(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 388 352**

(51) Int. Cl.:
C07D 327/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07741035 .5**
(96) Fecha de presentación: **04.04.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2011791**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

(54) Título: **Procedimiento para producir un compuesto de disulfonato de metileno**

(30) Prioridad:
26.04.2006 JP 2006122525

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

(73) Titular/es:
SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.
346-1, MIYANISHI HARIMA-CHO
KAKO-GUN, HYOGO 675-0145, JP

(72) Inventor/es:
HIYAMA, Takehiro;
TAKEUCHI, Takeshi;
MYOKEN, Hidehiko y
KAGANO, Hirokazu

(74) Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 388 352 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un compuesto de disulfonato de metileno.

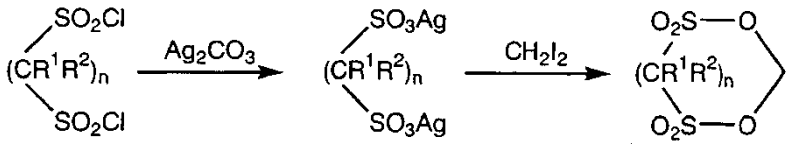
Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de disulfonato de metileno.

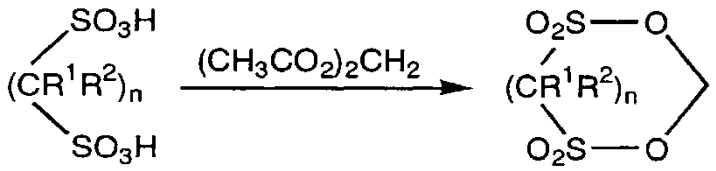
Antecedentes de la técnica

Los compuestos de disulfonato de metileno son utilizables como preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la leucemia en animales, etc. Los procedimientos conocidos para la producción de un compuesto de disulfonato de metileno incluyen los siguientes.

(1) Procedimiento en el que se hacer reaccionar cloruro de sulfonilo con carbonato de plata, y el sulfonato de plata resultante se hace reaccionar con diyodometano (documento WO85/03075);



(2) Procedimiento en el se hace reaccionar ácido alcanodilsulfónico con diacetato de metileno (documento JP 2005-336155 A).



Sin embargo, estos procedimientos presentan varios inconvenientes. Por ejemplo, el carbonato de plata y el diyodometano utilizados en el procedimiento (1) son costosos y la reacción química es lenta. El procedimiento (2) utiliza diacetato de metileno, que no es fácilmente obtenible y es costoso.

Descripción de la invención

Problema que debe ser resuelto por la invención

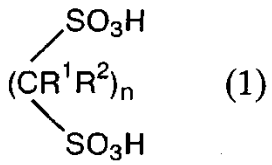
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mediante el cual un compuesto de disulfonato de metileno se pueda producir industrialmente de una manera sencilla y a un bajo coste.

Medios para la resolución del problema

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de disulfonato de metileno tal como se indica a continuación.

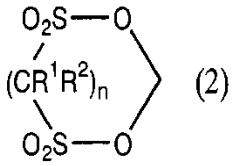
1. El procedimiento para la producción de un compuesto de disulfonato de metileno representado por la Fórmula general (2) que comprende:

la reacción, en presencia de un agente deshidratante, de un compuesto de formaldehído con un compuesto de ácido sulfónico representado por la Fórmula General (1):



(1)

en la que R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} cuyo átomo de hidrógeno se puede sustituir por un átomo de halógeno; n es un número entero de 1 a 4; y cuando n es un número entero comprendido entre 2 y 4 y los R^1s y n R^2s pueden ser iguales o diferentes:



(2)

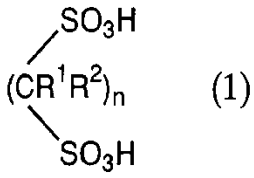
en la que R^1, R^2 y n son iguales a los descritos anteriormente por la Fórmula General (1).

2. El procedimiento según el punto 1, en el que el compuesto de formaldehído es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en paraformaldehído, formaldehído anhídro y trioxano.

3. El procedimiento según el punto 1 ó 2, en el agente deshidratante es pentóxido de fósforo.

La presente invención se explica con detalle a continuación.

El compuesto de ácido sulfónico que se utiliza en la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula General (1) siguiente.



(1)

En la Fórmula General (1), R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} cuyo átomo de hidrógeno se puede sustituir por un átomo de halógeno; y n es un número entero de 1 a 4.

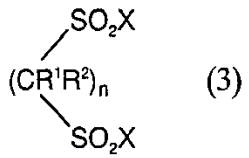
Cuando n es un número entero de 2 a 4, n R^1s y n R^2s pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-4} en el que un átomo de hidrógeno se puede sustituir por un átomo de halógeno incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo iso-propilo, un grupo n-butilo, un grupo iso-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo fluorometilo y un grupo trifluorometilo.

Los ejemplos preferidos de R^1 y R^2 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo n-propilo.

Los ejemplos de compuestos de ácido sulfónico representado por la Fórmula general (1) incluyen ácido metanodisulfónico (R^1= R^2= H, n= 1); ácido 1,2-etanodisulfónico (R^1= R^2= H, n= 2); ácido 1,1-etanodisulfónico (R^1= CH_3, R^2= H, n= 1); ácido 2,2-propanodisulfónico (R^1= $R^{2=}$ CH_3, n= 1) y ácido 1,1-propanodisulfónico (R^1= CH_2CH_3, R^2= H, n= 1).

En la presente invención, se pueden utilizar unos compuestos de ácido sulfónico comercialmente disponibles. De forma alternativa**,** se puede utilizar un compuesto de ácido sulfónico obtenido mediante unos procedimientos conocidos. Un ejemplo de un procedimiento conocido (dado a conocer en el documento JP 2005-336155 A) es hacer reaccionar agua con haluro de un alcanodisulfonilo representado por la Fórmula General (3),



(3)

en la que R^1, R^2 y n son iguales a los descritos anteriormente en la Fórmula General (1); y X es un átomo de halógeno.

Los ejemplos de compuestos de formaldehído utilizables en la presente invención incluyen paraformaldehido, formaldehido anhídro que se obtiene calentando el paraformaldehido, trioxano que se obtiene tratando el paraformaldehido con ácido, metilal y formaldehídos acetalizados similares. Entre estos, el paraformaldehído, el paraformadehído anhidroso y el trioxano son los preferidos. Estos compuestos de formaldehído se pueden utilizar por separado o combinándolos.

La cantidad de compuesto de formaldehído es preferentemente de 0,2 a 10 moles o más preferentemente de 0,3 a 3 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico. Si la cantidad de compuesto de formaldehído es inferior a 0,2 moles, la reacción no se puede completar; sin embargo, cuando sobrepasa los 10 moles, no se puede obtener ningún efecto correspondiente a la cantidad utilizada y es por consiguiente poco económico.

No existen limitaciones en relación al agente deshidratante utilizado en la presente invención y se pueden utilizar, por ejemplo, pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de acetilo y anhídrido acético. Entre estos, el pentóxido de fósforo resulta preferible debido a su elevada reactividad. Estos agentes deshidratantes se pueden utilizar por separado o combinándolos.

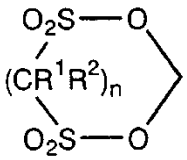
La cantidad de agente deshidratante es preferentemente de 0,6 a 10 moles y más preferentemente de 0,8 a 3 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico. Si la cantidad de agente deshidratante es inferior a 0,6 moles, la reacción no se puede completar; sin embargo, cuando supera los 10 moles, no se puede obtener ningún efecto correspondiente a la cantidad utilizada y es por consiguiente poco económico.

En la presente invención se puede utilizar un agente inactivo para la reacción si es necesario. Los ejemplos de solventes inactivos incluyen tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, hexano, heptano, decano y unos solventes similares a base de hidrocarburos; dietiléter, glicoldimetilo etilenéter, diisopropil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, dioxano y unos solventes similares a base de éter; acetona, metil etil cetona y solventes similares a base de cetona; dimetilformamida, hexametilo fosforictriamida y solventes similares a base de amida; acetato de etilo y solventes similares a base de acetato; acetonotrilo y solventes similares a base de nitrilo; dimetilsulfóxido, sulfolano y solventes similares a base de sulfóxido/sulfona.

Preferentemente, la cantidad de solvente no supera las 1000 partes en peso por 100 en peso del compuesto de ácido sulfónico.

La temperatura de la reacción en la presente invención es preferentemente de entre 0 a 200ºC, y más preferentemente de 50 a 150ºC. El tiempo de reacción depende de la temperatura de la reacción pero se sitúa preferentemente entre 0,1 a 10 horas.

El compuesto de disulfonato de metileno producido tal como se ha descrito anteriormente es un compuesto representado por la Fórmula general (2) siguiente.



(2)

R^1, R^2 y n en la Fórmula general (2) son iguales que en la Fórmula General (1).

Los ejemplos de compuesto de disulfonato de metileno representados por la Fórmula General (2) incluyen metanodisulfonato de metileno (R^1= R^2= H, n= 1), 1,2-etanodisulfonato de metileno (R^1= R^2= H, n= 2), 1,1-etanodisulfonato de metileno (R^1= CH_3, R^2= H, n= 1), 2,2-propanodisulfonato de metileno (R^1= R^2= CH_3, n= 1) y 1,1-propanodisulfonato de metileno (R^1= CH_2CH_3, R^2= H, n= 1).

El compuesto de disulfonato de metileno producido en la presente invención se puede aislar mediante varios

procedimientos, como someter una solución de reacción a la extracción que utiliza un solvente o un producto similar, y después llevar a cabo una cristalización después del lavado con agua, etc; filtrar la solución de reacción y concentrar el filtrado; someter una solución de reacción a un refinado por sublimación; etc.

El compuesto de disulfonato de metileno representado por la Fórmula general (2) se puede obtener mediante la reacción de un ácido anhídrico del compuesto de ácido sulfónico con el compuesto de formaldehído de la misma manera que en la presente invención. Esta reacción no requiere necesariamente un agente deshidratante. El ácido anhídrico se puede obtener mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto de ácido sulfónico correspondiente con pentóxido de fósforo o un agente deshidratante similar.

Efecto de la invención

La presente invención permite la obtención de un compuesto de disulfonato de metileno de una manera sencilla a un coste bajo.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se explica detalladamente con referencia a los Ejemplos siguientes. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a dichos ejemplos.

Ejemplo 1

Se colocaron 8,8 g (0,05 moles) de ácido metanodilsulfónico y 7,1 g (0,05 moles) de pentóxido de fósforo en un matraz con cuatro bocas de 200 ml equipado con un agitador, un condensador y un termómetro. Se añadieron a la mezcla 1,6 g (0,05 moles) de paraformaldehído al 92% mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a una temperatura de 120ºC y se agitó durante una hora. Después, la mezcla se enfrío a temperatura ambiente y se añadieron 100 g de cloruro de metileno. Después de agitar durante una hora, se filtró la materia insoluble. El filtrado resultante se concentró para obtener cristales, y los cristales resultantes se secaron a una temperatura de 40ºC y 10 mmHg durante 6 horas, lo que proporciona 4,7 g de cristales de color marrón claro de metanodisulfonato de metileno representado por la Fórmula General (2) en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, y n es 1. El rendimiento del metanodisulfonato de metileno resultante fue de 50,0% en relación con el ácido metanodisulfónico.

Se confirmó que los cristales resultantes de color marrón claro eran metanodisulfato de metileno mediante los resultados de análisis siguientes:

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 5,33 (s, 2H), 6,00 (s, 2H).

Ejemplo 2

Se colocaron 9,5 g (0,05 moles) de ácido 1,2-etanodisulfónico y 8,5 g (0,06 moles) de pentóxido de fósforo en un matraz con cuatro bocas de 200 ml equipado con un agitador, un condensador y un termómetro. Se añadieron a la mezcla 2,0 g (0,06 moles) de paraformaldehído al 92% mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a una temperatura de 120ºC y se agitó durante 10 horas. Después, la mezcla se enfrío a temperatura ambiente y se añadieron 100 g de cloruro de metileno. Después de agitar durante una hora, se filtró la materia insoluble. El filtrado resultante se concentró para obtener cristales, y los cristales resultantes se secaron a una temperatura de 40ºC y 10 mmHg durante 6 horas, lo que proporciona 7,0 g de cristales de color marrón claro de 1,2-etanodisulfonato de metileno representado por la Fórmula General (2) en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, y n es 2. El rendimiento del 1,2-etanodisulfonato de metileno resultante fue de 69,2% en relación con el ácido etanodisulfónico.

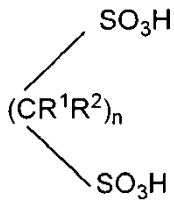
Se confirmó que los cristales resultantes de color marrón claro eran 1,2-etanodisulfonato de metileno mediante los resultados de análisis siguientes:

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 3,83 (s, 4H), 5,63 (s, 2H).

REIVINDICACIONES

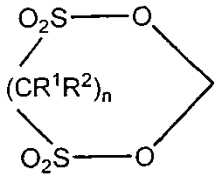
1. Procedimiento para producir un compuesto de disulfonato de metileno representado por la Fórmula General (2), que comprende:

la reacción, en presencia de un agente deshidratante, de un compuesto de formaldehído con un compuesto de ácido sulfónico representado por la Fórmula general (1):



(1)

en la que R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} cuyo átomo de hidrógeno se puede sustituir por un átomo de halógeno; n es un número entero comprendido entre 1 y 4; y cuando n es un número entero entre 2 y 4, n R^1s y n R^2s pueden ser iguales o diferentes:



(2)

en la que R^1, R^2 y n son iguales a los descritos anteriormente para la Fórmula General (1).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de ácido sulfónico es ácido metanodisulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, 1,1-ácido etanodisulfónico, ácido 2,2-propanodisulfónico ó ácido 1,1-propanodisulfónico.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de formaldehído es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo constituido por paraformaldehído, formaldehído anhídro y trioxano.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de compuesto de formaldehído está comprendida entre 0,2 y 10 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico, preferentemente entre 0,3 y 3 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente deshidratante es pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, cloruro tionilo, cloruro actilo, anhídrido acético o sus combinaciones.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente deshidratante es pentóxido de fósforo.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de agente deshidratante está comprendida entre 0,6 y 10 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico, preferentemente entre 0,8 y 3 moles por mol de compuesto de ácido sulfónico.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento comprende además un solvente inactivo, preferentemente en el que el solvente inactivo es tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, hexano, heptano, decano, dietiléter, glicoldimetilo etilenéter, diisopropil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, meril etil acetato, dimetilo formamida, fosforictriamida hexametilo, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetil sulfoxido y sulfolano.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la cantidad de solvente no supera las 1000 partes en peso por 100 partes en peso del compuesto de ácido sulfónico.

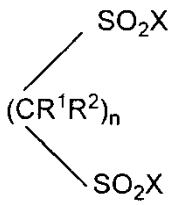
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de la reacción está comprendida entre 0 y 200ºC, preferentemente entre 50 y 150ºC.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiempo de reacción está comprendido entre 0,1 y 10 horas.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de disulfonato de metileno es metanodisulfonato de metileno, 1,2-etanodisulfonato de metileno, 1,1-etanodisulfonato de metileno, 2,2-propanodisulfonato de metileno o 1,1-propanodisulfonato de metileno.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disulfonato de metileno se aísla sometiendo una solución de reacción a extracción utilizando un solvente, llevando a cabo a continuación una cristalización después de un lavado con agua; filtrando una solución de reacción y concentrando el filtrado o sometiendo la solución de reacción a un refinado por sublimación.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de ácido sulfónico se obtiene haciendo reaccionar agua con un haluro de alcanodisulfónido representado por la Fórmula general (3),



(3)

en la que R^1, R^2 y n son tal como se describen en la Fórmula General (1) y X es un átomo de halógeno.