

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 167**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/60** (2006.01)

**C07C 53/44** (2006.01)

**C07C 57/70** (2006.01)

**C07C 55/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2008 E 08736213 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.02.2010 EP 2150520**

54 Título: **Nuevo proceso para la obtención de cloruros de ácido**

30 Prioridad:

**25.04.2007 EP 07106893**

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

**08.02.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOFFMANN, URSULA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 395 167 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).



Los ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> incluyen al metilo, etilo; propilo, butilo, pentilo, hexilo lineales o ramificados, p.ej. CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, heptilo y octilo. Para el R<sup>1</sup>, el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es con preferencia CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Para el R<sup>4</sup>, el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es con preferencia isopropilo.

5 Los ejemplos de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> incluyen a los restos hidrocarburo insaturados que contienen uno o más dobles enlaces en cualquier posición posible, p.ej. vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo.

10 Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Es preferido p.ej. el ciclohexilo. Los ejemplos de cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> incluyen al ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo. Son preferidos el ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

15 El término "hidrocarburo alifático" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica, por ejemplo el pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano o mezclas de los mismos. El hidrocarburo alifático más preferido es el heptano.

El proceso puede realizarse a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C, p.ej. entre 40 y 55°C.

20 Los pasos de acilación de la presente invención se realizan con preferencia en presencia de una base. Las bases preferidas incluyen a las bases orgánicas, siendo la N-metilmorfolina una base orgánica preferida.

25 La cantidad de cloruro de tionilo en relación al compuesto de la fórmula II dentro de la mezcla reaccionante puede situarse entre 1,0 y 2,0 equivalentes de cloruro de tionilo, p.ej. entre 1,0 y 1,2 equivalentes, p.ej. en 1,2 equivalentes. La cantidad de la tributilamina en relación a la cantidad del compuesto de la fórmula II puede situarse en una proporción del 5 % molar al 0,1 % molar, p.ej. del 0,3 % molar al 0,5 % molar, p.ej. en un 0,3 % molar.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I ya definida antes, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II ya definida antes, en presencia de una tributilamina y un disolvente hidrocarburo alifático por adición continua de cloruro de tionilo.

35 El término "adición continua" indica la adición de cloruro de tionilo a una solución del compuesto II en un disolvente hidrocarburo alifático, durante un período de tiempo comprendido entre 10 minutos y 5 horas, en función del tamaño de la partida. Se calienta la solución del compuesto II a la temperatura deseada antes de añadirle el cloruro de tionilo. Este método es diferente del modo de obtención por partidas, en el que se mezclan todos los componentes a t.amb. y se calienta la mezcla a la temperatura deseada.

40 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra forma de ejecución, la presente invención describe un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en el que se utiliza tributilamina. Cuando se emplea la tributilamina, no se produce precipitación de la sal clorhidrato de la amina terciaria.

Los compuestos de la fórmula II son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos que los expertos en química orgánica ya conocen.

45 En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM<sup>TM</sup> v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas aquí representadas se generan con el programa ISIS<sup>®</sup> versión 2.2. Cualquier valencia libre que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras aquí representadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

### 50 Ejemplo

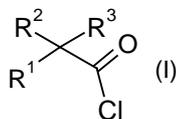
Obtención del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo en presencia de 0,003 eq. de tributilamina y heptano como disolvente.

55 Se calienta a 50°C una mezcla de 6,0 kg (28,3 moles) del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 20,6 ml de tributilamina (0,085 mmoles) en 10 l de heptano. Se añaden 2,5 l (34,5 moles) de cloruro de tionilo a una temperatura de 40 a 50°C durante 40 minutos (la reacción es endotérmica, con vigoroso desprendimiento de gas) y se mantiene la mezcla reaccionante entre 53 y 55°C. Pasados 60 minutos se efectúa un control por IPC que indica  
60 que la conversión es completa (queda un 0,04% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y nada del anhídrido del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Después de eliminar los componentes volátiles a presión reducida (baño a 70°C, presión = 13-8 mbar) se obtienen 6,86 kg de residuo (pureza = 92,5%; cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo, rendimiento = 97,2%).

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I

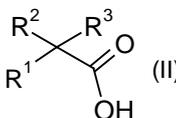
5



en la que

10

$\text{R}^1$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$  y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ; y  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$  o cicloalqueno  $\text{C}_5\text{-C}_8$ ; que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

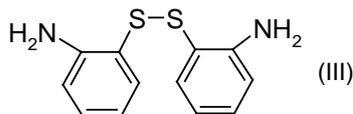


15

en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados definidos antes; con cloruro de tionilo en presencia de tributilamina y un disolvente hidrocarburo alifático.

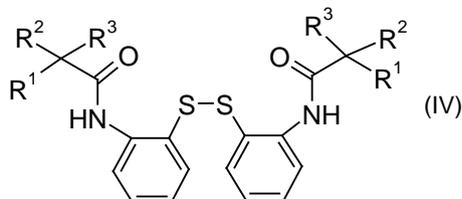
20

2. El proceso según la reivindicación 1 que consiste además en el paso de acilar un compuesto de la fórmula III



con un compuesto de la fórmula I para obtener un compuesto de la fórmula IV

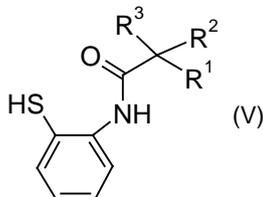
25



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

30

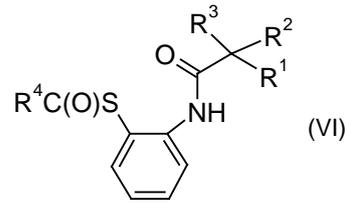
3. El proceso según la reivindicación 2 que consiste además en el paso de reducir el compuesto de la fórmula IV con un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula V



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

35

4. El proceso según la reivindicación 3 que consiste además en el paso de acilar el compuesto de la fórmula V con  $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$  para obtener un compuesto de la fórmula VI



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

- 5 5. El proceso según la reivindicación 4, en el que R<sup>4</sup> es isopropilo.
6. El proceso según la reivindicación 1, en el que el cloruro de tionilo está presente en una cantidad de 1,0 a 2,0 equivalentes de cloruro de tionilo en relación al compuesto de la fórmula II.
- 10 7. El proceso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de la tributilamina en relación a la cantidad del compuesto de la fórmula II se sitúa en una proporción entre 5 % molar y 0,1 % molar.
8. El proceso según la reivindicación 1, en el que el cloruro de tionilo se añade en continuo.
- 15 9. El proceso según la reivindicación 1, en el que en la fórmula I, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.
10. El proceso según la reivindicación 1, en el que en fórmula I, R<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclohexilo.
- 20 11. El proceso según las reivindicaciones 2 y 4, en el que los pasos de acilación se realizan en presencia de una base.
12. El proceso según la reivindicación 11, en el que la base es una base orgánica.
- 25 13. El proceso según la reivindicación 12, en el que la base orgánica es la N-metilmorfolina.