 bar (0,5 MPa). Trabalho de acordo com o exemplo 1 proporcionou 9,63 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 95,9%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 5: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0065] Este Exemplo foi realizado em uma maneira análoga ao exemplo 1, mas utilizando 552 mg de 20% $Pd(OH)_2/C$ catalisador (519 µmol de Pd, úmido, ca. 50% em peso de H_2O), o qual foi lavado três vezes em primeiro lugar com THF e depois 3 vezes com Tolueno antes de serem transferidos para o autoclave. A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 5 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). Depois do trabalho de acordo com o exemplo 1, 9,76 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 97,2%) foram recuperados. A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 6: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0066] Este Exemplo foi realizado em uma maneira análoga ao exemplo 1, mas usando 1,15 g de catalisador 4,78% $nPdnAl_2O_3/Al_2O_3$ (519 µmol Pd, materiais SDC). A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 5 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). Trabalho de acordo com o exemplo 1 proporcionou 9,86 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 98,2%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 7: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0067] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g de tolueno e 6,1 g (38,7 mmol) de anidrido isobutírico foram transferidos junto com 552 mg de Pd/C (Pd a 519 µmol, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à

temperatura de 80°C e 0,2 bar (0,02 MPa). Trabalho de acordo com o exemplo 1 proporcionou 9,39 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 93,5%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 8: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0068] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g de acetato de etila e 6,1 g (38,7 mmol) de anidrido isobutírico foi transferido junto com 552 mg de Pd/C (Pd a 519 µmol, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). A análise de HPLC mostrou a conversão completa. Trabalho de acordo com o exemplo 1 proporcionou 8,54 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 85,1%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 9: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0069] Este Exemplo foi realizado em uma maneira análoga ao exemplo 8, mas usando terc-butil metil éter. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). A análise de HPLC mostrou a conversão completa. Trabalho de acordo com o exemplo 1 proporcionou 8,89 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 88,5%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 10: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0070] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g de tolueno e 4,2 g (38,7 mmol) de cloreto de isobutirila

foram transferidos junto com 552 mg de Pd/C (Pd a 519 µmol, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). Posteriormente, a mistura de reação foi analisada com HPLC e mostrou uma conversão de 70,6% de amido dissulfeto e de 52% de tioéster % de área de HPLC. Além disso, 2,9% de área de 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida e 14,5% de área de 2-[1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-benzotiazol foram formados.

Exemplo 11: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0071] Este exemplo foi realizado em uma maneira análoga ao exemplo 10, mas com 2,0 eq. de anidrido isobutírico (4,1 g, 25,8 mmol), como reagente. A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). A análise de HPLC mostrou a conversão completa. Trabalho de acordo com a exemplo 1 proporcionou 7,05 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 68,5%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 12: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0072] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 22,9 g de anidrido isobutírico (145 mmol) foram transferidos junto com 552 mg de Pd/C (Pd a 519 µmol, EVONIK E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. A mistura foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 5 bar (0,5 MPa). A análise de HPLC mostrou a conversão completa. Trabalho de acordo com o

exemplo 1 proporcionou 9,57 g de tioéster como cristais brancos (Rendimento 95,3%). A análise por HPLC mostrou uma pureza de 100% de área.

Exemplo 13: 1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil)-ciclohexanocarboxamida

[0073] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 22,9 g tolueno foram transferidos junto com 552 mg de Pd/C (519 µmol Pd, a Evonik E101 N/D 10%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 80°C e 10 bar (1,0 MPa). Posteriormente, a mistura de reação foi analisada com HPLC e mostrou uma conversão de 100% de amidodissulfeto e de 99,2% de amidotiofenol % de área de HPLC.

Exemplo 14: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0074] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g tolueno e 6,1 g (38,7 mmol) de anidrido isobutírico foi transferido junto com 327 mg de Raney-Ni (2,59 mmol Ni, a Evonik B113Z 46,5%) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 100°C e 1 bar (0,1 MPa). Posteriormente, a mistura de reação foi analisada com HPLC, mostrando uma conversão de 100% de amidodissulfeto e de 100% de tioéster.

Exemplo 15: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0075] 8,2 g de amidodissulfeto (12,9 mmol) em 16,8 g tolueno e 6,1 g (38,7 mmol) de anidrido isobutírico foi transferido junto com 1,35 g Paládio(0) Nanoparticulado microencapsulado em matriz de poliuréia (NP Pd(0) EncatTM 30,

comercializado por Sigma-Aldrich®) (540 µmol de Pd, 0,4 mmol de Pd/g) para um autoclave de aço inoxidável de 185 mL. Foi hidrogenada sob agitação vigorosa durante 18 horas à temperatura de 90°C e 30 bar (3 MPa). Posteriormente, a mistura de reação foi analisada com HPLC mostrou a conversão completa de amidodissulfeto e 100% do produto desejado. Este catalisador foi reutilizado nas mesmas condições durante mais 10 vezes, todas apresentaram o mesmo resultado, isto é, conversão completa e 100% do produto desejado.

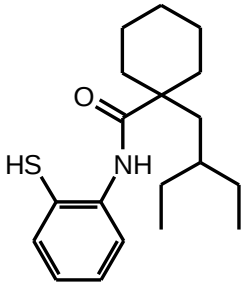
Exemplo 16: Síntese de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo hexanocarbonilamino]-fenil]-2-metiltiopropionato

[0076] No quadro abaixo, as reações foram realizadas de forma análoga ao exemplo 1, em que as condições de reação foram: 0,314 mmol de amidodissulfeto em 410 mg de tolueno, 3 eq. de anidrido isobutírico, 0,0403 eq. de catalisador metálico (especificamente mencionado na tabela a seguir), à 80°C, 5 bar, tempo de reação de 18 horas. Posteriormente, a mistura de reação foi analisada com HPLC.

Catalisadores	**Conversão HPLC [% de área]**	**Rendimento HPLC [% de área]**
3% Au/TiO2	69	65
5% Ru/Al_2O_3	81,1	71.8
5% Pt/C	99,0	73,0
5% Rh/C	87,0	73,0
93% Co_Al (~50%H2O)	49,0	43,0
5% Ir/CaCO3	70,0	65,5

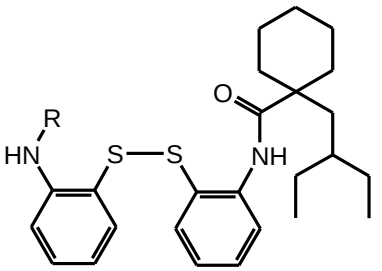
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I'):

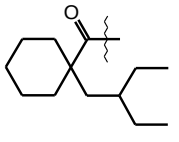


(I')

caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula (II'):

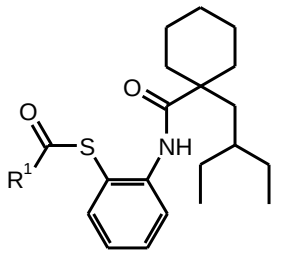


(II'),

em que R é H ou ,

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo, em que o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é um catalisador de Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, Pt/C ou uma mistura destes.

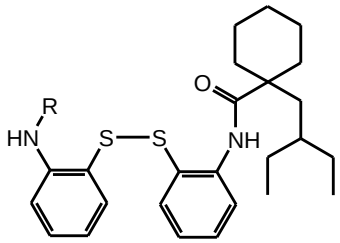
2. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia):



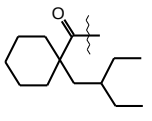
(Ia)

em que R^1 é isopropila,

caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula (II'):



(II'),

em que R é H ou ,

com H_2 na presença de um agente de acilação e um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo, em que o agente de acilação é anidrido isobutírico ou haleto de isobutirila, e o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é um catalisador de Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, Pt/C ou uma mistura destes.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o agente de acilação é anidrido isobutírico.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que são usados 2,0 a 4,0 equivalentes de anidrido isobutírico com relação ao dissulfeto de fórmula (II).

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que ocorre na presença de um solvente ou uma mistura de dois ou mais solventes.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é um solvente orgânico.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é um solvente tipo éter, solvente tipo éster, solvente de hidrocarboneto alifático, solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado ou solvente aromático ou mistura destes.

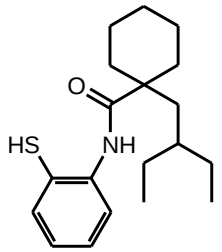
8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é selecionado a partir de um solvente tipo éter, solvente tipo éster, solvente de hidrocarboneto alifático, solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado ou solvente aromático ou mistura destes.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o solvente é solvente de hidrocarboneto alifático, solvente de hidrocarboneto alicíclico saturado ou solvente aromático.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o derivado de anidrido pode agir como um solvente ou co-solvente com uma razão molar anidrido/amidodissulfeto de 2 a 20.

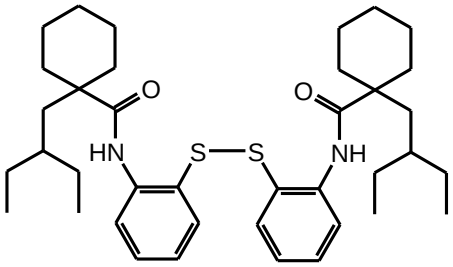
11. Processo para a preparação de *S*-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenil]2-

metilpropanotioato **caracterizado** pelo fato de que compreende a formação de um composto de fórmula (I'):



(I')

que compreende reagir o composto de fórmula (II):



(II)

com H_2 na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo, em que o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é um catalisador de Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ru/Al_2O_3, $Ir/CaCO_3$, Pt/C ou uma mistura destes.

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que H_2 é adicionado a uma pressão de pelo menos $1x10^5$ Pa (0,1 bar), particularmente a uma pressão entre $1x10^5$ e $1x10^7$ Pa (0,1 e 100 bar), mais particularmente a uma pressão entre $2x10^5$ e $3x10^6$ Pa (0,2 e 30 bar), mais particularmente de $5x10^5$ a $2,5x10^6$ Pa (5 a 25 bar).

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a reação é realizada a temperatura de até 150°C, em particular

entre 25°C e 150°C, mais particularmente entre 60°C e 90°C, mais particularmente a 80°C.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Au/TiO_2, Rh/C, Ra-Ni ou Pt/C.

15. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador de hidrogenação de metal de transição heterogêneo é Pd/C ou Ra-Ni.