

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 385 848**

(51) Int. Cl.:

**C07D 207/273** (2006.01)

**C07D 223/10** (2006.01)

**C07D 307/30** (2006.01)

**C07D 333/34** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07744618 .5**

(96) Fecha de presentación: **28.05.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2024330**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

(54) Título: **Procedimiento de producción de un compuesto mercapto heterocíclico**

(30) Prioridad:

**29.05.2006 JP 2006148586**

(73) Titular/es:

**SHOWA DENKO K.K.**

**13-9, SHIBADAIMON 1-CHOME MINATO-KU  
TOKYO 105-8518, JP**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2012**

(72) Inventor/es:

**YOROZUYA, Shinichi y  
AOKI, Hidemasa**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2012**

(74) Agente/Representante:

**Curell Aguilá, Mireia**

**ES 2 385 848 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 de producción de un compuesto mercapto heterocíclico.

5    **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de manera efectiva de un compuesto mercapto heterocíclico.

10    **Antecedentes de la invención**

Convencionalmente, los compuestos mercapto se han utilizado frecuentemente como materia prima para la síntesis de varios medicamentos y pesticidas. Especialmente, la utilidad como medicamento de los compuestos mercapto heterocíclicos está muy valorada (documento de patente 2), pero existen problemas industriales en relación a los 15 rendimientos y las materias primas en su producción.

Más específicamente, los compuestos mercapto heterocíclicos se producen mediante la reacción de los compuestos heterocíclicos con sales alcalinas de ácidos tiocarboxílicos o con tiourea. Antes de la reacción, los sustituyentes salientes (por ejemplo, grupo halógeno, grupo mesil, grupo tosil) diferentes de los sustituyentes diana de la reacción de sustitución se protegen y, después de la reacción, los sustituyentes protegidos se desprotegen (documento no de 20 patente 1, documentos de patente 1 a 3). Sin embargo, el procedimiento de producción que utiliza tiourea proporciona rendimientos bajos de los compuestos diana y no es industrialmente práctico (documento de patente 1). Además, las sales alcalinas de los ácidos tiocarboxílicos son costosas, y por consiguiente, la producción de los 25 compuestos mercapto heterocíclicos con esta sustancia no resulta satisfactoria en relación a su viabilidad industrial. (documento no de patente 1, documentos de patente 1 a 3). En vista de una viabilidad y un coste industrial, es deseable que los agentes sulfurizantes caros representados por las sales alcalinas de los ácidos tiocarboxílicos se pueden sustituir por agentes sulfurizantes baratos como los sulfuros de metal e sulfhidratos de metal. En los antecedentes de la técnica, sin embargo, la utilización de sulfhidrato sódico como agente sulfurizante ha dado como 30 resultado un rendimiento bajo (documento no de patente 1).

(documento de patente 1). Patente US nº 3328415

(documento de patente 2). Documento JP-2002543069T

35    (documento de patente 3). Documento JP-A-4 103584

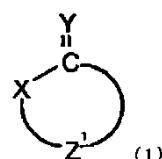
(documento no de patente 1). Fuchs, G.: "Some 2- or 3- mercapto substituted gamma-lactones" Arkiv For Kemi, Almquist Og Wiksell. Stockholm, Se, vol. 26, n 10, páginas 111-116.

40    **Descripción de la invención**

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para producir industrialmente compuestos mercapto heterocíclicos que sean útiles como materias primas o productos intermedios en la síntesis de medicamentos o pesticidas y agentes ondulantes permanentes, con un rendimiento elevado y una productividad 45 elevada utilizando materias primas fácilmente disponibles.

En el contexto de la presente invención se han realizado amplios y exhaustivos estudios y se ha desarrollado un procedimiento mediante el que los compuestos mercapto heterocíclicos se pueden producir fácilmente a partir de materias primas baratas y fácilmente asequibles. De esta forma, la presente invención se ha completado. Esto es, la 50 presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [16].

[1] Un procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos representados por la fórmula (1):

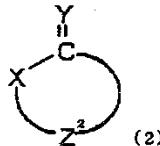


55

en la que,

X representa una de las estructuras de -O-, -S-, -NH-, y -NR<sup>1</sup>-; R<sup>1</sup> representa uno de los grupos alquilo, alcoxi y 60 alcoxialquilo que cada uno presenta de 1 a 6 átomos de carbono; Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR<sup>2</sup>-; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono; y Z<sup>1</sup> representa un grupo alquileno al que está unido por lo menos un grupo mercapto.

El procedimiento comprende la reacción de un sulfuro de metal o un sulfhidrato de metal con un compuesto representado por la fórmula (2) en presencia de un solvente a un pH de 7,0 a 11,0:



en la que, X e Y son tal como se define en la fórmula (1); y  $Z^2$  representa un grupo alquíleno al que está unido por lo menos un grupo halógeno.

- 10 [2] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según el punto [1] en el que  $Z^1$  en la fórmula (1) es un grupo alquíleno al que está unido un grupo mercapto y el grupo mercapto está unido directamente al átomo de carbono en la posición 2 del compuesto mercapto heterocíclico, y  $Z^2$  en la fórmula (2) es un grupo alquíleno al que está unido un grupo halógeno y el grupo halógeno está unido directamente al átomo de carbono en la posición 2 del compuesto representado por la fórmula (2).
- 15 [3] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según [1], en el que el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1) es un compuesto heterocíclico mercapto seleccionado de entre el grupo constituido por 2-mercaptop-4-butirolactona (2-mercaptop-4-butanolida),
- 20 2-mercaptop-4-metil-4-butirolactona,  
2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona,  
2-mercaptop-4-butirotiolactona,  
2-mercaptop-4-butirolactama,  
N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama,
- 25 N-etoxy-2-mercaptop-4-butirolactama,  
N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama,  
N-etil-2-mercaptop-4-butirolactama,  
N-(2-metoxi)ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama,  
N-(2-etoxy)ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama,
- 30 2-mercaptop-5-valerolactona,  
2-mercaptop-5-valerolactama,  
N-metil-2-mercaptop-5-valerolactama,  
N-etil-2-mercaptop-5-valerolactama,  
N-(2-metoxi)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama,
- 35 N-(2-etoxy)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama,  
2-mercaptop-6-hexanolactama.
- 40 [4] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [3], en el que el sulfuro de metal es un sulfuro de metal alcalino, un sulfuro de metal alcalino téreo o su mezcla.
- [5] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [3], en el que el sulfuro de metal es por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por sulfuro sódico, sulfuro de potasio, sulfuro de calcio y sulfuro de magnesio.
- 45 [6] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [3], en el que el sulfhidrato de metal es sulfhidrato sódico o sulfhidrato de potasio.
- [7] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [6], en el que el solvente es un solvente mixto de agua y un solvente orgánico en el que la proporción de peso del agua: solvente orgánico es de 1:0,1-10.
- 50 [8] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según el punto [7], en el que el solvente orgánico es uno o más solventes seleccionados de entre el grupo constituido por metanol, N-metilpirrolidona, acetona, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y N,N-dimetilformamida.
- 55 [9] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [8], en el que el pH se mantiene en el intervalo mencionado anteriormente mediante la adición de un ácido inorgánico o un álcali inorgánico a la solución de reacción desde el inicio de la reacción hasta la compleción de la reacción.
- 60 [10] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocíclicos según uno de los puntos [1] a [9], en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura no superior a 40°C.

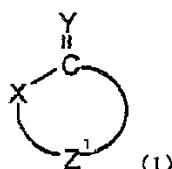
- 5 [11] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según uno de los puntos [1] a [10], en el que la reacción se lleva a cabo mediante la disolución o dispersión del sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal en el solvente y añadiendo el compuesto representado por la fórmula (2) a la solución o suspensión resultante y controlando la temperatura de la solución o suspensión en el intervalo de -20 a 40°C.
- 10 [12] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según uno de los puntos [1] a [11], en el que la reacción se lleva a cabo mediante la disolución o dispersión del sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal en el solvente; ajustando el pH de la solución o suspensión resultante en el intervalo de 7,5 a 11,1; y añadiendo el compuesto representado por la fórmula (2) a la solución o suspensión.
- 15 [13] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según el punto [12], en el que el pH de la solución o suspensión del sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal se consigue mediante la adición de un ácido inorgánico a la solución o suspensión y controlando la temperatura de la solución o suspensión a una temperatura que no sea superior a 40°C.
- 20 [14] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según uno de los puntos [1] a [13], en el que la proporción equivalente del compuesto representado por la fórmula (2) y el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal es de 1:0,8-5,0.
- 25 [15] El procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según uno de los puntos [1] a [14], que comprende además el ajuste del pH de la solución de reacción en el intervalo de 2,0 a 6,0 después de la compleción de la reacción.
- 30 Según el procedimiento de producción de la presente invención, los compuestos mercapto heterocílicos representados por la fórmula (1) se pueden obtener con un alto rendimiento y una productividad elevada. Además, puesto que el procedimiento de producción de la presente invención no implica etapas para la protección de sustituyentes con los grupos protectores y desproteger estos sustituyentes protegidos, el compuesto mercapto heterocílico se puede producir a través de un número reducido de etapas en comparación con los procedimientos convencionales. Es más, el procedimiento de producción de la presente invención es aplicable a los compuestos halogenoheterocílicos que presentan varios sustituyentes, y por consiguiente es extremadamente útil como procedimiento de producción industrial.
- 35

#### **Formas de realización preferidas de la invención**

40 En adelante, la presente invención se describirá con mayor detalle.

#### Compuestos mercapto heterocílicos

45 Los compuestos mercapto heterocílicos obtenibles mediante el procedimiento de producción de la presente invención están representados por la fórmula (1):



50 en la que X representa una estructura entre -O-, -S-, -NH-, o -NR<sup>1</sup>-; R<sup>1</sup> representa un grupo de entre un grupo alquilo, un grupo alcoxi y un grupo alcoxialquilo y que presentan cada uno de 1 a 6 átomos de carbono; Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR<sup>2</sup>-; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono; y Z<sup>1</sup> representa un grupo alquileno al que está unido por lo menos un grupo mercapto.

55 En la fórmula (1), X representa una estructura entre -O-, -S-, -NH-, o -NR<sup>1</sup>-. R<sup>1</sup> representa un grupo entre un grupo alquilo, un grupo alcoxi y un grupo alcoxialquilo y que presentan cada uno de 1 a 6 átomos de carbono. Entre ellos, los grupos alquilo, los grupos alcoxi y los grupos alcoxialquilo que presentan cada uno de 1 a 4 átomos de carbono son los preferidos, y los grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietilo y etoxietilo son los preferidos desde el punto de vista de la disponibilidad industrial de las materias primas y la manipulación.

60 En la fórmula (1), Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR<sup>2</sup>-. R<sup>2</sup> representa un átomo de

hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Entre ellos, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo son los R<sup>2</sup> preferidos desde el punto de vista de la disponibilidad industrial de las materias primas y la manipulación. Entre los compuestos mencionados anteriormente, un átomo de oxígeno es más preferido desde el punto de vista de la disponibilidad industrial de las materias primas y la manipulación

- 5 En la fórmula (1), Z<sup>1</sup> representa un grupo alquieno al que está unido por lo menos un grupo mercapto. El grupo mercapto puede estar unido en cualquier una posición del grupo alquieno sin ninguna limitación. El grupo mercapto puede estar unido al grupo alquieno o bien directamente o bien a través de otro grupo alquieno o similar (por ejemplo, el grupo mercaptoetilo puede estar unido a un átomo de carbono del grupo alquieno).
- 10 Sin embargo, cuando el grupo mercapto está unido directamente al grupo alquieno, es menos móvil que cuando está unido a través de otro grupo. Cuando se utiliza el compuesto de la fórmula (1) como un agente ondulante permanente, la reactividad del grupo mercapto hacia las uniones de cistina en el cabello aumenta. Por consiguiente, resulta preferido que el grupo mercapto esté directamente unido al grupo alquieno.
- 15 Cuando el grupo mercapto está unido directamente al grupo alquieno, resulta preferido que el grupo mercapto esté unido al átomo de carbono en la posición 2 del compuesto mercapto heterocílico representado por la fórmula (1) desde el punto de vista de una sustitución fácil del grupo halógeno en esta posición en el compuesto materia prima con el grupo mercapto. El "átomo de carbono de la posición 2" se refiere al primer átomo de carbono del átomo de carbono al que Y está unido, en la parte opuesta a la del sustituyente de -X- en la fórmula (1). Esta definición también se aplica al "átomo de carbono en la posición 2" en la fórmula (2). Los grupos alquilenos presentan deseablemente de 2 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono en la cadena principal. Los ejemplos de cadenas laterales que pueden estar presentes en los grupos alquilenos incluyen los grupos alquilo y los grupos alquenilos que presentan de 1 a 3 átomos de carbono.
- 25 Los ejemplos de los compuestos representados por la fórmula (1) que se pueden producir mediante el procedimiento de producción de la presente invención incluyen:
- 30 2-mercacho-3-propiolactona,  
2-mercacho-2-metil-3-propiolactona,  
2-mercacho-3-metil-3-propiolactona,  
2-mercacho-3-etil-3-propiolactona,  
2-mercacho-2,3-dimetil-3-propiolactona,  
2-mercacho-3-propiolactama,
- 35 2-mercacho-2-metil-3-propiolactama,  
2-mercacho-3-metil-3-propiolactama,  
2-mercacho-3-etil-3-propiolactama,  
2-mercacho-2,3-dimetil-3-propiolactama,  
2-mercacho-3-propiolactona,
- 40 2-mercacho-2-metil-3-propiolactona,  
2-mercacho-3-metil-3-propiolactona,  
2-mercacho-3-etil-3-propiolactona,  
2-mercacho-2,3-dimetil-3-propiolactona,  
3-mercacho-4-butirolactona,
- 45 2,3-dimercacho-4-butirolactona,  
2,4-dimercacho-4-butirolactona,  
3,4-dimercacho-4-butirolactona,  
3-mercacho-4-butirolactona,  
3-mercacho-4-butirolactama,
- 50 2,3-dimercacho-4-butirolactama,  
2,4-dimercacho-4-butirolactama,  
3,4-dimercacho-4-butirolactama,  
2-mercacho-4-butirolactona (también denominada 2-mercacho-4-butanolida),  
2-mercacho-2-metilo-4,4-dimetil-4-butirolactona,
- 55 2-mercacho-3-(2-propenil)-4-butirolactona,  
2-mercacho-4-metil-4-butirolactona,  
2-mercacho-2-metil-4-butirolactona,  
2-mercacho-3-metil-4-butirolactona,  
2-mercacho-4-metil-4-butirolactona,
- 60 2-mercacho-3,4-dimetil-4-butirolactona,  
2-mercacho-2-etil-4-butirolactona,  
2-mercacho-3-etil-4-butirolactona,  
2-mercacho-4-etil-4-butirolactona,  
2-mercacho-4-butirolactona,
- 65 2-mercacho-2-metil-4-butirolactona,  
2-mercacho-3-metil-4-butirolactona,

2-mercaptopropanoic acid,  
 2-mercaptopropanoic acid, 3,4-dimethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 2-ethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 3-ethyl-,  
 5 2-mercaptopropanoic acid, 4-ethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 4-butyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 2-methyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 3-methyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 4-methyl-,  
 10 2-mercaptopropanoic acid, 3,4-dimethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 2-ethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 3-ethyl-,  
 2-mercaptopropanoic acid, 4-ethyl-,  
 3-mercaptopropanoic acid,  
 15 4-mercaptopropanoic acid,  
 2,3-dimercaptopropanoic acid,  
 2,4-dimercaptopropanoic acid,  
 2,5-dimercaptopropanoic acid,  
 3,4-dimercaptopropanoic acid,  
 20 3-mercaptopentanoic acid,  
 3-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 4-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2,3-dimercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2,4-dimercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 25 2,5-dimercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 2-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 3-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-methyl-,  
 30 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 2-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 3-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-ethyl-,  
 35 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 2-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 3-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 40 2-mercaptopentanoic acid, 2-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 3-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 45 2-mercaptopentanoic acid, 2-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 3-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-methyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 2-ethyl-,  
 50 2-mercaptopentanoic acid, 3-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 4-ethyl-,  
 2-mercaptopentanoic acid, 5-ethyl-,  
 3-mercaptopentanol,  
 4-mercaptopentanol,  
 55 5-mercaptopentanol,  
 2,3-dimercaptopentanol,  
 2,4-dimercaptopentanol,  
 2,5-dimercaptopentanol,  
 3-mercaptopentanol,  
 60 4-mercaptopentanol,  
 5-mercaptopentanol,  
 2,3-dimercaptopentanol,  
 2,4-dimercaptopentanol,  
 2,5-dimercaptopentanol,  
 65 2-mercaptopentanol,  
 2-mercaptopentan-2-ol,

- 2-mercaptop-3-metil-6-hexanolactona,  
 2-mercaptop-4-metil-6-hexanolactona,  
 2-mercaptop-5-metil-6-hexanolactona,  
 2-mercaptop-6-metil-6-hexanolactona,  
 5 2-mercaptop-6-hexanolactama,  
 2-mercaptop-2-metil-6-hexanolactama,  
 2-mercaptop-3-metil-6-hexanolactama,  
 2-mercaptop-4-metil-6-hexanolactama,  
 2-mercaptop-5-metil-6-hexanolactama,  
 10 2-mercaptop-6-metil-6-hexanolactama,  
 2-mercaptop-6-hexanotiolactano,  
 2-mercaptop-2-metil-6-hexanotiolactano,  
 2-mercaptop-3-metil-6-hexanotiolactano,  
 2-mercaptop-4-metil-6-hexanotiolactano,  
 15 2-mercaptop-5-metil-6-hexanotiolactano,  
 2-mercaptop-6-metil-6-hexanotiolactano,  
 2-mercaptop-7-heptanolactona,  
 2-mercaptop-7-heptanotiolactona,  
 2-mercaptop-7-heptanolactama,  
 20 2-mercaptop-8-octanolactona,  
 2-mercaptop-8-octanotiolactona,  
 2-mercaptop-8-octanolactama,  
 2-mercaptop-9-nonalactona,  
 2-mercaptop-9-nonalactona,  
 25 2-mercaptop-9-nonalactama,

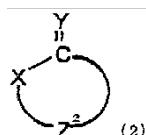
y derivados de N-alquilo de estas lactamas (por ejemplo, N-metil o N-etil derivados), N-alcoxi derivados (por ejemplo, N-metoxi o N-etoxi derivados) y N-alcoxialquilo derivados (por ejemplo, N-(2-metoxi)etilo o N-(2-etoxi)etilo derivados).

- 30 Entre ellos, el procedimiento de producción de la presente invención es adecuado para la aplicación en la producción industrial de 3-mercaptop-4-butirolactona, 2,3-dimercaptop-4-butirolactona, 2,4-dimercaptop-4-butirolactona, 3-mercaptop-4-butirolactama, 2,3-dimercaptop-4-butirolactama, 2,4-dimercaptop-4-butirolactama, 2-mercaptop-4-butirolactona(2-mercaptop-4-butanolida), 2-mercaptop-4-metil-4-butirolactona, 2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona, 2-mercaptop-4-butirotiolactona, 2-mercaptop-4-butirotiolactama, N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama, N-ethoxi-2-mercaptop-4-butirolactama, N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama, N-ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama, N-(2-metoxi)etil-2-mercaptop-4-butirolactama, N-(2-ethoxy)ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama, 2,3-dimercaptop-5-valerolactona, 2,4-dimercaptop-5-valerolactona, 2,5-dimercaptop-5-valerolactona, 3-mercaptop-5-valerolactama, 4-mercaptop-5-valerolactama, 2,3-dimercaptop-5-valerolactama, 2,4-dimercaptop-5-valerolactama, 2,5-dimercaptop-5-valerolactama, 2-mercaptop-5-valerolactona, 2-mercaptop-5-valerolactama, N-metil-2-mercaptop-5-valerolactama, N-ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama, N-(2-metoxi)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama, N-(2-ethoxy)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama y 2-mercaptop-6-hexanolactama.

- 45 Además, entre ellos, el procedimiento de producción de la presente invención es más adecuado para la aplicación en la producción industrial de 2-mercaptop-4-butirolactona(2-mercaptop-4-butanolida), 2-mercaptop-4-metil-4-butirolactona, 2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona, 2-mercaptop-4-butirotiolactona, 2-mercaptop-4-butirolactama, N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama, N-ethoxi-2-mercaptop-4-butirolactama, N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama, N-ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama, N-(2-metoxi)ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama, N-(2-ethoxy)ethyl-2-mercaptop-4-butirolactama, 2-mercaptop-5-valerolactona, 2-mercaptop-5-valerolactama, N-metil-2-mercaptop-5-valerolactama, N-ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama, N-(2-metoxi)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama, N-(2-ethoxy)ethyl-2-mercaptop-5-valerolactama y 2-mercaptop-5-hexanolactama.

#### Compuesto halogenoheterocíclico

- 55 En el procedimiento de producción de la presente invención, el compuesto halogenoheterocíclico utilizado como materia prima para la producción del compuesto mercapto heterocíclico se representa mediante la fórmula (2):



- 60 en la que, X e Y son como se define en la fórmula (1); y Z<sup>2</sup> representa un grupo alquíleno al que está unido por lo menos un grupo halógeno.

El compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) reacciona con un sulfuro de metal o un sulfhidrato de metal para formar el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1). Por lo tanto X e Y en la fórmula (2) son igual a X e Y en el compuesto objeto de la fórmula (1), respectivamente.

5 En la fórmula (2), Z<sup>2</sup> es diferente a Z<sup>1</sup> en la fórmula (1) y representa un grupo alquíleno al que está unido por lo menos un grupo halógeno (uno de entre -F, -Cl, -Br, -I y -At de la presente invención). El grupo halógeno de Z<sup>2</sup> se sustituye en la reacción del compuesto halogenoheterocíclico con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal y consecuentemente el grupo mercapto se introduce en el compuesto heterocíclico tal como se muestra en la fórmula (1). Por consiguiente, el número y la posición del (los) grupo(s) halógeno corresponden con los del grupo(s) mercapto de Z<sup>1</sup> en la fórmula (1), y Z<sup>2</sup> y Z<sup>1</sup> son distintos el uno del otro sólo en relación a si presentan el grupo halógeno o el grupo mercapto. En otras palabras, Z<sup>2</sup> exceptuando el grupo halógeno es igual a Z<sup>1</sup> exceptuando el grupo mercapto.

10 Por consiguiente, el compuesto representado por la fórmula (2) se puede seleccionar apropiadamente de forma que sustituyendo el grupo halógeno por el grupo mercapto se producirá el compuesto final deseado representado por la fórmula (1). Por ejemplo, cuando se ha de producir 2-mercaptop-4-butilactona, el compuesto representado por la fórmula (2) se puede seleccionar de entre 2-cloro-4-butilactona, 2-bromo-4-butilactona y 2-yodo-4-butilactona. También, cuando se ha de producir un 2,3-dimercapto-5-valerolactama, el compuesto representado por la fórmula (2) se puede seleccionar uno de entre 2,3-dicloro-5-valerolactama, 2,3-dibromo-5-valerolactama, 2,3-diyodo-5-valerolactama.

20 De los grupos halógenos, -Br es el preferido desde el punto de vista de la reactividad y la disponibilidad.

25 Los compuestos halogenoheterocíclicos representados por la fórmula (2) están disponibles comercialmente o se puede producir mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, los compuestos halogenoheterocíclicos representados por la fórmula (2) se pueden sintetizar a partir de derivados de lactona, de derivados de tiolactona o de derivados de una cetona cíclica comercialmente disponibles mediante uno de los procedimientos descritos en la patente US nº 4.247.468, "J. Med. Chem. 1987. 30. 1995-1998", "Tetrahedron Asymmetry 2003. 14. 2587-2594", Tetrahedron Letters 2005. 46. 3041-3044", y similares.

#### 30 Sulfuro de metal o sulfhidrato de metal

35 Según el procedimiento de producción de la presente invención, el compuesto mercapto heterocíclico final deseado (representado por la fórmula (1)) se puede producir mediante la reacción del compuesto halógeno heterocíclico correspondiente (representado por la fórmula (2)) con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal.

40 Los ejemplos de sulfuros de metal incluyen sulfuros de metales alcalinos y sulfuros de metales alcalinotérreos, y los ejemplos preferidos incluyen sulfuro sódico, sulfuro de potasio, sulfuro de magnesio y sulfuro de calcio. Entre ellos, el sulfuro sódico y el sulfuro de potasio son los más preferidos ya que son económicos y fácilmente asequibles a nivel industrial.

45 Los ejemplos de sulfhidratos de metal incluyen sulfhidratos de metal alcalino. El sulfhidrato sódico y el sulfhidrato de potasio son los preferidos ya que son económicos y fácilmente disponibles a nivel industrial.

#### 45 Solvente

50 Los ejemplos de solvente utilizados para la reacción del compuesto de la fórmula (2) con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal incluyen agua; monoalcoholes, como metanol, etanol e isopropanol; alcoholes polihídricos, como propilenglicol; cetonas, como acetona y metiletilectona; éteres, como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metiltercbutil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF) y dietiloéter; ésteres, como acetato de etilo y acetato de butilo; N,N-dimetilformamida (DMF); y N-metilpirrolidona. Estos solventes se utilizan separadamente o en combinación con dos o más tipos. Entre ellos, desde el punto de vista del rendimiento de la reacción y la separación de derivados del solvente, es más preferible utilizar uno o más solventes seleccionados de entre el grupo constituido por agua, metanol, acetona, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, MTBE, THF, dietiléter, DMF y N-metilpirrolidona.

55 Cuanto más pequeña es la cantidad de solvente utilizada, más fácilmente tiene lugar una reacción secundaria, dando como resultado posiblemente un rendimiento reducido del compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1). Aunque el aumento de la cantidad de solvente elimina una reacción secundaria y mejora el rendimiento del compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1), también diluye la concentración de la solución de reacción y puede disminuir la productividad. Por consiguiente, la cantidad de solvente se determina preferentemente equilibrando el rendimiento con la productividad. Específicamente, el solvente se puede utilizar en una cantidad de 100 a 2.000 partes por masa relativa a 100 partes por masa del compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2).

65 Cuando se utilizan dos o más de los solventes anteriores en combinación, se prefiere un solvente mixto de agua y el solvente orgánico. Desde el punto de vista de la mejora del rendimiento del compuesto final deseado, se utiliza agua

preferentemente en combinación con uno o más solventes orgánicos seleccionados de entre el grupo constituido por metanol, N-metilpirrolidona, acetona, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF y N,N-dimetilformamida, y es más preferible utilizarla en combinación con 1,2-dimetoxietano.

- 5 La proporción de mezcla de agua con el solvente orgánico (proporción de peso de agua: solvente orgánico) es preferentemente 1:0,1-10, más preferentemente 1:0,1-7,0, incluso más preferentemente 1:0,1-5,0.

#### pH durante la reacción

- 10 La reacción del compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal se lleva a cabo adecuadamente poniendo en contacto el compuesto halogenoheterocíclico y el sulfuro de metal o sulfhidrato de metal en presencia de un solvente. Preferentemente, el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal se disuelve o se dispersa en el solvente y el compuesto halógeno heterocíclico se pone en contacto con la solución o suspensión resultante.

- 15 La solución o suspensión del sulfuro de metal o sulfhidrato de metal presenta un pH de aproximadamente 14 sin ajuste del pH. Sin embargo, es importante que durante la reacción del compuesto halogenoheterocíclico con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal, el pH de la solución se mantenga de 7,0 a 11,0 y la reacción se lleva a cabo bajo este intervalo de pH. El pH de la solución de reacción es preferentemente de 7,0 a 10,0, más preferentemente de 7,0 a 9,5. Cuando el pH es inferior a 7,0, la conversión del material de partida no aumenta y el rendimiento tiende a ser bajo. Cuando el pH es superior a 11,0, el compuesto final producido se descompone mediante una reacción secundaria y el rendimiento tiende a ser bajo.

- 20 25 El pH de la solución de reacción se puede medir utilizando un medidor del pH comercialmente disponible. La medición del pH se puede llevar a cabo a la temperatura de la solución de reacción tal como está, sin la necesidad de cambiar la temperatura de la solución de reacción. En otras palabras, en la presente invención, el pH de la solución de reacción se mide a la temperatura a la que está durante la reacción.

30 35 El pH de la solución de reacción se puede ajustar mediante uno de los procedimientos siguientes:

- (i) Se añade con anterioridad un ácido a la solución o suspensión del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal en previsión de un cambio en el pH de la solución de reacción en la reacción del compuesto halogenoheterocíclico con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal, mediante la cual el pH de la solución o suspensión se ajusta antes de la reacción.

- (ii) La reacción se lleva a cabo mientras se añade un ácido o un álcali a la solución de reacción.

- (iii) Las operaciones (i) y (ii) se realizan conjuntamente.

- 40 45 50 Cuando se ajusta el pH de la solución o suspensión del sulfuro de metal o sulfhidrato de metal con anterioridad, es preferible que el pH se ajuste de forma que el pH de la solución de reacción se sitúe en el intervalo indicado anteriormente durante y después de la adición del compuesto halogenoheterocíclico.

Este ajuste de pH preliminar permite que el pH de la solución de reacción se sitúe en el intervalo entre 7,0 a 11,0 durante la reacción, y consecuentemente el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1) se produce sin un rendimiento elevado.

55 Los ácidos utilizados para el ajuste del pH incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, y los ácidos inorgánicos (ácidos minerales) preferentemente desde el punto de vista de que no se generan productos secundarios orgánicos. De los ácidos inorgánicos, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico que están disponibles industrialmente son los más preferidos. En este caso, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico se pueden utilizar separadamente o en combinación de dos o más tipos.

60 65 Cuando el pH se ajusta antes de la reacción, la temperatura de la solución o suspensión del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal se mantiene preferentemente a una temperatura de 40°C o inferior, más preferentemente a 25°C o inferior, incluso más preferentemente a 15°C o inferior durante el ajuste del pH. El límite inferior de la temperatura depende del tipo de solvente utilizado y no está especialmente limitado. En general, la temperatura se mantiene convenientemente a no menos de -20°C. En este caso, la medición del pH se puede llevar a cabo a esa temperatura.

- 65 Cuando el pH de la solución de reacción se ajusta de 7,0 a 11,0 durante la reacción, la fluctuación del pH se registra utilizando un medidor del pH en la solución de reacción, y se añade adecuadamente un ácido o un álcali para

mantener el pH dentro del intervalo indicado anteriormente.

Los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos se pueden utilizar como los ácidos citados anteriormente, y que los ácidos inorgánicos (ácidos minerales) son los preferidos desde el punto de vista de que no se generan productos secundarios orgánicos. De los ácidos inorgánicos, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico que están disponibles industrialmente son los más preferidos. En este caso, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico se pueden utilizar separadamente o en combinación de dos o más tipos.

Los álcalis adecuados para el ajuste de pH incluyen los álcalis inorgánicos que se utilizan generalmente en la industria. Los ejemplos de los álcalis preferidos incluyen soluciones acuosas de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, sulfhidrato sódico, sulfuro sódico, sulfuro de potasio e sulfhidrato de potasio.

Durante el ajuste del pH, se genera un gas de sulfuro de hidrógeno mediante la neutralización. Para evitar que el gas de sulfuro de hidrógeno salga liberado del sistema de reacción, que se suprima la cantidad total de ácido necesaria para el ajuste del pH y que se mejore el rendimiento de la reacción principal, es preferible utilizar un reactor cerrado.

#### Funcionamiento de la reacción

Se ilustra el procedimiento de adición del compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) a la solución o pasta del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal. Cuando el compuesto halogenoheterocíclico es líquido a temperatura ambiente, como en 2-halógeno-4-butilactona, 2-halógeno-4-tiolactona, 2-halógeno-4-etil-4-butilactona o 2-halógeno-4-metil-4-butilactona, el compuesto halógeno heterocíclico se puede añadir después de diluirlo con un solvente o se puede añadir sin diluir. Para evitar una reacción secundaria debido debida a un gradiente de concentración localizada, el compuesto halógeno heterocíclico se añade preferentemente después de que se haya diluido con un solvente. Por la misma razón, el compuesto halogenoheterocíclico que es sólido a una temperatura normal se añade preferentemente después de que se haya diluido con un solvente. Los ejemplos preferidos de solventes utilizados para la dilución incluyen los solventes orgánicos utilizados para la reacción mencionados anteriormente, y se pueden utilizar dos o más de los solventes orgánicos. Es conveniente que el compuesto halógeno heterocíclico se disuelva en el solvente orgánico y la solución resultante se añada a la solución o suspensión de sulfuro de metal o de sulfhidrato de metal.

La temperatura a la que el compuesto halógeno heterocíclico representado por la fórmula (2) se añade a la solución o suspensión del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal afecta enormemente el rendimiento del compuesto mercapto heterocíclico final. Por consiguiente, es preferible que la solución o suspensión del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal se enfrie de antemano, y el compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) se añada mientras se enfriá la solución de reacción durante la reacción. En el presente procedimiento, la temperatura de la solución de reacción es normalmente de 40°C o inferior, preferentemente 25°C o inferior, más preferentemente 15°C o inferior, incluso más preferentemente 5°C o inferior. Aunque el límite inferior de la temperatura no está especialmente limitado, la temperatura es adecuada a no menos de -20°C en vista a la productividad del compuesto final deseado.

Es aconsejable que el sistema de reacción se mantenga a una temperatura que no sea superior a 40°C durante las operaciones de adición de la materia prima mencionadas anteriormente hasta la compleción de la reacción del compuesto halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) con el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal. La reacción del compuesto de halógeno heterocíclico representado por la fórmula (2) con la solución o suspensión de sulfuro de metal o de sulfhidrato de metal tiene lugar preferentemente a una presión de 0,09 a 0,50 MPa, más preferentemente de 0,10 a 0,30 MPa. Cuando la presión es inferior a 0,09 MPa, la selectividad del compuesto final tiende a ser baja. Por el contrario, cuando la presión es superior a 0,50 MPa, se necesita un reactor especial, que no es adecuado para la producción industrial.

En la reacción mencionada anteriormente, la proporción equivalente de compuesto de halogenoheterocíclico representado por la fórmula (2) en relación al sulfuro de metal o al sulfhidrato de metal (compuesto halógeno heterocíclico: sulfuro de metal o sulfhidrato de metal) es preferentemente de 1:0,8-5,0, más preferentemente de 1:1,0-5,0. Cuando la proporción equivalente de sulfuro de metal o de sulfhidrato de metal en relación al compuesto halógeno heterocíclico es inferior al límite más bajo del valor indicado anteriormente, el rendimiento del compuesto mercapto heterocíclico final representado por la fórmula (1) puede disminuir. Aunque una proporción equivalente de sulfuro de metal o de sulfhidrato de metal en relación al compuesto halógeno heterocíclico que sea superior a 5,0 conduce a un rendimiento de la reacción elevado, el coste de la eliminación del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal excesivo aumenta, y el ajuste del pH de la solución de reacción requiere una gran cantidad de ácido para disminuir la concentración de la solución de reacción, que resulta frecuentemente en una productividad deteriorada y un valor industrial bajo del procedimiento de producción.

La solución de reacción después de la reacción contiene el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1) y un anión de tiolato suyo. La solución de reacción después de la reacción presenta un grupo neutro a alcalino, por lo que el compuesto mercapto heterocíclico final se oxida fácilmente. Entre los compuestos mercapto

heterocíclicos representados por la fórmula (1), los que presentan un esqueleto de lactona son los que más probablemente se hidrolicen.

Para suprimir la reducción del rendimiento debido a la oxidación, es preferible que se añada un ácido a la solución de reacción después de la reacción para ajustar el pH más ácido, seguido de las etapas de recuperación y purificación. En este procedimiento, el intervalo preferido del pH es de 2,0 a 6,0.

Los ácidos que se deben añadir a la solución de reacción después de la reacción para el ajuste del pH incluyen ácidos orgánicos de uso general, y los ácidos inorgánicos (ácidos minerales) que son los preferidos desde el punto de vista de que no se generan productos secundarios. De los ácidos inorgánicos, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico que están disponibles fácilmente industrialmente, son los más preferidos. En este caso, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido nítrico se pueden utilizar separadamente o en combinación de dos o más tipos.

Durante el ajuste del pH, es aconsejable añadir el ácido manteniendo al mismo tiempo la temperatura de la solución de reacción a una temperatura que no sea superior a 25°C para evitar la hidrólisis en una región localizada de pH bajo. La temperatura se mantiene preferentemente a una temperatura que no sea superior a 15°C, más preferentemente a no más de 5°C. Cuando la temperatura sobrepasa los 25°C, es probable que tenga lugar una hidrólisis. El límite más bajo de la temperatura no está especialmente limitado siempre y cuando el ajuste del pH se pueda realizar sin que la solución de reacción se congele.

A continuación se describen las operaciones para la recuperación y purificación del compuesto mercapto heterocíclico final.

Después de que se ha ajustado el pH de la solución de reacción después de la reacción como se ha descrito anteriormente, se añade a la reacción un solvente orgánico que no es compatible con la solución de reacción y de este modo se extrae la fase orgánica que incluye el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1).

Los ejemplos de solventes orgánicos utilizados para la extracción incluyen dietiléter, MTBE, isopropiléter, tolueno, diclorometano, 1,2-diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, hexanol y octanol. Se pueden utilizar adecuadamente uno o más de estos solventes. Desde el punto de vista de la seguridad y de un fácil tratamiento industrial, se pueden utilizar adecuadamente uno o más solventes seleccionados de entre el grupo constituido por MTBE, cloroformo, acetato de etilo y acetato de butilo.

En función del tipo y de la cantidad de solvente utilizado, la cantidad de sulfuro de metal o de sulfhidrato de metal utilizado y similares en la reacción, se pueden depositar sales inorgánicas en la solución de reacción después de la reacción. En este caso, es deseable que esas sales inorgánicas se extraigan mediante separación centrífuga o filtración de succión antes de la operación de extracción. Es aconsejable lavar una masa en un separador centrífugo o en un embudo de filtración por succión con el solvente orgánico utilizado para la extracción.

A continuación, se destila el solvente orgánico en la fase orgánica extraída. Es preferible que la temperatura de la solución de destilación durante la destilación del solvente orgánico en la fase orgánica extraída sea de 100°C o inferior, preferentemente de 70°C o inferior. En función del punto de ebullición del solvente orgánico utilizado para la extracción, el solvente se puede destilar bajo una presión reducida.

La evaporación del solvente orgánico utilizado para la extracción da como resultado una solución que contiene el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1). El compuesto mercapto heterocíclico se puede separar y purificar directamente mediante cromatografía en columna. Cuando el compuesto de la fórmula (1) es líquido, se puede purificar mediante destilación. Cuando el compuesto se purifica mediante destilación, es preferible que la destilación se realice bajo una presión reducida que se controla para que la temperatura del líquido se mantenga a una temperatura que no sea superior a 200°C, a través de la cual se evita la descomposición térmica del compuesto mercapto heterocíclico final. Es especialmente preferido que se controle la presión reducida de forma que la temperatura del líquido se mantenga a una temperatura que no sea superior a 150°C. Cuando el compuesto final es un compuesto cristalizable, se puede purificar mediante recristalización.

### Ejemplos

En adelante, la presente invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

En los ejemplos siguientes, a no ser que se indique lo contrario, "%" significa "% en masa"

En los ejemplos siguientes, el análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (en adelante abreviada "HPLC") se realizó en las condiciones siguientes:

Columna: Shodex NN-814, fabricada por SHOWA DENKO K.K.; con una longitud de 20 cm y un diámetro interior de

0,5 cm.

Temperatura de la columna: 40°C

Eluyente: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,1%, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8 mM

5 Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Detección: IR, UV (longitud de onda de detección: 210 nm)

También en los siguientes ejemplos, el pH se midió utilizando el siguiente medidor del pH:

10 Medidor del pH: controlador digital de pH, marca comercial: FD-02; fabricado por TKG

Electrodo del medidor del pH: electrodo para controlador de pH, marca comercial: CE-108C; fabricado por TKG.

### Ejemplo 1

15 Producción de 2-mercaptop-4-butirolactona

Se disolvieron 49 g (0,6 moles) de sulfhidrato sódico al 70% (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) en una mezcla de 34 g de 1,2-dimetoxietano (reactivo garantizado: fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) y 34 g de agua purificada (que se había destilado y pasado a través de un filtro de intercambio iónico) a temperatura ambiente.

20 Mientras la solución resultante se enfriaba con hielo (hasta 10°C o inferior) y bajo presión normal (aproximadamente 0,10 MPa) se añadieron 18 g de ácido clorhídrico (REACTIVO GARANTIZADO, 35% a 37%; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) agitando la solución para ajustar el pH de la solución a 8,9. Mientras que la solución se mantenía a una temperatura de 10°C o inferior, se añadieron gota a gota 34 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactona (fabricado por Tokyo CHEmical Industry Co., Ltd) en la solución durante aproximadamente 20 minutos.

25 Despues de la compleción de la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. El pH de la solución de reacción estaba dentro del intervalo de 7,5 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

30 Después, mientras la solución se enfriaba a 10°C o inferior, se añadían 24 g de ácido clorhídrico a la solución durante aproximadamente 5 minutos para ajustar el pH de la solución a 4,0. Se extrajo una sal inorgánica precipitada en la solución mediante filtración por succión, y se añadieron 20 g de acetato de etilo (REACTIVO GARANTIZADO; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) al filtrado resultante para extraer la fase orgánica. La fase acuosa resultante se volvió a extraer con 34 g de acetato de etilo. Estas fases orgánicas extraídas se combinaron. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante destilación bajo una presión reducida para proporcionar 19 g de 2-mercaptop-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 94°C/0,3 KPa; con un rendimiento del 78%)

### Ejemplo 2

40 Producción de 2-mercaptop-4-metil-4-butirolactona

Se repitieron los procedimientos del ejemplo 1 excepto que en lugar de 2-bromo-4-butirolactona, se utilizaron 36 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-metil-4-butirolactona (fabricado por SIGMA-ALDRICH Corporation). Consecuentemente, se sintetizaron 20 g de 2-mercaptop-4-metil-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 73°C/0,4 kPa; con un rendimiento del 77%). El pH de la solución de reacción estaba dentro del intervalo de 7,4 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-metil-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

### Ejemplo 3

50 Producción de 2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona

(1) Producción de 2-bromo-4-etil-4-butirolactona

55 Se añadieron 2 g (0,07 moles) de tribromuro de fósforo al 90% (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.) a temperatura ambiente a 46 g (0,4 moles) de 4-etil-4-butirolactona (fabricado por SIGMA-ALDRICH Corporation) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se calentó hasta los 100°C, y se añadieron gota a gota 64 g (0,4 moles) de bromo (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) a la mezcla a través de un recipiente de goteo durante una hora. Despues de finalizar la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó a una temperatura de 100°C durante una hora.

65 La solución de reacción despues de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron gradualmente 100 g de agua y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Ademas, la mezcla se extrajo mediante la adición de 200 g de acetato de etilo. La fase acuosa obtenida mediante la separación de la fase orgánica se volvió a extraer con 90 g de acetato de etilo.

Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y la fase orgánica resultante se secó mediante sulfato sódico anhidro (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.). La fase orgánica de la que se filtró el sulfato sódico se concentró y se destiló bajo una presión reducida para proporcionar 50 g de 2-bromo-4-etil-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 104°C/0,4 kPa; con un rendimiento de 65%).

5 (2) Producción de 2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona

La reacción se realizó sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1 excepto que se utilizaron 39 g (0,2 moles) del 2-bromo-4-etil-4-butirolactona anterior en lugar de 2-bromo-4-butirolactona, y la solución de reacción 10 después de la reacción se sometió a las operaciones de ajuste del pH, succión-filtración y extracción de la misma forma que en el ejemplo 1, seguido de una destilación-purificación del compuesto final para obtener 22 g de 2-mercaptop-4-etil-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 91°C/0,4 kPa; con un rendimiento de 75%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición 15 gota a gota de 2-bromo-4-etil-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

15 **Ejemplo 4**

Producción de 2-mercaptop-4-butirolactona

20 (1) Producción de 2-bromo-4-butirolactona

Se disolvieron 100 g (0,98 moles) de 4-butirolactona (fabricado por SIGMA-ALDRICH Corporation) en 90 g de acetato de etilo (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) y la solución resultante se calentó hasta 63°C. Se añadieron 25 a la solución 180 g (1,1 moles) de bromo (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) gota a gota a través de un recipiente de goteo durante 15 minutos. Después de la compleción de la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó a una temperatura de 63°C durante 24 horas.

Después de la solución de reacción después de la compleción de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron gradualmente 500 g de agua y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Además, la mezcla se 30 extrajo mediante la adición de acetato de etilo.

La fase acuosa obtenida mediante la separación de la fase orgánica se volvió a extraer con 900 g de acetato de etilo.

35 Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y la fase orgánica resultante se secó mediante sulfato sódico anhidro (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.). La fase orgánica de la que se filtró el sulfato sódico se concentró y se destiló bajo una presión reducida para proporcionar 66 g de 2-bromo-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 62°C/0,2 kPa; con un rendimiento de 37%).

40 (2) Producción de 2-mercaptop-4-butirolactona

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1, se realizó la reacción utilizando 36,2 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactona producida anteriormente, y la solución de reacción después de la reacción se sometió a las 45 operaciones de ajuste del pH, succión-filtración y extracción de la misma forma que en el ejemplo 1, seguido de una destilación-purificación del compuesto final para obtener 21,4 g de 2-mercaptop-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 62°C/0,2 kPa; con un rendimiento de 80%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

50 **Ejemplo 5**

Producción de 2-mercaptop-6-hexanolactama

55 (1) Producción de 2-bromo-6-hexanolactama

Una solución de benceno (50 g; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) en la que se disolvieron 240 g (1,5 moles) de bromo (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) se enfrió con hielo hasta 10°C. A la solución enfriada se le añadieron 450 g (1,6 moles) de tribromuro de fósforo al 90% (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) mientras se mantenía la temperatura de la solución de reacción a 10°C o inferior, y la solución de 60 reacción resultante se agitó durante 60 minutos. En la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de benceno (220 g) en la que se disolvieron 85 g (0,75 moles) de 6-hexanolactama disponible comercialmente a través de un recipiente de goteo durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la solución de reacción a 10°C o inferior.

65 Despues de la compleción de la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó hasta 45°C y se agitó durante 5,5 horas. La solución de reacción después de la reacción se vertió en 1.000 g de hielo y la fase de benceno

resultante se recuperó mediante la separación de las fases. La fase de benceno recuperada se concentró bajo una presión reducida para proporcionar 53,5 g de un cristal crudo de 2-bromo-6-hexanolactama.

(2) Producción de 2-mercaptop-6-hexanolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1, la reacción se realizó utilizando 39 g del cristal crudo de 2-bromo-6-hexanolactama producido anteriormente y la solución de reacción después de la reacción se sometió a las operaciones de ajuste del pH, succión-filtración y extracción de la misma forma que en el ejemplo 1, seguido de una concentración en la que el volumen de la solución de reacción se redujo a aproximadamente la mitad bajo una presión reducida. A la solución de reacción concentrada, se le añadieron 330 g de acetato de etilo (REACTIVO GARANTIZADO, fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) para extraer la solución de reacción. La fase acuosa resultante se volvió a extraer con 330 g de acetato de etilo. Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar un cristal crudo de 2-mercaptop-6-hexanolactama. El cristal crudo obtenido de 2-mercaptop-6-hexanolactama se separó-purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en la que la fase móvil era un vehículo mezclado de hexano y acetato de etilo (la proporción de volumen de hexano:acetato de etilo era de 2:1). Consecuentemente, se obtuvieron 26,1 g (0,18 moles) de un cristal de 2-mercaptop-6-hexanolactama (con un rendimiento de 24% de 6-hexanolactama). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-6-hexanolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

**Ejemplo 6**

Síntesis de N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama

(1) Producción bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico

Se sintetizó un bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico a partir de 4-butirolactona mediante el procedimiento siguiente similar al procedimiento de A. Kamal *et al.* (Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 2587-2594).

Se añadieron 12,5 g (0,046 moles) de tribromuro de fósforo (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd) a 100 g (1,15 moles) de 4-butirolactona (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd) para producir una solución.

En la solución obtenida anteriormente, se añadieron 200 g (1,25 moles) de bromuro (fabricado por Wako Pure Chemical Industry Ltd.) gota a gota durante aproximadamente 2 horas, mientras se mantenía la temperatura de la solución a aproximadamente 10°C o inferior y se agitó la solución. Despues de la compleción de la adición gota a gota, la temperatura de la solución de reacción resultante se llevó a una temperatura de 70°C y se añadieron gota a gota 200 g (1,25 moles) de bromuro (fabricado por Wako Pure Chemical Industry Ltd.) durante aproximadamente 30 minutos. La temperatura de la solución de reacción después de la compleción de la adición gota a gota se llevó a una temperatura de 80°C y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas.

Después de la compleción de la reacción, se insertó un tubo de cristal en la solución de reacción, y se insufló nitrógeno a la solución de reacción a través del tubo de cristal, para de este modo extraer el bromuro sin reaccionar y el bromuro de hidrógeno generado por la reacción. La solución de reacción resultante se destiló bajo presión reducida para proporcionar 190 g (0,61 moles) bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico (que presentaba un punto de ebullición de 87 a 88°C/0,7 kPa; con un rendimiento de 53%).

(2) Síntesis de N-metil-2-bromo-4-butirolactama

Se sintetizó N-metil-2-bromo-4-butirolactama a partir del bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico mediante el procedimiento siguiente similar al procedimiento de A. Kamal *et al.* (Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 2587-2594).

Una mezcla de solución de 31,6 g (0,4 moles) de solución acuosa de metilamina al 40% (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) y 13,2 g de agua se enfrió hasta una temperatura de 10°C o inferior. Mientras se mantenía la mezcla de solución a 10°C o inferior, se añadieron gota a gota 148 g (0,48 moles) de bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico en la mezcla de solución durante 15 minutos. Despues de la compleción de la adición gota a gota, la temperatura de la solución de reacción resultante se llevó a 30°C y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 200 g de cloroformo a la solución de reacción para extraer la fase orgánica. La fase orgánica se separó y se secó mediante la adición de sulfato de magnesio.

La fase orgánica de la que se había filtrado el sulfato de magnesio se concentró para proporcionar un cristal crudo. El cristal crudo se lavó con una mezcla de solución 1:1 de dietiléter:hexano para producir 85,6 g (0,33 moles) de amida de ácido N-metil-2,4-dibromobutírico (que presentaba un punto de fusión de 54°C; con un rendimiento de 69%). El cristal obtenido se disolvió en 720 g de THF (Reactivo garantizado; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.).

La solución resultante se enfrió con hielo hasta 10°C o inferior y se añadieron gradualmente 26,4 g (0,66 moles) de

NaH al 60% en aceite mineral (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) durante aproximadamente 15 minutos. Despues de la compleción de la adición, la temperatura de la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La solución de reacción después de la reacción se concentró hasta aproximadamente un tercio del peso original, y el concentrado se introdujo en 400 g de una mezcla de hielo y agua. La mezcla de solución resultante se extrajo con 400 g de cloroformo. La fase de cloroformo resultante se concentró, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 45,6 g (0,25 moles) de N-metil-2-bromo-4-butirolactama (con un rendimiento de 77%).

(3) Síntesis de N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama

Se disolvieron 19,1 g (0,24 moles) de sulfhidrato sódico al 70% (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) en una mezcla de solvente de 13,1 g de 1,2-dimetoxietano (Reactivio garantizado; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) con 13,1 g de agua purificada (que había sido destilada y filtrada a través de un filtro de intercambio iónico) a temperatura ambiente. Mientras la solución resultante se enfrió con hielo (hasta 10°C o inferior) y bajo una presión normal (aproximadamente 0,10 MPa), se añadieron 8,8 g de ácido clorhídrico (reactivo garantizado; 35% a 37%; fabricado JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) con agitación de la solución para ajustar el pH de la solución a 8,9, y la temperatura de la solución se enfrió con hielo hasta 10°C o inferior. Mientras se enfriaba la solución para mantener la temperatura de la solución a 10°C o inferior, se añadió gota a gota una mezcla de solución de 35,6 g (0,2 moles) de N-metil-2-bromo-4-butirolactama y se añadieron 156 g de DMF gota a gota a la solución durante aproximadamente 30 minutos. La solución de reacción después de la compleción de la adición gota a gota se agitó durante 5 minutos. El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de N-metil-2-bromo-4-butirolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

Después, mientras la solución se enfriaba a 10°C o inferior, se añadieron 8,8 g de ácido clorhídrico a la solución durante aproximadamente 2 minutos para ajustar el pH de la solución a 6,0. Se extrajo mediante succión-filtración una sal inorgánica depositada en la solución, y se añadieron 310 g de acetato de etilo (Reactivio garantizado; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) al filtrado resultante para extraer la fase orgánica. La fase acuosa resultante se volvió a extraer con 550 g de acetato de etilo. Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y la fase orgánica resultante se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía por columna de gel de sílice para proporcionar 20,6 g (0,157 moles) de N-metil-2-mercaptop-4-butirolactama (con un rendimiento de 78%).

### Ejemplo 7

#### Síntesis de 2-mercaptop-4-butirolactama

(1) Síntesis de 2-bromo-4-butirolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizó bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y que se utilizó amoniaco acuoso en lugar de solución acuosa de metilamina al 40%, se obtuvieron 73,5 g (0,30 moles) de amida de ácido 2,4-dibromobutírico (que presentaba un punto de fusión de 79°C; con un rendimiento de 63%) en forma de cristal. El cristal obtenido se disolvió en 650 g de THF (Reactivio garantizado: fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.). La solución resultante se enfrió con hielo hasta 10°C o inferior y se le añadieron gradualmente 24 g (0,60 moles) de NaH al 60% en aceite mineral (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) durante aproximadamente 15 minutos. Despues de la compleción de la adición, la temperatura de la solución de reacción resultante se elevó hasta temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción después de la reacción se evaporó y se concentró a aproximadamente un tercio del peso original, y el concentrado se introdujo en 360 g de una mezcla de hielo y agua. La mezcla de la solución resultante se extrajo con 360 g de cloroformo. La fase de cloroformo resultante se evaporó y se concentró, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 37,9 g (0,23 moles) de 2-bromo-4-butirolactama (con un rendimiento del 27%)

(2) Síntesis de 2-mercaptop-4-butirolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizaron 32,8 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactama en lugar de N-metil-2-bromo-4-butirolactama, se sintetizaron 18,1 g (0,15 moles) de 2-mercaptop-4-butirolactama (con un rendimiento del 77%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

**Ejemplo 8**Síntesis de N-etil-2-mercaptop-4-butirolactama

## 5 (1) Síntesis de N-etil-2-bromo-4-butirolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizó bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y que se utilizó una solución acuosa de etilamina al 70% en lugar de una solución acuosa de metilamina al 40%, se obtuvieron 91,7 g (0,336 moles) de amida de ácido N-etil-2,4-dibromobutírico (con un rendimiento del 70%). Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 7, se realizó la reacción utilizando 81,9 g (0,30 moles) de la amida del ácido N-etil-2,4-dibromobutírico mencionado obtenido anteriormente. Consecuentemente, se obtuvieron 40,9 g (0,21 moles) de N-etil-2-bromo-4-butirolactama (con un rendimiento del 71%).

## 15 (2) Síntesis de N-etil-2-mercaptop-4-butirolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizaron 38,4 g (0,2 moles) de N-etil-2-bromo-4-butirolactama en lugar de de N-metil-2-bromo-4-butirolactama, se sintetizaron 23,8 g (0,16 moles) de N-etil-2-mercaptop-4-butirolactama (con un rendimiento del 82%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,5 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de N-etil-2-bromo-4-butirolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

**Ejemplo 9**25 Síntesis de N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama

## (1) Síntesis de N-metoxi-2-bromo-4-butirolactama

30 Se sintetizó N-metoxi-2-bromo-4-butirolactama utilizando bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico mediante el procedimiento siguiente similar al procedimiento de Ikuta *et al.* (Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 1995-1998).

35 Se mezclaron 52 g (0,62 moles) de hidrocloruro de O-metilhidroxiamina (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.), 100 g de agua purificada (que se había destilado y se había filtrado a través de un filtro de intercambio iónico) y 500 ml de cloroformo (Reactivos garantizados; fabricados por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) mediante agitación bajo un ambiente de enfriamiento con hielo. A la mezcla resultante, se le añadió una mezcla de solución de 169 g (0,55 moles) de bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico y 100 ml de cloroformo. En la mezcla resultante, se añadieron gota a gota 100 ml de una solución acuosa en la que se habían disuelto 50 g de NaOH mientras se enfriaba la solución de reacción para que la temperatura de la reacción fuera de 10°C o inferior.

40 45 Después de la compleción de la adición gota a gota, la fase de cloroformo resultante de la solución de reacción se separó y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, una solución hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada por este orden, seguido del secado de la fase mediante sulfato de magnesio. Esta solución resultante se concentró bajo una presión reducida para producir 130 g de aceite que contenía amida de ácido N-metoxi-2,4-dibromobutírico. El aceite se sometió a la siguiente reacción sin una purificación especial.

50 55 Se disolvieron 130 g del aceite que contenía amida del ácido N-metoxi-2,4-dibromobutírico obtenido anteriormente en 500 mL de benceno. A la solución resultante, se le añadieron gradualmente 12 g de hidruro de sodio mientras se enfriaba la solución hasta una temperatura entre 15°C y 20°C. Despues de la compleción de la adición, se añadió hielo a la solución de reacción resultante para descomponer el exceso de hidruro de sodio. La solución resultante se lavó con una solución salina saturada, y después secó la solución mediante sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo una presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice y acetona-benceno. Consecuentemente, se obtuvieron 39 g (0,2 moles) de N-metoxi-2-bromo-4-butirolactama (con un rendimiento del 36% de ácido de bromuro 2,4-dibromobutírico).

## 55 (2) Síntesis de N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama

60 Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizaron 39 g (0,2 moles) de N-metoxi-2-bromo-4-butirolactama en lugar de N-metil-2-bromo-4-butirolactama, se sintetizaron 23,8 g (0,16 moles) de N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama (con un rendimiento del 81%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,5 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de N-metoxi-2-bromo-4-butirolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

**Ejemplo 10**Síntesis de N-metoxi-2-mercaptop-4-butirolactama

## 5 (1) Síntesis de N-etoxy-2-bromo-4-butirolactama

Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 9 excepto que se utilizaron 169 g (0,55 moles) de bromuro ácido 2,4-dibromobutírico obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y que se utilizaron 61 g (0,62 moles) de hidrocloruro O-etilhidroxí amina (fabricado por Pure Chemical Industries Ltd.) en lugar de hidrocloruro O-metilhidroxiamina, se obtuvieron 137 g de un aceite que contenía amida de ácido N-etoxy-2,4-dibromobutírico. El aceite se sometió a la siguiente reacción sin una purificación especial.

15 Se disolvieron 137 g del aceite obtenido anteriormente que contenía amida de ácido N-etoxy-2,4-dibromobutírico en 500 ml de benceno. A la solución resultante, se le añadieron gradualmente 12 g de hidruro de sodio mientras se enfriaba la solución hasta entre 15°C a 20°C. Despues de la compleción de la adición, se añadió hielo a la solución de reacción resultante para descomponer el exceso de hidruro de sodio. La solución resultante se lavó con una solución salina saturada, y después secó la solución mediante sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo una presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice y acetona-benceno. Para proporcionar 42 g (0,20 moles) de N-etoxy-2-bromo-4-butirolactama (con un rendimiento del 37% de bromuro de ácido 2,4-dibromobutírico).

## 20 (2) Síntesis de N-etoxy-2-mercaptop-4-butirolactama

25 Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 6 excepto que se utilizaron 42 g (0,2 moles) de N-etoxy-2-bromo-4-butirolactama en lugar de N-metil-2-bromo-4-butirolactama, se sintetizaron 24,8 g (0,15 moles) de N-etoxy-2-mercaptop-4-butirolactama (con un rendimiento del 77%). El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,6 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de N-etoxy-2-mercaptop-4-butirolactama hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

30 **Ejemplos 11 a 15**

35 Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1 excepto que la reacción se realizó mientras que el pH de la solución de sulfhidrato sódico se ajustó previamente tal como se describe en la Tabla 1, se sintetizó 2-mercaptop-4-butirolactona. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La conversión, la selectividad del SH, la selectividad del MS y la selectividad del DS en la Tabla 1 se calcularon a partir de los resultados del análisis por HPLC.

**Ejemplos comparativos 1 y 2**

40 Sustancialmente de la misma forma que en ejemplo 1 excepto que la reacción se realizó mientras que el pH de la solución de sulfhidrato sódico se ajustó previamente a 6,5 o 13,0, se sintetizó 2-mercaptop-4-butirolactona. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La conversión, la selectividad del SH, la selectividad del MS y la selectividad del DS en la Tabla 1 se calcularon a partir de los resultados del análisis por HPLC.

**Ejemplo comparativo 3**

45 Se preparó una solución de sulfhidrato sódico según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 sin el ajuste del pH con ácido clorhídrico. El pH de la solución era de 14,0. Utilizando la solución, se sintetizó 2-mercaptop-4-butirolactona sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La conversión, la selectividad del SH, la selectividad del MS y la selectividad del DS en la Tabla 1 se calcularon a partir de los resultados del análisis por HPLC.

50 Tabla 1

	ejemplos					ejemplos comparativos		
	11	12	13	14	15	1	2	3
pH de la solución de NaSH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	6,5	13,0	14,0
pH durante la reacción	7,0~8,0	7,2~8,5	7,4~9,0	7,5~9,5	7,8~10,0	6,0~6,5	11,0~13,0	11,0~14,0
Conversión	100%	100%	100%	100%	100%	13%	100%	100%
Selectividad de SH	86%	89%	89%	88%	85%	3%	61%	32%
Selectividad de MS	8%	4%	4%	5%	9%	6%	21%	61%
Selectividad de DS	4%	5%	6%	5%	5%	4%	6%	6%

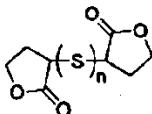
55 Abreviaturas:

SH = 2-mercaptop-4-butirolactona

MS = Monosulfuro representado por la fórmula siguiente (A) (n=1)

DS = Disulfuro representado por la fórmula siguiente (A) (n=2)

5



(A)

### Ejemplos 16 a 21

- 10 Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1 excepto que el pH de la solución de sulfhidrato sódico antes de la reacción se ajustó a 8,5 y que la proporción equivalente de sulfuro de metal o sulfhidrato de metal en 2-bromo-4-butirolactona se cambió tal como se describe en la Tabla 2, la reacción se realizó para sintetizar 2-mercaptop-4-butirolactona. Los resultados se muestran en la Tabla 2. La conversión, la selectividad del SH, la selectividad del MS y la selectividad del DS en la Tabla 2 se calcularon a partir de los resultados del análisis por HPLC. El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,0 a 11,0 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.
- 15

Tabla 2

	ejemplos					
	16	17	18	19	20	21
Proporción equivalente de sulfhidrato sódico y el compuesto halógeno heterocíclico	1,0	1,5	2,0	3,0	5,0	7,0
Conversión	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Selectividad de SH	70%	74%	82%	89%	95%	95%
Selectividad de MS	20%	18%	10%	4%	1%	0%
Selectividad de DS	7%	7%	6%	5%	4%	5%

20

Abreviaturas:

SH = 2-mercaptop-4-butirolactona

MS = Monosulfuro representado por la fórmula (A) indicada anteriormente (n=1)

25

DS = Disulfuro representado por la fórmula (A) indicada anteriormente (n=2)

### Ejemplos 22 a 32

- 30 Los ejemplos 22 a 32 se llevaron a cabo para el cribado de solventes. En estos ejemplos, la proporción molar de sulfhidrato sódico y 2-bromo-4-butirolactona y el pH de la solución de sulfhidrato sódico justo antes de la reacción se fijaron en 1:1 y 11,0 respectivamente para esclarecer la diferencia en los efectos entre los solventes. Específicamente, los ejemplos se realizaron según los siguientes procedimientos.

- 35 Se añadieron 18 g (0,22 moles) de sulfhidrato sódico al 70% (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd.) a 68 g de un solvente orgánico (Reactivos garantizados; fabricados por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) que se muestra en la Tabla 3, o 68 g de agua purificada (que se había destilado y se había filtrado a través de un filtro de intercambio iónico), o un solvente mixto de 34 g de un solvente orgánico anterior (Reactivos garantizados; fabricados por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) y 34 g de agua purificada (que se había destilado y se había filtrado a través de un filtro de intercambio iónico). El compuesto se disolvió a temperatura ambiente.

40

Mientras la solución resultante se enfriaba con hielo (a 10°C o inferior) y bajo presión normal (aproximadamente 0,10 MPa), se añadió ácido clorhídrico con agitación de la solución para ajustar el pH de la solución a 11,0, y la temperatura de la solución se enfrió con hielo a hasta 10°C o inferior.

45

Después, mientras se enfriaba la solución para mantener la temperatura de la solución a 10°C o inferior, se añadieron gota a gota 34 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactona (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd) en la solución durante aproximadamente 20 minutos. En cada ejemplo, el pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,0 a 11,0 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

50

Los resultados obtenidos utilizando solventes diferentes se muestran en la Tabla 3. La selectividad de SH y la selectividad de MS que se muestran en la Tabla 3 se calcularon a partir de los resultados de HPLC.

Tabla 3

Ejemplos		Solvente de reacción	Conversión	Selectividad de SH	Selectividad de MS
22	Un solo solvente	Solvente único agua	100%	28%	65%
23		Solvente único metanol	100%	29%	66%
24		Solvente único dimetilformamida	100%	32%	64%
25		Solvente único propilenglicol	100%	34%	59%
26		Solución acuosa de metiletilcetona al 50%	100%	28%	70%
27	Solución acuosa al 50%	Solución acuosa de metanol al 50%	100%	50%	42%
28		Solución acuosa de N-metilpirrolidona al 50%	100%	52%	41%
29		Solución acuosa de acetona al 50%	100%	58%	34%
30		Solución acuosa de dimetilformamida al 50%	100%	56%	37%
31		Solución acuosa de 1,4-dioxano al 50%	100%	57%	33%
32		Solución acuosa de 1,2-dimetoxietano al 50%	100%	60%	32%

5 Abreviaturas:

SH = 2-mercaptop-4-butirolactona

MS = Monosulfuro representado por la fórmula (A) indicada anteriormente (n=1)

## 10 Ejemplos 33 a 36

15 Sustancialmente de la misma forma que en el ejemplo 1 excepto que la temperatura de la solución de reacción durante la reacción se cambió tal como se describe en la Tabla 4, se realizó la reacción para sintetizar 2-mercaptop-4-butirolactona. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Los rendimientos de la reacción de SH en la Tabla 4 se calcularon a partir de los resultados de los análisis por HPLC de las muestras que se habían seleccionado de la solución de reacción cuando el pH de la solución de reacción se ajustó a 4,0.

Tabla 4

	Temperatura de la solución de reacción	Rendimiento de la reacción de SH
ejemplo 33	5°C o inferior	90%
ejemplo 34	10°C	89%
ejemplo 35	30°C	70%
ejemplo 36	50°C	46%

20 Abreviaturas:

SH = 2-mercaptop-4-butirolactona

## 25 Ejemplos 37 a 41

30 Se sintetizó 2-mercaptop-4-butirolactona de la misma forma que en el ejemplo 1. Después de la reacción, el pH de la solución de reacción se ajustó tal como se muestra en la Tabla 5. La solución resultante se conservó a una temperatura de 25°C o 50°C durante 3 horas, y se evaluó la estabilidad de almacenamiento del SH (2-mercaptop-4-butirolactona). La estabilidad de almacenamiento del SH se muestra en porcentaje (%) de la concentración de SH determinada después del almacenamiento, en relación con la concentración de SH inmediatamente después del ajuste del pH (100%). Las concentraciones de SH se midieron mediante HPLC.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

35

Tabla 5

	Ejemplos				
	37	38	39	40	41
pH de la solución de reacción después de la reacción	2,0	4,0	6,0	1,0	8,0
Temperatura de almacenamiento de 25°C	98%	100%	99%	93%	90%
Temperatura de almacenamiento de 50°C	79%	100%	98%	51%	72%

Abreviaturas:

40 SH = 2-mercaptop-4-butirolactona

Los resultados de la Tabla 5 muestran que se suprime la descomposición del SH en las soluciones en las que se

ajusta el pH de 2,0 a 6,0 después de la reacción.

#### Ejemplo 42

5 Producción de 2-mercacho-4-butirolactona (utilizando Na<sub>2</sub>S)

Se disolvieron 144 g (0,6 moles) de sulfuro sódico nonahidratado (fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) en un solvente mixto de 34 g de 1,2-dimetoxietano (Reactivos garantizados; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) y 34 g de agua purificada (que se había destilado y se había filtrado a través de un filtro de intercambio iónico) a temperatura ambiente. Mientras la solución resultante se enfriaba con hielo (a 10°C o inferior) y bajo presión normal (aproximadamente 0,10 MPa), se añadieron 79 g de ácido clorhídrico (REACTIVO GARANTIZADO, 35% a 37%; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) con agitación de la solución para ajustar el pH de la solución a 8,9. Mientras la solución se enfriaba para mantener la temperatura de la solución a 10°C o inferior, se añadieron gota a gota 34 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactona (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd) en la solución durante aproximadamente 20 minutos. La solución de reacción después de la compleción de la adición gota a gota se agitó durante 2 minutos. El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,5 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

20 Despues, mientras se enfriaba la solución a una temperatura de 10°C o inferior, se añadieron 24 g de ácido clorhídrico a la solución durante aproximadamente 5 minutos para ajustar el pH de la solución a 4,0. Se eliminó una sal inorgánica depositada en la solución mediante succión-filtración, y se añadieron 20 g de acetato de etilo (Reactivos garantizados; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) al filtrado resultante para extraer la fase orgánica. La fase acuosa resultante se volvió a extraer con 34 g de acetato de etilo. Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y la fase orgánica resultante se concentró y se purificó mediante destilación bajo una presión reducida para proporcionar 17 g de 2-mercacho-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 94°C/0,3 kPa; con un rendimiento del 72%)

#### Ejemplo 43

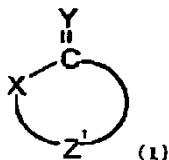
30 Producción de 2-mercacho-4-butirolactona (utilizando CaS)

Se disolvieron 43,3 g (0,6 moles) de sulfuro de calcio (fabricado por SIGMA-ALDRICH Corporation) en un solvente mixto de 34 g de 1,2-dimetoxietano (Reactivos garantizados; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) y 34 g de agua purificada (que se había destilado y se había filtrado a través de un filtro de intercambio iónico) a temperatura ambiente. Mientras la solución resultante se enfriaba con hielo (a 10°C o inferior) y bajo presión normal (aproximadamente 0,10 MPa), se añadieron 78 g de ácido clorhídrico (REACTIVO GARANTIZADO, 35% a 37%; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) con agitación de la solución para ajustar el pH de la solución a 8,9. Mientras la solución se enfriaba para mantener la temperatura de la solución a 10°C o inferior, se añadieron gota a gota 34 g (0,2 moles) de 2-bromo-4-butirolactona (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd) en la solución durante aproximadamente 20 minutos. La solución de reacción después de la compleción de la adición gota a gota se agitó durante 2 minutos. El pH de la solución de reacción se encontraba dentro del intervalo de 7,5 a 8,9 desde que se inició la adición gota a gota de 2-bromo-4-butirolactona hasta la agitación después de que se completara la adición gota a gota.

45 Despues, mientras se enfriaba la solución a una temperatura de 10°C o inferior, se añadieron 24 g de ácido clorhídrico a la solución durante aproximadamente 5 minutos para ajustar el pH de la solución a 4,0. Se extrajo una sal inorgánica precipitada en la solución mediante succión-filtración, y se añadieron 20 g de acetato de etilo (reactivo garantizado; fabricado por JUNSEI CHEMICAL Co., Ltd) al filtrado resultante para extraer la fase orgánica. La fase acuosa resultante se volvió a extraer con 34 g de acetato de etilo. Estas fases orgánicas extraídas se combinaron y la fase orgánica resultante se concentró y se purificó mediante destilación bajo una presión reducida para proporcionar 15 g de 2-mercacho-4-butirolactona (que presentaba un punto de ebullición de 94°C/0,3 kPa; con un rendimiento del 63%).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos representados por la fórmula (1):

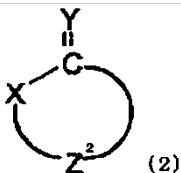


5

en la que X representa cualquier estructura de -O-, -S-, -NH-, y -NR<sup>1</sup>-; R<sup>1</sup> representa cualquiera de entre un grupo alquilo, un grupo alcoxi y un grupo alcoxialquilo presentando cada uno 1 a 6 átomos de carbono; Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR<sup>2</sup>-; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono; y Z<sup>1</sup> representa un grupo alquíleno al que está unido por lo menos un grupo mercapto,

comprendiendo el procedimiento la reacción de un sulfuro de metal o un sulfhidrato de metal con un compuesto representado por la fórmula (2) en presencia de un solvente a un pH de 7,0 a 11,0:

15



en la que, X e Y son como se define en la fórmula (1); y Z<sup>2</sup> representa un grupo alquíleno al que está unido por lo menos un grupo halógeno.

20

2. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que Z<sup>1</sup> en la fórmula (1) es un grupo alquíleno al que está unido un grupo mercapto y el grupo mercapto está directamente unido al átomo de carbono en la posición 2 del compuesto mercapto heterocíclico, y Z<sup>2</sup> en la fórmula (2) es un grupo alquíleno al que está unido un grupo halógeno y el grupo halógeno está directamente unido al átomo de carbono en la posición 2 del compuesto representado por la fórmula (2).

25

3. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que el compuesto mercapto heterocíclico representado por la fórmula (1) es un compuesto mercapto heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por 2-mercapto-4-butirolactona(2-mercapto-4-butanolida), 2-mercapto-4-metil-4-butirolactona, 2-mercapto-4-etil-4-butirolactona, 2-mercapto-4-butirotiolactona, 2-mercapto-4-butirolactama, N-metoxi-2-mercapto-4-butirolactama, N-etoxy-2-mercapto-4-butirolactama, N-metil-2-mercapto-4-butirolactama, N-etyl-2-mercapto-4-butirolactama, N-(2-metoxi)etyl-2-mercapto-4-butirolactama, N-(2-etoxy)etyl-2-mercapto-4-butirolactama, 2-mercapto-5-valerolactona, 2-mercapto-5-valerolactama, N-metil-2-mercapto-5-valerolactama, N-etyl-2-mercapto-5-valerolactama, N-(2-metoxi)etyl-2-mercapto-5-valerolactama, N-(2-etoxy)etyl-2-mercapto-5-valerolactama y 2-mercapto-6-hexanolactama.

35

4. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sulfuro de metal es sulfuro de metal alcalino, un sulfuro de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos.

40

5. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sulfuro de metal es por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por sulfuro sódico, sulfuro de potasio, sulfuro de calcio y sulfuro de magnesio.

45

6. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sulfhidrato de metal es el sulfhidrato sódico o el sulfhidrato de potasio.

50

7. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que el solvente es un solvente mixto de agua y un solvente orgánico en el que la proporción en peso de agua: solvente orgánico es 1:0,1-10.

55

8. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 7 , en el que el solvente orgánico es uno o más solventes seleccionados de entre el grupo constituido por metanol, N-metilpirrolidona, acetona, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y N,N-dimetilformamida.

9. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el pH se mantiene en el intervalo mencionado anteriormente añadiendo un ácido inorgánico o un álcali inorgánico a la solución de reacción desde el inicio de la reacción hasta la compleción de la reacción.
- 5      10. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo a no más de 40°C.
- 10     11. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo disolviendo o dispersando el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal en el solvente y añadiendo el compuesto representado por la fórmula (2) a la solución o suspensión resultante mientras se controla la temperatura de la solución o suspensión en el intervalo de -20°C a 40°C.
- 15     12. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo disolviendo o dispersando el sulfuro de metal o el sulfhidrato de metal en el solvente; ajustando el pH de la solución o suspensión resultante en el intervalo de 7,5 a 11,0; y añadiendo el compuesto representado por la fórmula (2) a la solución o suspensión.
- 20     13. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 12, en el que el pH de la solución o suspensión del sulfuro de metal o del sulfhidrato de metal se consigue añadiendo un ácido inorgánico a la solución o suspensión mientras se controla la temperatura de la solución o suspensión a no más de 40°C.
- 25     14. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, en el que la proporción equivalente del compuesto representado por la fórmula (2) al sulfuro de metal o al sulfhidrato de metal es 1:0,8-5,0.
- 30     15. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 1, que comprende además ajustar el pH de la solución de reacción en el intervalo de 2,0 a 6,0 después de la compleción de la reacción.
16. Procedimiento para la producción de compuestos mercapto heterocílicos según la reivindicación 15, en el que el pH de la solución de reacción después de la reacción se consigue añadiendo un ácido inorgánico a la misma después de la compleción de la reacción.