

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 711**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10747301 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2451810**

54 Título: **Procedimiento de flujo continuo para la preparación de compuestos de sulfóxido**

30 Prioridad:

07.07.2009 IN DE13922009

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

04.03.2014

73 Titular/es:

**COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL
RESEARCH (100.0%)**

**Anusandhan Bhawan, 2
Rafi Marg New Delhi 110 001, IN**

72 Inventor/es:

**KULKARNI, AMOL, ARVIND;
JOSHI, RAMESH, ANNA;
NIVANGUNE, NAYANA, TUSHAR y
JAGTAP, MANISHA, ABDHIMAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 711 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 flujo continuo para la preparación de compuestos de sulfóxido

Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento continuo para la preparación de compuestos de sulfóxido. Particularmente, la invención se refiere a un procedimiento eficaz de flujo continuo basado en un micromezclador para la síntesis de compuestos de sulfóxido tales como compuestos de modafinilo e inhibidores de la bomba de protones, con un alto grado de selectividad.

Antecedentes y técnica anterior

10 Los compuestos de sulfonilo encuentran uso predominantemente como inhibidores de la bomba de protones, tales como pantaprazol, rabeprazol, lansoprazol, como compuestos de modafinilo y similares. Las ventas mundiales totales de esomprazol, un inhibidor de la bomba de protones, estaban por encima de 6 mil millones en 2006.

Procedimientos discontinuos para la síntesis de estos compuestos se describen en documentos de la técnica anterior.

15 El documento US 4808596 divulga un procedimiento para la síntesis de compuestos de sulfonilo haciendo reaccionar el compuesto de partida en cloroformo con ácido m-perclorobenzoico a de 0 a -5 grados C. El procedimiento de la invención se ha de llevar a cabo a de -70 a -30°C, preferiblemente de -20 a 10°C durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 minuto a 24 horas, preferiblemente de 5 minutos a 1 hora.

20 "Highly selective 30% hydrogen peroxide oxidation of sulfides to sulfoxides using micromixing" de Takuya Noguchi, *Chem. Commun.*, 2008, 3040-3042. El documento US2008108122 e "Investigation of Micromixing Efficiency in a Novel High-Throughput Microporous Tube-in-Tube Microchannel Reactor" de Qi-An Wang, Jie-Xin Wang, et al *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2009, 48 (10), pp 5004-5009 presentan procedimientos para la conversión de sulfuros en sulfóxidos mediante diversos métodos.

25 El documento US 7439367 se refiere a un procedimiento discontinuo para la preparación de un compuesto de sulfonilo que implica la oxidación de un compuesto de sulfuro en presencia de un catalizador, en el que los agentes oxidantes son una solución acuosa de hipohalito de metal alcalino o alcalinotérreo. Los documentos JP1190682, US2006089376, WO2006024890 y WO2008/087665 también divulgan procedimientos discontinuos para la preparación de compuestos de tipo prazol.

30 Pero los procedimientos de la técnica anterior tienen desventajas tales como el mantenimiento de condiciones de baja temperatura que conducen a un tiempo de procesamiento prolongado. El mantenimiento de una temperatura baja se requiere para prevenir la formación de productos secundarios innecesarios y así mejorar la especificidad de la reacción y su velocidad de conversión. El procedimiento de la patente '367 reivindica aproximadamente 85% de rendimiento del producto deseado a lo largo de una duración de 1-4 horas. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de proporcionar un procedimiento más eficaz para la síntesis de compuestos de sulfonilo.

35 Además, existe una necesidad en la técnica de tener un procedimiento para la síntesis de compuestos de sulfonilo que sea rápido y no consuma tiempo.

También existe una necesidad en la técnica de proporcionar un procedimiento más eficaz y rápido para la síntesis de compuestos de sulfonilo con selectividad alta para compuestos de sulfóxido que a su vez dé como resultado un rendimiento y una pureza altos del producto deseado con menos impurezas de sulfonas.

40 Además, el procedimiento eficaz y rápido para la síntesis de compuestos de sulfonilo debe tener un alto grado de especificidad hacia la formación de compuestos de sulfóxido deseados.

También existe una necesidad a nivel industrial de proporcionar un procedimiento eficaz y rápido para la síntesis de compuestos de sulfonilo que conduzca a rendimientos muy bajos de productos secundarios innecesarios tales como sulfonas de un modo continuo frente a tales características solo en el procesamiento discontinuo.

Compendio de la invención

45 La presente invención divulga un procedimiento continuo para la síntesis de compuestos de sulfóxido, en donde el procedimiento se efectúa en un micromezclador con conformación de T que da como resultado un tiempo de reacción de 1 minuto. El agente oxidante de la invención es preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico. La reacción da como resultado una conversión por encima de 90% y una selectividad > 95% hacia compuestos de sulfóxido con menos de 5% de formación de sulfonas no deseadas.

Descripción de los dibujos

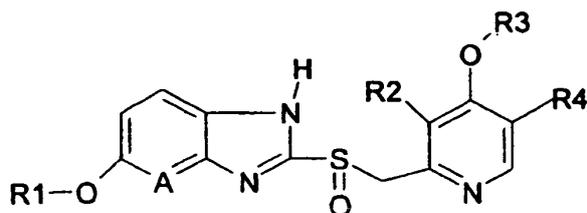
Figura 1: Esquema de la disposición experimental con dos jeringas para inyectar los dos reaccionantes conectadas

al micromezclador seguidas por un microrreactor de una sola entrada.

Figura 2: Presentación esquemática de la disposición experimental con el microrreactor con entradas discretamente localizadas espacialmente con micromezcladores a diferentes distancias para la inyección en varios puntos de uno de los reaccionantes.

5 Descripción detallada de la invención

Según los objetivos anteriores de la invención, se divulga en la presente memoria un procedimiento continuo basado en micromezclador para la síntesis de compuestos de sulfóxido con un alto grado de selectividad de > 95% hacia compuestos de sulfóxido en un intervalo de temperatura de -5-50°C, en menos de o igual a un minuto. El procedimiento continuo para la síntesis del compuesto de sulfóxido de fórmula 1

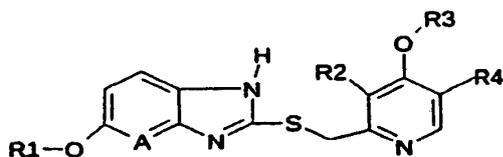


10

Fórmula 1

comprende:

a. mezclar compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 2



15

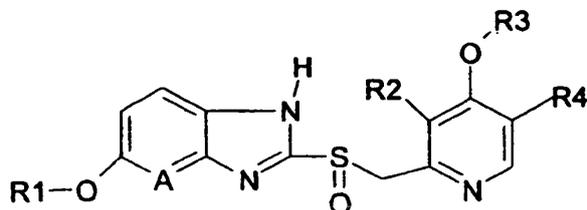
Fórmula 2

con un agente oxidante disuelto en un disolvente, en un micromezclador con conformación de T con un tubo de reacción;

b. mantener la temperatura del tubo de reacción a -5-50°C y específicamente en el intervalo de 5-25°C durante aproximadamente un minuto y

20 c. aislar el producto del procedimiento.

El compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 1 es como se muestra en la presente memoria



Fórmula 1

25 en la que A es carbono o nitrógeno y R1, R2, R3, R4 son grupos alquilo. En una realización de la invención, R1, R2, R3 y R4 son iguales. En otra realización de la invención, R1, R2, R3 y R4 son diferentes.

El agente oxidante de la invención es preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA). El agente oxidante se utiliza en el intervalo de concentración de una relación equimolar de 0,5-20. Los disolventes se seleccionan de cloroformo y metanol, solos o en una de sus combinaciones. En combinación, los disolventes se utilizan en la relación de 0-0,5 v/v. La concentración de sustrato requerida para la reacción varía de 0,01-0,1 p/v.

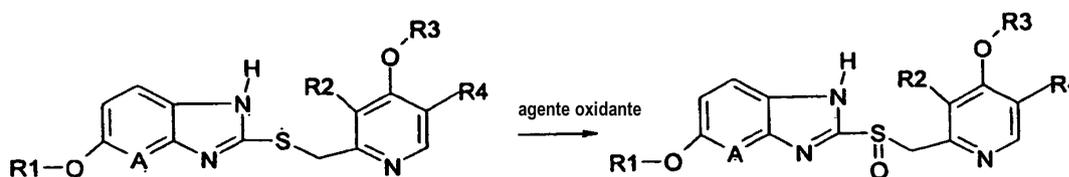
30 El producto obtenido del micromezclador con conformación de T internamente estructurado con el tubo de reacción

en un tiempo de reacción de menos de o igual a un minuto tiene un contenido de sulfona no mayor de 5% y una selectividad de > 95% hacia los compuestos de sulfóxido deseados. El procedimiento de la invención da como resultado una conversión de más de 90% de reaccionante en compuesto de sulfóxido respectivo con un rendimiento de compuesto de sulfóxido mayor de 90%.

5 Con referencia a la figura 1, que representa el microrreactor de una sola entrada para los experimentos de flujo continuo, la disposición experimental consistía en dos bombas de jeringa cargadas con jeringas de vidrio conectadas a tubos SS316 [d. e. 1,58 mm (1/16")] a través de un conector de vidrio a metal hecho de PTFE desarrollado y fabricado en las propias instalaciones. Los dos tubos metálicos se conectaron posteriormente a un micromezclador
10 seguido por un tubo de permanencia [d. e. 1,58 mm (1/16")] que estaba sumergido en un termostato. El tubo puede estar hecho de SS316 o Hastelloy. Las jeringas se llenaron con cada uno de los reaccionantes y los caudales se graduaron para alcanzar el tiempo de permanencia deseado en el tubo de reacción.

En otra realización de la invención, el procedimiento continuo de la invención se lleva a cabo utilizando un tubo de 1 m de largo con entradas de varios puntos discretamente situadas espacialmente. El número de entradas varía en el intervalo de 2 a 6 y las entradas discretas (esquema mostrado en la Figura 2) se mantienen a una distancia igual.
15 Mientras que el compuesto de imidazo[4,5-b]piridina se inyecta en la primera entrada, las otras entradas se utilizan para inyectar el agente oxidante bien con caudales iguales o bien con caudales diferentes dependiendo de la necesidad de variar el tiempo de permanencia y la concentración. En otra realización más de la invención, las entradas se mantienen a una distancia desigual.

La reacción de la invención se representa esquemáticamente aquí:



Fórmula 2

20 En donde A es carbono o nitrógeno y R1, R2, R3, R4 son grupos alquilo. En una realización de la invención, R1, R2, R3 y R4 son iguales. En otra realización de la invención, R1, R2, R3 y R4 son diferentes.

Los compuestos de sulfóxido son particularmente inhibidores de la bomba de protones tales como compuestos de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, tenatoprazol, rabeprazol y modafinilo.

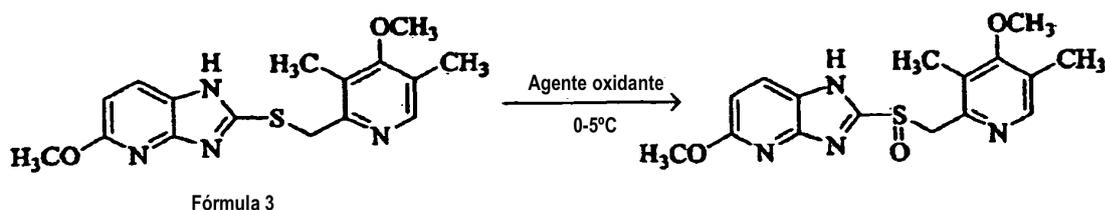
25 El procedimiento de la invención tiene las siguientes ventajas:

1. Es capaz de aumentarse a escala fácilmente.
2. El procedimiento ha proporcionado la elección de un disolvente distinto a solo cloroformo, un disolvente volátil, ya que la utilización de cloroformo solo cambia la concentración de la masa de reacción a medida que se evapora a temperatura ambiente.
- 30 3. El procedimiento es continuo con un tiempo de reacción mínimo de menos de o igual a un minuto.
4. La formación del contenido de sulfona es menor de 5%, dando como resultado un alto rendimiento de compuestos de sulfóxido con una alta selectividad de > 95% hacia compuestos de sulfóxido.
5. El grado de conversión es mayor de 90%.

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Disposición experimental para los ejemplos 1-10

Para los experimentos de flujo continuo, típicamente, la disposición experimental implicaba dos bombas de jeringa (Boading Longer, China) seguidas por un micromezclador, que estaba conectado a continuación a un tubo de acero inoxidable (SS316) de 1 m de largo [1,58 mm (1/16") de d. e. y 1,38 mm de d. i.]. El tubo de SS estaba sumergido en un termostato (Julabo - ME12, Alemania) y las muestras se recogían a la salida del tubo. El tiempo de permanencia se variaba cambiando los caudales. Las muestras se recogían en una solución alcalina para extinguir la reacción a la salida del tubo de reacción. El producto se sometió a análisis después de una dilución adicional. El esquema de reacción general para todos los ejemplos descritos se representa en la presente memoria. El compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 que se muestra aquí se utilizó con propósitos de ejemplificación de la presente invención.
40



Ejemplo 2:

Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 80 mg de H₂O₂ en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 3% de conversión en compuesto de sulfóxido.

Ejemplo 3:

Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 80 mg de hipoclorito sódico en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 2% de conversión en compuesto de sulfóxido.

Ejemplo 4:

Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 60 mg de m-CPBA en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 82% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 94% y se formaba 6% de sulfona.

Ejemplo 5:

Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 70 mg de m-CPBA en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 85% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 93% y se formaba 7% de sulfona.

Ejemplo 6:

Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 87 mg de m-CPBA en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 97% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 92% y se formaba 8% de sulfona.

Ejemplo 7:

Se disolvieron 200 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 20 ml de cloroformo y 160 mg de m-CPBA en 20 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 0°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 96% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 96% y se formaba 4% de sulfona.

Ejemplo 8:

Se disolvieron 200 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 20 ml de cloroformo y 160 mg de m-CPBA en 20 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El

tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 96% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 96% y se formaba 4% de sulfona.

Ejemplo 9:

5 Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 100 mg de m-CPBA en 10 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 90% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 95% y se formaba 5% de sulfona.

Ejemplo 10:

15 Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de metanol y 80 mg de m-CPBA en 5 ml de cloroformo disolvente. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 98% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 95% y se formaba 5% de sulfona.

Ejemplo 11:

20 Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de un volumen igual de cloroformo y metanol y 80 mg de m-CPBA en 5 ml de un volumen igual de cloroformo y metanol. Las dos soluciones de reacción se mezclaron utilizando un micromezclador de T seguido por un tubo de retención de 1 m de longitud. El procedimiento se llevó a cabo a 5°C. El tiempo de permanencia en el tubo se mantuvo en 60 segundos. El análisis del producto formado mostraba 98% de conversión en compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 95% y se formaba 5% de sulfona.

Ejemplo 12:

25 Los Ejemplos 11-14 se realizaban en el micromezclador de varios puntos con entradas discretamente situadas espacialmente. Se disolvieron 100 mg de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 en 10 ml de cloroformo y 80 mg de m-CPBA en 10 ml de cloroformo disolvente. El microrreactor estaba construido con entradas de varios puntos para el m-CPBA. La solución de compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 3 disuelto en cloroformo se inyectaba continuamente en la primera entrada del reactor, mientras que la solución de m-CPBA se inyectaba continuamente en diferentes proporciones a través de las cuatro entradas situadas discretamente por toda la longitud del reactor para un tubo de retención de 1 m de longitud. En cada entrada se utilizaba un micromezclador de T para la mezcla en línea. El tiempo de permanencia global de la mezcla de reacción se mantuvo en 60 s y a una temperatura de reacción de 5°C. El análisis del producto formado mostraba 85% de conversión en el compuesto de sulfóxido. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 99% y se formaba 0,5% de sulfona.

35 Ejemplo 13:

40 Para la composición de las soluciones de reacción que se dan en el Ejemplo 11, los experimentos con un tiempo de permanencia de 50 s y a una temperatura de reacción de 5°C daban 97% de conversión en compuesto de sulfóxido. La reducción en el tiempo de permanencia se conseguía incrementando el caudal de m-CPBA en las cuatro entradas por toda la longitud del reactor. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 98,5% y se formaba 1% de sulfona.

Ejemplo 14:

45 Para la composición de las soluciones de reacción que se dan en el Ejemplo 11, los experimentos con un tiempo de permanencia de 60 s y a una temperatura de reacción de 15°C daban 90% de conversión en compuesto de sulfóxido. La reducción en el tiempo de permanencia se conseguía incrementando el caudal de m-CPBA en las cuatro entradas por toda la longitud del reactor. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 99% y se formaba 1% de sulfona.

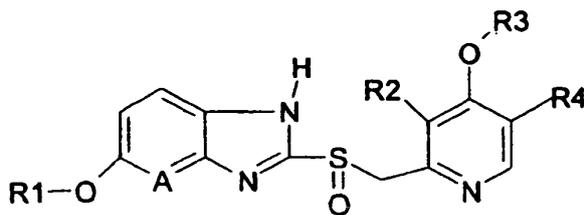
Ejemplo 15:

50 Para las condiciones de reacción dadas en el Ejemplo 12 y a una temperatura de reacción de 15°C, el reactor de varios puntos daba una conversión de 98% en compuesto de sulfóxido. La reducción en el tiempo de permanencia se conseguía incrementando el caudal de m-CPBA en las cuatro entradas por toda la longitud del reactor. La selectividad hacia el compuesto de sulfóxido era 98% y se formaba sulfona en el intervalo de menos de 1,5%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento continuo basado en micromezclador para la síntesis de compuestos de sulfóxido de fórmula 1 con un tiempo de reacción de menos de o igual a un minuto, que comprende:

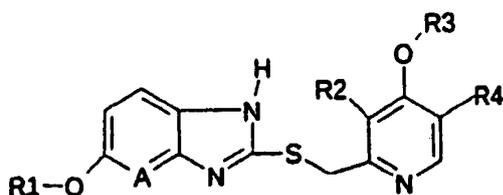
- 5 a) mezclar un compuesto de imidazo[4,5-b]piridina de fórmula 2 con un agente oxidante disuelto en un disolvente en un micromezclador con conformación de T con un tubo de reacción;
- b) mantener la temperatura del tubo de reacción a de -5 a 50°C y
- c) aislar el producto, en donde la selectividad del procedimiento hacia los compuestos de sulfóxido es > 95%, en el que la fórmula 1 es



10

Fórmula 1

en la que A es carbono o nitrógeno y R1, R2, R3, R4 son grupos alquilo y en el que la fórmula 2 es



15

Fórmula 2

en la que A es carbono o nitrógeno y R1, R2, R3, R4 son grupos alquilo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente oxidante es ácido m-cloroperbenzoico en una relación equimolar de 0,5-20.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente se selecciona de cloroformo, metanol y sus combinaciones.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dichos disolventes están en la relación de 0-0,5 v/v.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dichos compuestos de imidazo[4,5-b]piridina están en el intervalo de 0,01- 0,1 p/v.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el micromezclador comprende una entrada de un solo punto.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el micromezclador comprende una entrada de varios puntos.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura del tubo de reacción se mantiene en el intervalo de 5 a 25°C.

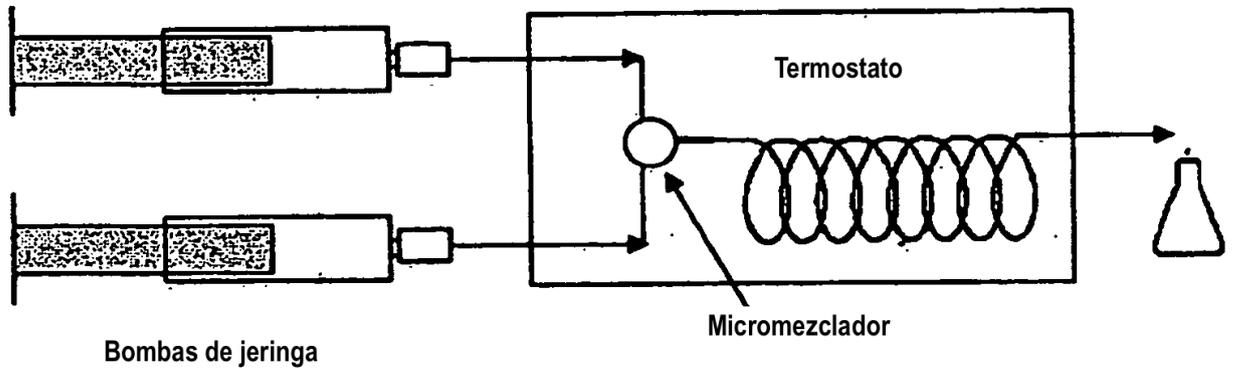


Figura 1

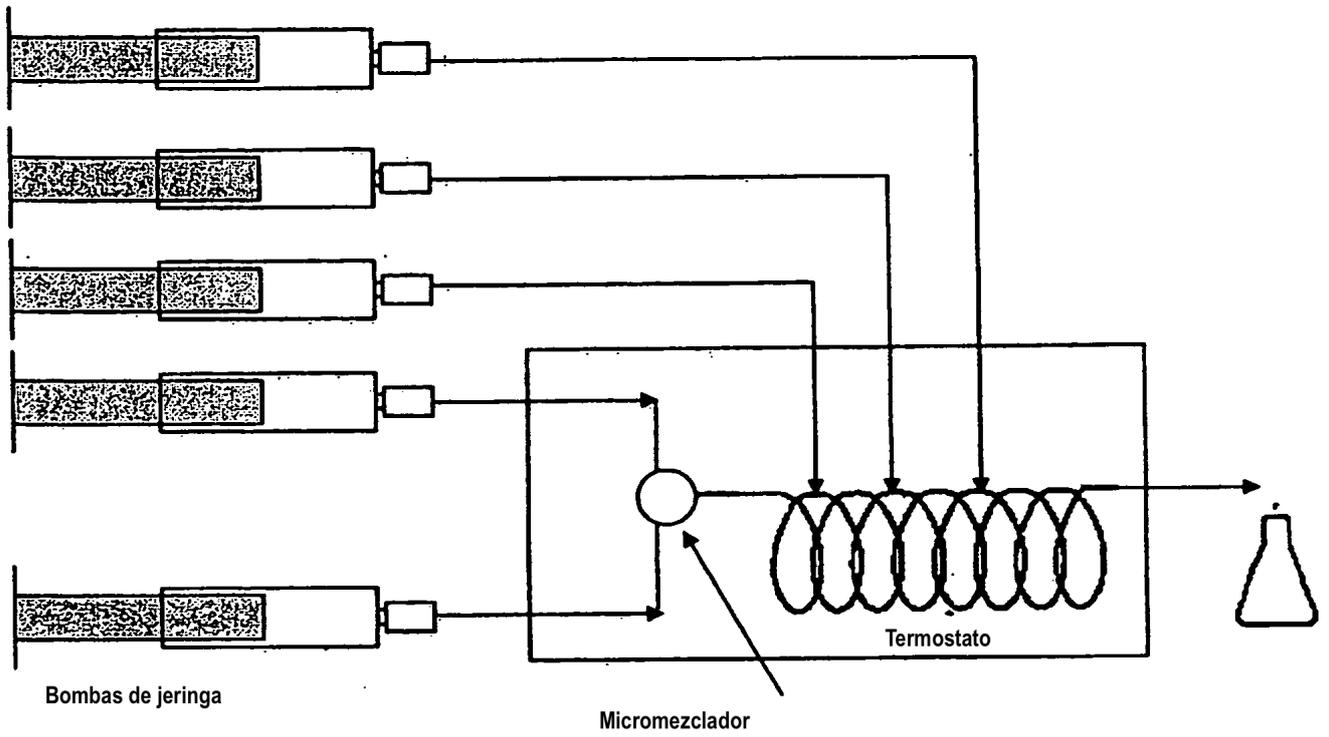


Figura 2