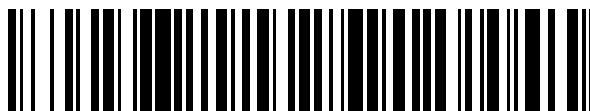


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 271**

51 Int. Cl.:

C07D 251/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2002** **E 02726905 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014** **EP 1397352**

54 Título: **Proceso para el aislamiento de bisaril triazinas monofenólicas**

30 Prioridad:

22.06.2001 US 887128

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

15.04.2014

73 Titular/es:

**CYTEC TECHNOLOGY CORP. (100.0%)
300 DELAWARE AVENUE
WILMINGTON, DELAWARE 19801, US**

72 Inventor/es:

**GUPTA, RAM, BABOO;
SINGH, HARGURPREET y
CAPPADONA, RUSSELL, C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 455 271 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

Proceso para el aislamiento de bisaril triazinas monofenólicas

Campo de la invención

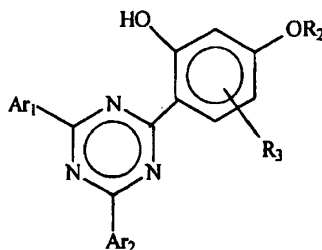
- 5 Esta invención se refiere a un proceso nuevo, eficiente, económico y de propósito general para aislar compuestos de bisaril triazina monofenólica a partir de compuestos de triazinas polifenólicas y otras impurezas. Más específicamente, esta invención se refiere a un proceso para aislar los compuestos de bisaril triazina monofenólica poniéndolos en contacto con una base, un alcohol y/o un disolvente hidrocarbonado.

Antecedentes de la invención

- 10 La exposición a la luz solar y a otras fuentes de radiación ultravioleta (UV) se sabe que causa la degradación de una amplia variedad de materiales, especialmente materiales poliméricos. Por ejemplo, los materiales poliméricos tales como plásticos frecuentemente se decoloran y/o se vuelven frágiles como resultado de la exposición prolongada a la luz UV. De acuerdo con esto, se ha desarrollado un gran volumen de técnica dirigida hacia materiales tales como absorbentes de luz UV y estabilizantes que son capaces de inhibir dicha degradación. Otras áreas de aplicaciones para los absorbentes de luz UV incluyen cosméticos (tales como agentes protectores solares), fibras, spandex,
- 15 tintas, materiales fotográficos y agentes de tinción.

- Una clase de materiales que se sabe que son absorbentes de la luz UV son compuestos que tienen sustituyentes aromáticos en las posiciones 2, 4, y 6 del anillo 1,3,5-triazina, y en los que al menos uno de los anillos aromáticos tiene un sustituyente hidroxilo en la posición orto respecto al punto de unión al anillo triazina. En general, esta clase de compuestos es muy conocida en la técnica. Las descripciones de varios de dichos absorbentes de luz UV (UVA)
- 20 de triazina así como los procesos para prepararlos pueden encontrarse en las referencias siguientes y referencias citadas en ellas, todas las cuales se incorporan por referencia como se muestra completamente en la presente memoria: Patente U.S. No. 6.239.275; Patente U.S. No. 6.239.276; Patente U.S. No. 6.242.597; Patente U.S. No. 6.225.468 y WO 00/29392.

- Una clase preferida de UVA de triazina son UVA de bisaril triazinas monofenólicas asimétricas basadas en las 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazinas, por ejemplo, compuestos en los que hay dos grupos aromáticos no
- 25 fenólicos y un grupo aromático fenólico que deriva del resorcinol, o resorcinol sustituido. El grupo 4-hidroxilo del compuesto parental, 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina, generalmente se funcionaliza para preparar derivados 2-(2-hidroxi-4-oxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina para el uso final.

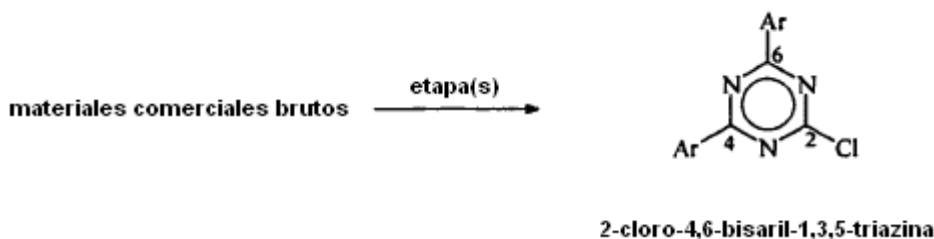


- 30 Existen varias estrategias reportadas en la bibliografía para preparar los UVA preferidos de 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina. (Para una revisión de los métodos conocidos previamente para preparar UVA de triazina, por favor véanse los artículos siguientes: 1. H. Brunetti y C. E. Luethi, Helvetica Chimica Acta, vol 55, 1972, páginas 1566-1595; 2. S. Tanimoto y M. Yamagata, Senryo to Yakahin, vol. 40(12), 1995, páginas 325-339.)

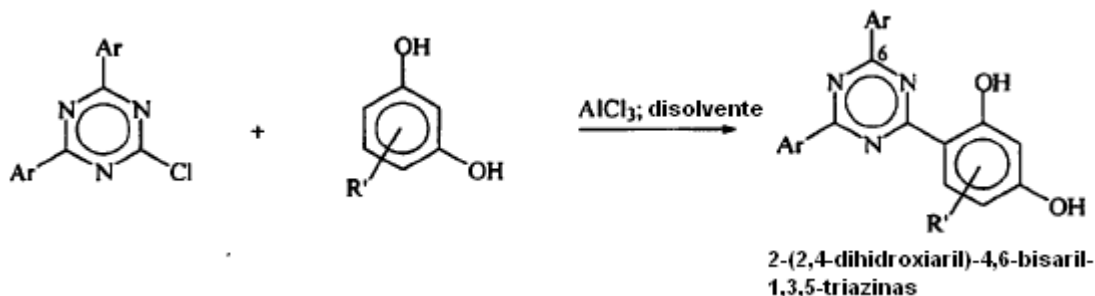
- Una mayoría de las estrategias consiste en tres etapas. La primera etapa, que puede implicar una única etapa o
- 35 múltiples etapas a partir de materiales comerciales brutos, aborda la preparación del intermedio clave, 2-cloro-4,6-bisaril-1,3,5-triazina, que se arila posteriormente en la segunda etapa con 1,3-dihidroxibenceno (resorcinol) o un 1,3-dihidroxibenceno sustituido en presencia de ácido de Lewis para formar el compuesto parental 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina. El compuesto parental 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina, como se ha mencionado anteriormente, generalmente se funcionaliza adicionalmente, por ejemplo, se alquila, para preparar el producto final
- 40 2-(2-hidroxi-4-oxiaril)-4,6-bisaril-1,3,5-triazina.

Esquema General para Preparar 2-(2-hidroxi-4-oxiaril)-4,6-bisaril-triazinas

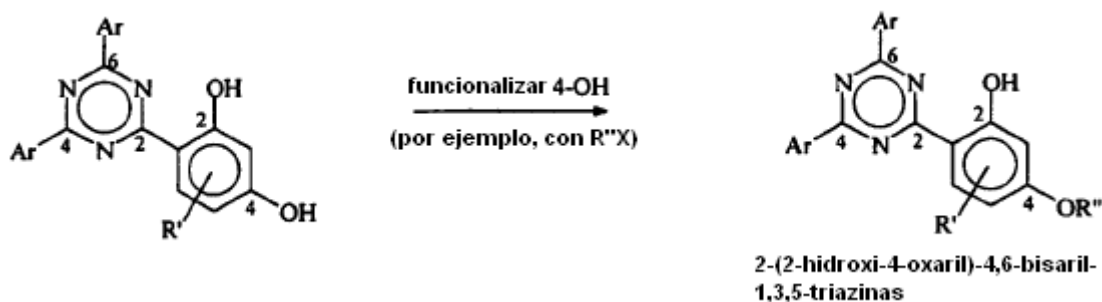
Etapas 1: Preparación de 2-cloro-4,6-bisaril-1,3,5-triazina



Etapa 2: Preparación de 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bis(aryl)-1,3,5-triazina



Etapa 3: Preparación de 2-(2,4-dihidroxiaril)-4,6-bis(aryl)-1,3,5-triazina

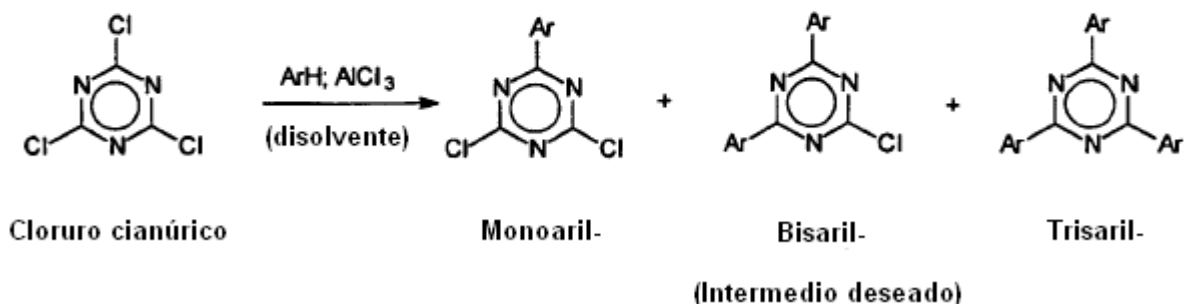


5

10

Se ha admitido que el método más versátil y económico para preparar UVA de bisaril triazina monofenólica asimétrica es usar una reacción de Friedel-Crafts en cloruro cianúrico con aromáticos no fenólicos para formar en primer lugar 2-cloro-4,6-bis(aryl)-1,3,5-triazina, seguido de otra reacción de Friedel-Crafts con el aromático fenólico, en este caso resorcinol, para preparar la bisaril triazina monofenólica deseada. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto en la técnica anterior (véase, la Patente U.S. No. 3.394.134) que este proceso conocido como se describe en la Patente U.S. No. 3.268.474 da lugar, sólo en caso excepcionales, a los derivados disustituidos deseados de cloruro cianúrico con alguna selectividad. Incluso cuando el compuesto aromático y cloruro cianúrico se hacen reaccionar en proporciones molares (1:1), el resultado es en general una mezcla que contiene productos mono, di, y tri-aryl sustituidos, y, además, cloruro cianúrico que no ha reaccionado (Patente U.S. No. 3.394.134) (Esquema 1).

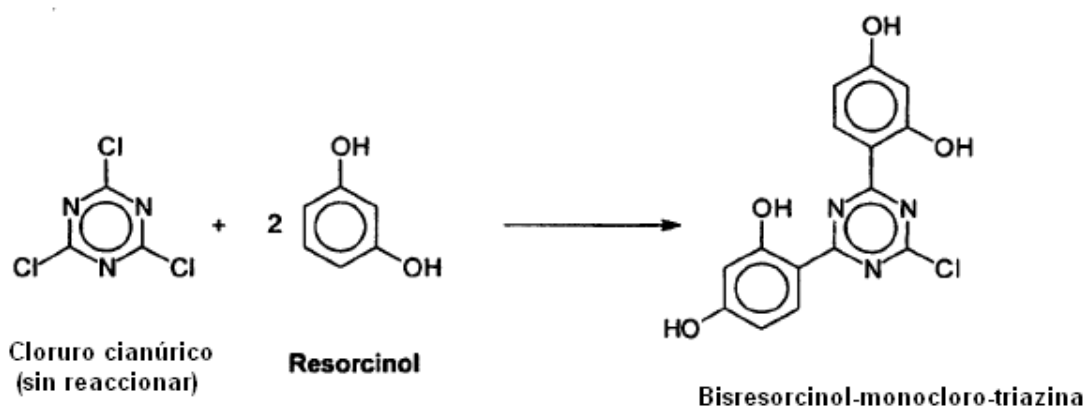
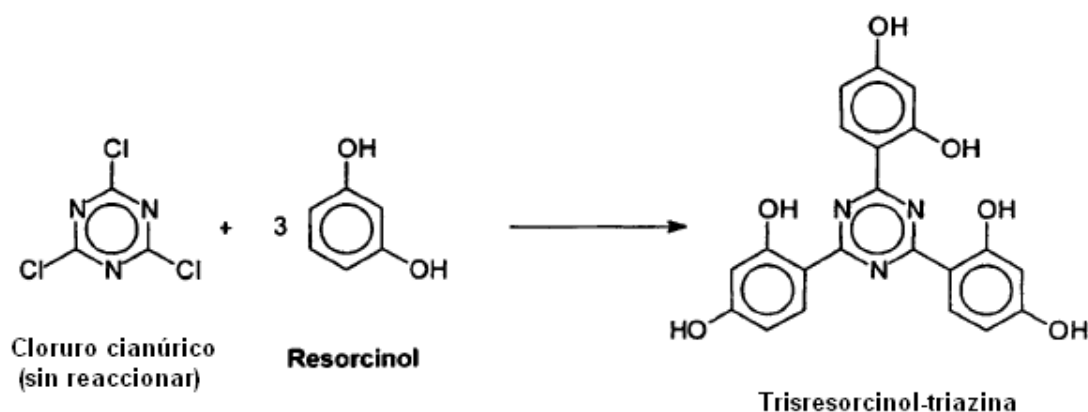
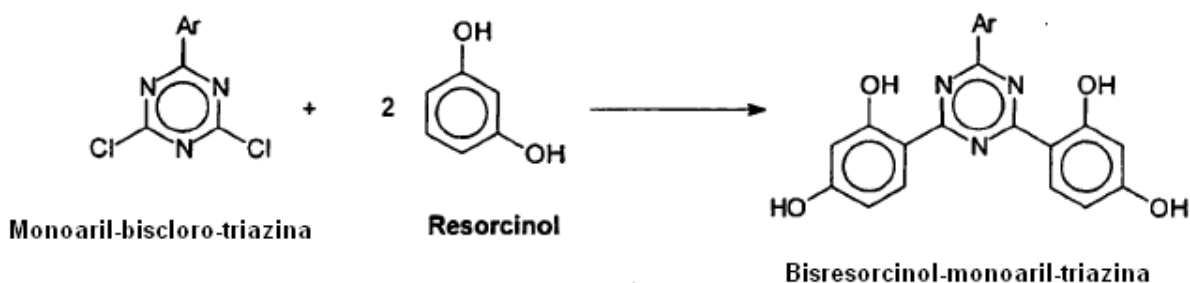
ESQUEMA 1: PRIMERA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON AROMÁTICOS



15

- Usando el proceso mencionado anteriormente, sólo se obtiene un rendimiento útil del intermedio deseado 2-cloro-4,6-bis(2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina con m-xileno como el reactante aromático (GB 884802). Se preparó 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, desprovista de impurezas de poliresorcinol-triazina, a partir de la 2-cloro-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina aislada que se purificó por recristalización, antes de hacerla reaccionar con resorcinol en una segunda etapa (véase la Patente U.S. No. 3.244.708). El aislamiento y recristalización de la 2-cloro-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina resulta en una pérdida de rendimiento. Con otros aromáticos, se forma una mezcla difícil de separar de todos los posibles productos sin selectividad para la 2-cloro-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina deseada (Por ejemplo, véase H. Brunetti y C. E. Luethi, Helvetica Chimica Acta, vol 55, 1972, página 1575 y S. Tanimoto y M. Yamagata, Senryo to Yakahin, vol. 40(12), 1995, páginas 325-339).
- 10 Cuando la mezcla de reacción de la primera reacción de Friedel-Crafts (Esquema 1) sin ninguna purificación se trata en una reacción de Friedel-Crafts posterior con resorcinol, el derivado bisaril da lugar a la formación de la monoresorcinol-bisaril-triazina deseada, y el producto monoaril sustituido da lugar a la formación de derivado monoaril-bisresorcinol. Mientras, el cloruro cianúrico que no ha reaccionado da lugar a la formación de derivados bis y tris-resorcinol-triazina, es decir, poliresorcinol-triazinas (véase el Esquema 2).

ESQUEMA 2: FORMACIÓN DE IMPUREZAS POLIRESORCINOL TRIAZINA EN LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON RESORCINOL



Estas impurezas polioresorcinol-triazina (anillo triazina con más de un resorcinol unido) dan lugar al amarilleo en el uso de los absorbentes de UV preparados a partir de la monoresorcinol-bisaryl-triazina en varios sustratos poliméricos, por ejemplo, en policarbonatos, en barnices, en pintura de acabado para automóviles, etc. Así, es altamente deseable para muchas de dichas aplicaciones que el derivado monoresorcinol-bisaryl-triazina esté desprovisto de estas impurezas. Desafortunadamente, no ha habido ningún proceso conocido en la bibliografía para aislar derivado monoresorcinol-bisaryl-triazina a partir de la mezcla que contiene impurezas de polioresorcinol. La ausencia de selectividad para la sustitución bisaryl en la reacción de Friedel-Crafts de cloruro cianúrico, acoplado con los problemas asociados con el aislamiento del intermedio bisaryl y el derivado monoresorcinol-bisaryl-triazina, ha limitado en gran medida la utilidad de la estrategia más versátil y económica para la clase preferida de UVA de triazina.

Para superar este obstáculo, y para excluir la formación de polioresorcinol-triazinas, se han desarrollado otras rutas económicamente menos atractivas en las que o no se usó cloruro cianúrico como material de partida y el anillo de triazina se sintetizó por diferentes métodos, o la formación de impurezas de polioresorcinol se excluyó mediante rutas tortuosas (Por ejemplo, véase: A. Ostrogovich, Chemiker-Zeitung No. 78, página 738, 1912; von R. Hirt, H. Nidecker y R. Berchtold, Helvetica Chimica Acta, vol. 33, página 1365, 1950; H. Brunetti y C. E. Luethi, Helvetica Chimica Acta, vol. 55, 1972, página 1575; Patente U.S. No. 4.092.466; Patente U.S. No. 5.084.570; Patente U.S. No. 5.106.972; Patente U.S. No. 5.438.138; Patente U.S. No. 5.726.310; Patente U.S. No. 6.020.490; EP 0941989 y Patente Japonesa 09059263)

Una estrategia directa alternativa para la preparación de monoresorcinol-bisaryl-triazina como se describe en la Patente U.S. No. 6.225.468 B1 a partir de cloruro cianúrico también resulta en la formación de productos polioresorcinol, y no se describió ningún método para aislar el producto monoresorcinol-bisaryl-triazina de la mezcla.

Más recientemente, un gran descubrimiento significativo en el área ha dado lugar al desarrollo de un proceso para preparar la bisaryl-monocloro-triazina deseada con una selectividad excepcionalmente alta a partir de la reacción de Friedel-Crafts de haluro cianúrico con aromáticos in general (WO 00/29392). Sin embargo, la selectividad no es 100%, y esto todavía da lugar a la formación de pequeñas cantidades de impurezas polioresorcinol no deseadas, en la reacción posterior con resorcinol en un proceso en un recipiente, e impureza tris-aryl-triazina.

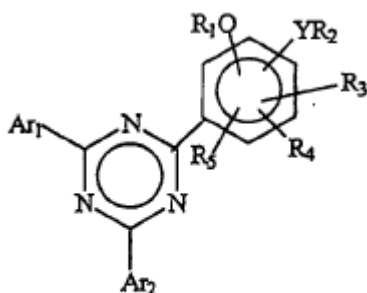
Como es evidente a partir de la discusión anterior, sería una adición muy valiosa y altamente deseable en el área de absorbentes de UV de triazina un método para aislar bisaryl triazina monofenólica que esté desprovista de las impurezas de triazina polifenólica o polioresorcinol independientemente del proceso de síntesis.

Una de las ventajas de la presente invención es un método altamente eficiente y muy económico para aislar bisaryl triazina monofenólica que está desprovista sustancialmente de impurezas de triazina polifenólica o polioresorcinol, independientemente del proceso de su preparación, sin la necesidad de recristalización. Así, la presente invención también elimina la necesidad de purificar y aislar el intermedio 2-cloro-4,6-bisaryl-1,3,5-triazina de la primera reacción de Friedel-Crafts de aromáticos con cloruro cianúrico independientemente de su selectividad y permite hacer la segunda reacción de Friedel-Crafts con fenoles, tales como resorcinol, en un proceso en un recipiente para preparar monofenol-bisaryl-triazinas.

Otra ventaja de la presente invención es un método para aislar compuestos de bisaryl triazina monofenólica a partir de impurezas triazina polifenólica o polioresorcinol, trisaryl-triazina, resorcinol (o resorcinol sustituido), fenoles, clorobenceno o diclorobenceno.

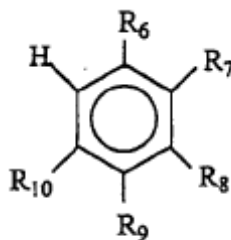
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para aislar un compuesto de Fórmula 1 a partir de una mezcla de productos que comprende un compuesto de triazina polifenólica o un compuesto de triazina polioresorcinol y un compuesto de Fórmula 1



Fórmula 1

en el que Ar₁ y Ar₂ son iguales o diferentes y son radicales del compuesto de Fórmula 2



Fórmula 2

y en el que R₁ es hidrógeno y R₂, R₃, R₄ y R₅, son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, OR, NRR', CONRR', OCOR, CN, SR, SO₂R, y opcionalmente con R₃ y R₄ o R₄ y R₅ tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado y en el que cada R, R', R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, y opcionalmente con R₆ y R₇, R₇ y R₈, R₈ y R₉, o R₉ y R₁₀, tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado que contiene opcionalmente átomos de O, N, o S en el anillo, y R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀, pueden ser alcoxi de 1 a 24 átomos de carbono, e Y es un enlace directo, O, NR'', o S, en el que R'' es hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono. El proceso implica la etapa de poner en contacto una mezcla de productos que comprende el compuesto de Fórmula 1 con una base inorgánica para formar una mezcla de aislamiento, y

- aislar el compuesto de fórmula 1 de la mezcla de aislamiento, aislamiento que se efectúa

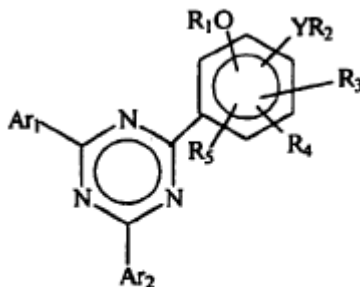
- si la mezcla de productos en forma sólida se pone en contacto con una base inorgánica que se disuelve en agua, en un disolvente o una mezcla de disolventes, por filtración, o

- si la mezcla de productos se disuelve en un disolvente que tiene base orgánica, y la base inorgánica se disuelve en un disolvente que tiene base acuosa, eliminando la capa de base inorgánica de las dos capas formadas, en el que el disolvente usado para disolver la base inorgánica es inmiscible con el disolvente usado para disolver la mezcla de productos.

Descripción detallada de la invención

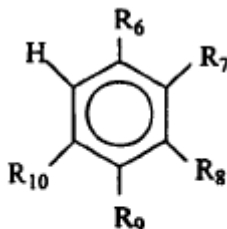
La presente invención implica un proceso para aislar un compuesto de bisaril triazina monofenólica de impurezas de triazina polifenólicas o polioresorcinol. Típicamente, estas impurezas resultan de una reacción de síntesis para preparar los compuestos de bisaril triazina monofenólica de una reacción basada en Friedel-Crafts como se ilustra en el Esquema General 1 y en el Esquema General 2 anteriormente. Sin embargo, debe indicarse que el presente proceso de aislamiento puede utilizarse para aislar compuestos de bisaril triazina monofenólica a partir de triazina polifenólica o polioresorcinol y otras impurezas en general y no debe limitarse a ninguna ruta de síntesis particular. De hecho, el presente proceso puede usarse generalmente para aislar compuestos de bisaril triazina monofenólica a partir de triazina polifenólica o polioresorcinol y otros compuestos no deseados se hayan generado o no en una reacción de síntesis.

El compuesto de bisaril triazina monofenólica tiene la Fórmula general 1



Fórmula 1

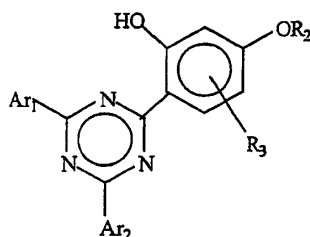
en el que Ar₁ y Ar₂ son iguales o diferentes y son radicales del compuesto de Fórmula 2



Fórmula 2

- 5 y en el que R₁ es hidrógeno y R₂, R₃, R₄ y R₅, son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, OR, NRR', CONRR', OCOR, CN, SR, SO₂R, y opcionalmente con R₃
- 10 y R₄ o R₄ y R₅ tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado y en el que cada R, R', R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, y opcionalmente con R₆ y R₇, R₇ y R₈, R₈ y R₉, o R₉ y R₁₀, tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado que contiene
- 15 opcionalmente átomos de O, N, o S en el anillo, y R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀, pueden ser un alcoxi de 1 a 24 átomos de carbono, e Y es un enlace directo, O, NR'', o S, en el que R'' es hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono.
- 20

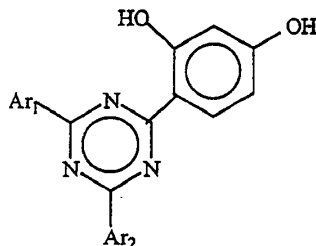
Un compuesto preferido de Fórmula 1 es



en el que R₂, R₃ es hidrógeno, un alquilo de 1 a 24 átomos de carbono o alquilo sustituido de 1 a 24 átomos de carbono.

25

Un compuesto más preferido de Fórmula 1 es:



En una realización de la presente invención, una "mezcla de productos" que comprende el compuesto de Fórmula 1 así como triazina polifenólica o polioresorcinol y otras impurezas se pone en contacto con una base inorgánica. Estas impurezas pueden resultar de un proceso de síntesis en el que los reactantes, subproductos no deseados, disolventes atrapados, y semejantes, se aglomeran conjuntamente con el compuesto deseado de Fórmula 1. Sin embargo, debe indicarse que la mezcla de productos no tiene que resultar de un proceso de síntesis e incluye cualquier mezcla en la que el compuesto deseado de Fórmula 1 se combina con compuestos de triazina polifenólica o polioresorcinol no deseados y otras impurezas.

La mezcla de productos puede estar en forma sólida o líquida. Por ejemplo, en la reacción de Friedel-Crafts, la reacción se para típicamente parando con agua para romper el complejo de aluminio. El compuesto de Fórmula 1 y las impurezas no deseadas se precipitan para formar la mezcla de productos en una forma sólida. Esta forma de sólido precipitado puede añadirse directamente a la base, o disolverse con un disolvente y añadirse a la base. Puede usarse cualquier disolvente adecuado para disolver la mezcla de productos. Los ejemplos de disolventes que pueden usarse para disolver la mezcla de productos incluyen metilisobutilcetona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetato de etilo, acetato de butilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, tolueno, xilenos y mezclas de éstos.

Las bases inorgánicas que son adecuadas para usarse en la presente invención incluyen LiOH, NaOH, KOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, Zn(OH)₂, Al(OH)₃, NH₄OH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, MgCO₃, CaCO₃, ZnCO₃, (NH₄)₂CO₃, BaCO₃, CaMg(CO₃)₂, NaHCO₃, KHCO₃, (CaO), BaO, LiNH₂, NaNH₂, KNH₂, Mg(NH₂)₂, Ca(NH₂)₂, Zn(NH₂)₂, Al(NH₂)₃, NaH, CaH₂, KH, LiH, y mezclas de éstas.

Las bases inorgánicas adecuadas pueden disolverse, si se desea, en agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de disolventes antes o después de ponerse en contacto con la mezcla de productos. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no están limitados a agua, alcoholes, acetoniitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, heptano y mezclas de éstos.

La cantidad de base inorgánica que se añade a la mezcla de aislamiento debe ser suficiente para ajustar el pH de la mezcla entre aproximadamente 7,0 a aproximadamente 14, preferiblemente entre aproximadamente 9 a aproximadamente 12.

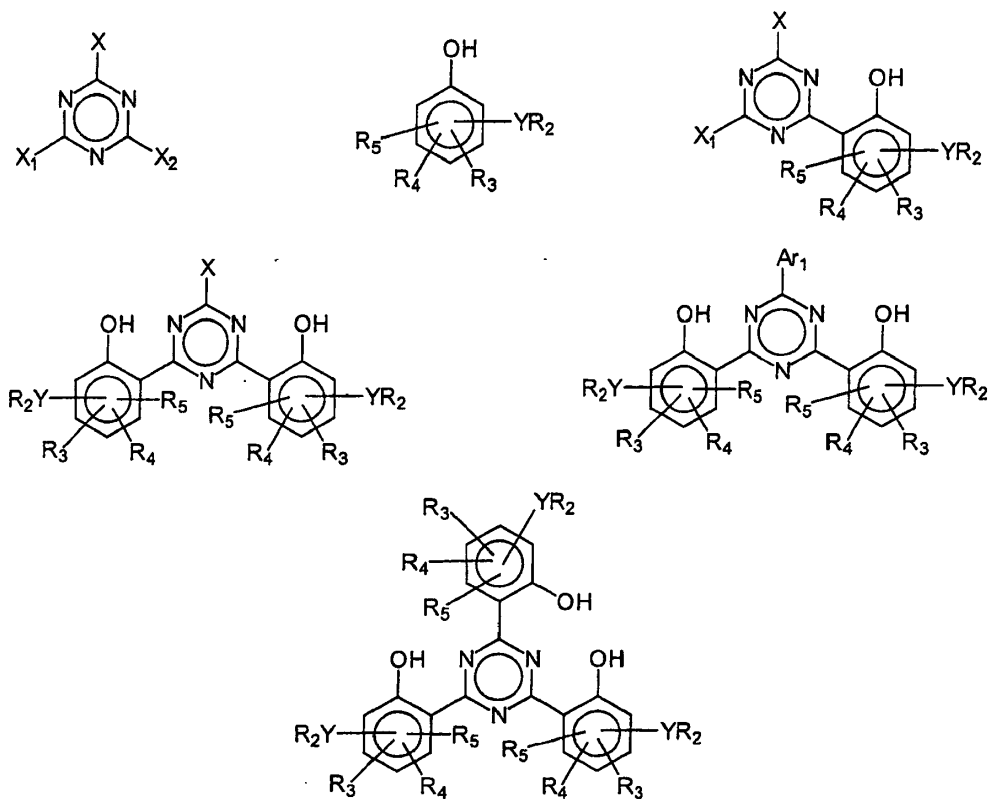
La temperatura de la etapa de aislamiento con base puede realizarse a temperaturas entre aproximadamente 10°C y aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de aislamiento. Preferiblemente, la temperatura es a aproximadamente 40°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, o aproximadamente 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Preferiblemente, la mezcla de aislamiento se mezcla o agita por cualquier método adecuado tal como mezcladores de flujo o línea, o en recipientes agitados usando agitación mecánica o por gas.

La cantidad de tiempo necesaria para la etapa de aislamiento es entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas, más típicamente entre aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas y aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Si se usa calor en la etapa de aislamiento, la mezcla de aislamiento puede dejarse enfriar:

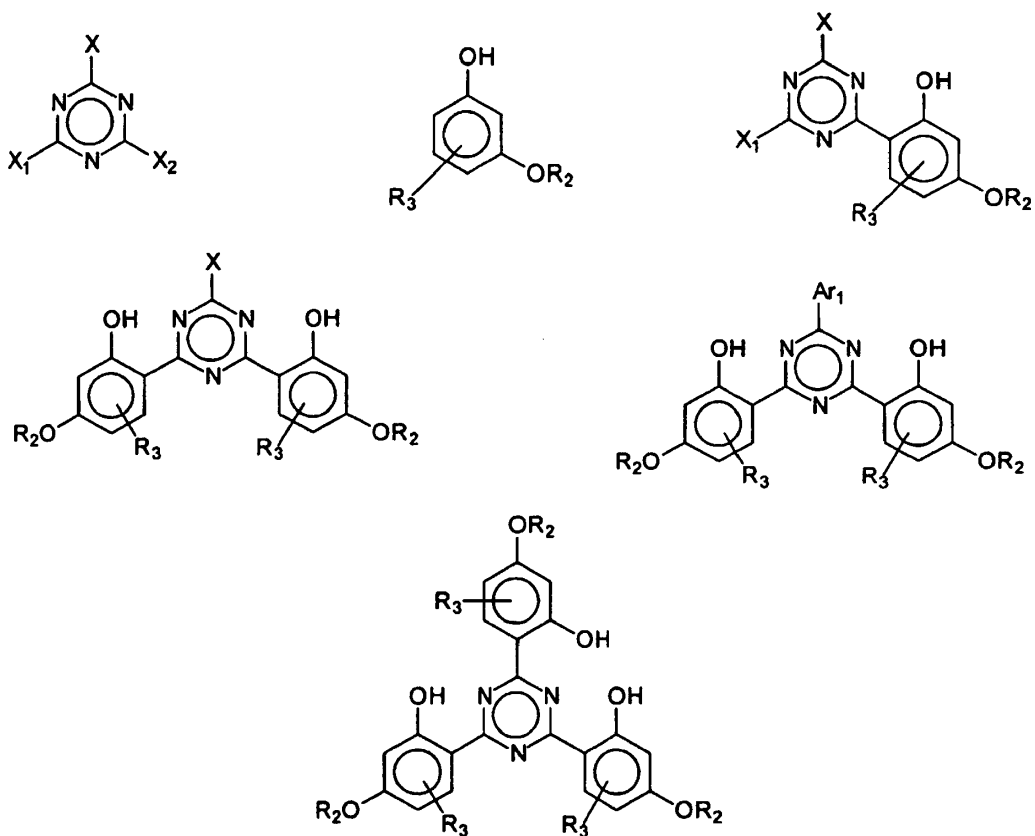
Si la mezcla de productos se pone en contacto con la base en forma sólida, la mezcla de aislamiento después de la etapa de aislamiento se filtra típicamente para aislar el compuesto de Fórmula 1. Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría, se cree que la base inorgánica solubiliza muchos de los compuestos de triazina polifenólica o polioresorcinol y las impurezas que contienen halógeno usadas en la reacción típica de Friedel-Crafts de manera que la masa de sólido después de la etapa de aislamiento contiene principalmente el compuesto de Fórmula 1 y trisaryl-triazinas. El filtrado será rico en las triazinas polifenólicas o polioresorcinol e impurezas que contienen halógeno. Las impurezas en la reacción típica de Friedel-Crafts que se cree que se solubilizan por la base inorgánica incluyen, pero no están limitadas a, compuestos con las fórmulas siguientes:

Impurezas en General



- 5 en las que X, X₁, X₂ es un halógeno o hidroxi y los demás sustituyentes son como se han definido anteriormente.

Las impurezas preferidas que se solubilizan por la base son:



Si se usa un disolvente para disolver la mezcla de productos, se prefiere que el disolvente usado para disolver la base sea sustancialmente inmiscible con el disolvente usado para disolver la mezcla de productos de manera que se formen dos capas diferentes. Preferiblemente, el disolvente usado para disolver la base tiene base acuosa y el disolvente usado para disolver la mezcla de productos tiene base orgánica. Después de la etapa de aislamiento, se cree que la capa con base acuosa contendrá la mayor parte de las impurezas de halógeno y polioresorcinol, mientras que la capa con base orgánica contendrá principalmente el compuesto de Fórmula 1 y compuestos trisaril triazina que no son solubles en la capa con base acuosa. La capa con base acuosa puede eliminarse por cualquier proceso adecuado para dejar la capa orgánica rica en el compuesto de Fórmula 1.

Típicamente, la etapa de aislamiento con base implica tratar la mezcla de reacción de manera que esté "sustancialmente desprovista" de triazinas polifenólicas o polioresorcinol e impurezas que contienen halógeno. "Sustancialmente desprovista" en la presente solicitud significa que al menos aproximadamente 80% de las impurezas no deseadas se eliminan de la mezcla de reacción durante la etapa de aislamiento. Preferiblemente, la cantidad de impurezas eliminada es al menos aproximadamente 90%, más preferiblemente al menos aproximadamente 95% e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 98%.

Debe indicarse que la etapa de aislamiento con base de la presente invención también puede usarse para aislar los compuestos de triazina polifenólica o polioresorcinol. Como se ha mencionado anteriormente, el filtrado o la capa con base acuosa es rica en compuestos de triazina polifenólica. Si se añade un ácido al filtrado o capa con base acuosa, los compuestos de triazina polifenólica precipitan en una forma sólida y pueden filtrarse. Puede usarse cualquier ácido orgánico o inorgánico adecuado para precipitar los compuestos de triazina polifenólica o polioresorcinol. Preferiblemente, se usa un ácido inorgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos incluyen, pero no están limitados a: HCl, HBr, HI, HNO₃, HNO₂, H₂S, H₂SO₄, y H₃PO₄.

Alternativamente, después de la acidificación del filtrado, los compuestos de triazina polifenólica o polioresorcinol pueden aislarse de la capa acuosa por extracción con disolvente. Puede usarse cualquier disolvente adecuado para la extracción con disolvente. Los ejemplos de dichos disolventes adecuados incluyen, pero no están limitados a: acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano y dicloroetano.

En otra realización de la presente invención, la mezcla de productos que comprende el compuesto de fórmula 1 se pone en contacto con al menos dos componentes seleccionados del grupo que consiste en una base inorgánica, un alcohol y un disolvente hidrocarbonado en el que uno de los compuestos seleccionados es una base inorgánica. Las mismas condiciones de procesamiento y cantidades como se ha descrito anteriormente pueden usarse en esta realización. El contacto puede realizarse por etapas o en una etapa.

En un método preferido de esta realización de la presente invención, la mezcla de productos que contiene el compuesto de Fórmula 1 en forma sólida se pone en contacto además con un disolvente hidrocarbonado para eliminar las impurezas trisaril-triazina. Los disolventes hidrocarbonados adecuados incluyen compuestos hidrocarbonados C₁-C₂₀, saturados o insaturados, cíclicos o no cíclicos, y aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de disolvente hidrocarbonado que puede usarse incluyen, pero no están limitados a: benceno, tolueno, etilbenceno, dietilbenceno, xileno, mesitileno, tetralina, hexano, heptano, octano, ciclohexano, y mezclas de éstos.

La cantidad de dicho disolvente hidrocarbonado presente en la etapa de aislamiento es aproximadamente 1 a aproximadamente 20 partes por parte de compuesto de Fórmula 1, preferiblemente aproximadamente 3 a aproximadamente 10 partes de disolvente hidrocarbonado por parte de compuesto de Fórmula 1.

La temperatura de la etapa de aislamiento con disolvente hidrocarbonado no es crítica y puede realizarse a temperaturas entre aproximadamente 10°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de aislamiento. Preferiblemente, la temperatura es aproximadamente 40°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, o aproximadamente 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de aislamiento.

La cantidad de tiempo necesaria para la etapa de aislamiento es típicamente entre aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, más típicamente entre aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas o aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Si se usa calor en la etapa de aislamiento, la mezcla de aislamiento preferiblemente se deja enfriar:

Preferiblemente, la mezcla de aislamiento se mezcla o agita por cualquier método adecuado tal como mezcladores de flujo o línea, o en recipientes agitados usando agitación mecánica o por gas.

Después de la etapa de aislamiento, la mezcla de aislamiento se filtra típicamente para aislar el compuesto de Fórmula 1.

Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría, se cree que el disolvente hidrocarbonado solubiliza los compuestos trisaril triazina de la forma sólida dejándola más rica en el compuesto de Fórmula 1 después de la etapa de aislamiento. Típicamente, la etapa de aislamiento con el disolvente hidrocarbonado implica tratar la mezcla de reacción de manera que esté sustancialmente desprovista de impurezas trisaril-triazina. El filtrado puede concentrarse para aislar la trisaril-triazina.

Preferiblemente, la etapa de aislamiento con base y la etapa de aislamiento con hidrocarburo se usan ambas conjuntamente en una etapa o por etapas, en cualquier orden, para aislar el compuesto de Fórmula 1. En la presente solicitud, el término "por etapas" significa que se realiza una serie de etapas de aislamiento. El término "una etapa" significa que sólo se realiza una etapa de aislamiento.

- 5 Preferiblemente, la mezcla de aislamiento se mezcla o agita por cualquier método adecuado tal como mezcladores de flujo o línea, o en recipientes agitados usando agitación mecánica o por gas.

El contacto puede realizarse por etapas o en una etapa.

Ejemplos

- 10 Determinadas realizaciones y características de la invención se ilustran, y no se limitan, por los ejemplos de trabajo siguientes.

Ejemplo 1: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina tratando con carbonato de sodio acuoso al 5%

a. Preparación de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina (según un procedimiento en WO 00/29392):

- 15 A un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno, y un agitador mecánico se añadieron 50 g de cloruro cianúrico, 191 mL de *orto*-diclorobenceno (ODCB), y 108,5 g de cloruro de aluminio. La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 5°C y se añadieron 6,5 g de HCl concentrado durante un periodo de 20 minutos. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió de nuevo hasta 5°C y se añadieron lentamente 51,8 g de *m*-xileno durante un periodo de 4 horas, mientras se dejaba que la temperatura subiera hasta 21°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 69°C y se añadieron 32,8 g de resorcinol durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 65°C durante 4 horas. Se añadió a 500 mL de agua y ODCB se eliminó por destilación azeotrópicamente. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar 120 g de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina húmeda con agua. El análisis por HPLC mostró que contenía aproximadamente 7% de poliresorcinol-triazina que consistían principalmente en trisresorcinol-triazina y bisresorcinol-monocloro-triazina.

b. Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina:

- 30 A un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, un aparato Dean-Stark, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 225 mL de agua y 11,25 gm de carbonato de sodio. A la disolución resultante se añadieron 100 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda, (aproximadamente 50% húmeda) bisaril-monoresorcinol-triazina preparada por el procedimiento del Ejemplo 1 a que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 2 horas mientras se recogía ODCB residual como una mezcla azeotrópica en el aparato Dean-Stark. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró aproximadamente 50 a 60°C. La torta del filtro se lavó dos veces con 112,5 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio seguido de 600 mL de agua a 50°C y se filtró para proporcionar 97,5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina (aproximadamente 50% húmeda). El análisis por HPLC no mostró cantidades detectables de poliresorcinol-triazinas remanentes en 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina. También estaba desprovista de ODCB.

El filtrado se analizó por HPLC y no contenía 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina.

- 40 **Ejemplos 2: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina tratando con carbonato de sodio acuoso al 3%**

- 45 A un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, un aparato Dean-Stark, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 112,5 mL de carbonato de sodio acuoso al 3% y 50 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda del Ejemplo 1a que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 2 horas mientras se recogía ODCB residual como una mezcla azeotrópica en el aparato Dean-Stark. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró aproximadamente 80°C. La torta del filtro se lavó con 112,5 mL de disolución acuosa al 3% de carbonato de sodio seguido de 300 mL de agua a 50°C. Los 47 gm de residuo así obtenidos se analizaron por HPLC y eran 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que no contenía impurezas de poliresorcinol.

- 50 **a. Aislamiento de poliresorcinol-triazina:**

El filtrado se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se analizó por HPLC que mostró que contenía principalmente poliresorcinol-triazinas, prácticamente sin 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina.

Ejemplo 3: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina tratando con hidróxido de sodio acuoso

A un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, un aparato Dean-Stark, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 50 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda preparada por el procedimiento del Ejemplo 1a que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas, seguido de 175 mL de disolución acuosa al 0,25% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo mientras se recogía ODCB residual como mezcla azeotrópica en el aparato Dean-Stark. Se añadieron 175 mL adicionales de hidróxido de sodio acuoso al 0,25% para mantener el pH a aproximadamente 10 y el reflujo continuó durante otra hora. El calentamiento se interrumpió. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó en primer lugar con 300 mL de disolución acuosa al 0,25% de hidróxido de sodio, seguido de 500 mL de agua. El análisis por HPLC del producto (47 gm) así obtenido no mostró cantidades detectables de poliresorcinol-triazinas remanentes en 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina.

Ejemplo 4: Eliminación de impurezas de resorcinol y poliresorcinol de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina

Una mezcla de 5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, 250 mg de resorcinol y 200 mg de poliresorcinol-triazinas (las poliresorcinol-triazinas se prepararon haciendo reaccionar cloruro cianúrico con resorcinol usando AlCl_3) se calentó con 50 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó en primer lugar con disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio, seguido de agua. Los 4,6 gm del producto sólido así obtenidos se analizaron por HPLC y eran 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina y no contenía resorcinol o poliresorcinol-triazinas.

Ejemplo 5: Eliminación del cloruro cianúrico de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina usando hidróxido de sodio acuoso al 2%

A una mezcla de 9 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina y 1 gm de cloruro cianúrico en un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se añadieron 60 mL de carbonato de sodio acuoso al 5%. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El calentamiento se interrumpió, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó en primer lugar con carbonato de sodio acuoso al 5%, después con agua y se secó para proporcionar 8,8 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina. El producto se analizó por HPLC y estaba desprovisto de cloruro cianúrico.

Ejemplo 6: Eliminación de resorcinol, cloruro cianúrico y poliresorcinol-triazina de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina usando hidróxido de sodio acuoso al 2%

A una mezcla de 10 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas, 1 gm de resorcinol y 1 gm de cloruro cianúrico en un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se añadieron 75 mL de hidróxido de sodio acuoso al 2%. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El pH de la mezcla era aproximadamente 11. El calentamiento se interrumpió, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó en primer lugar con 50 mL de hidróxido de sodio acuoso al 2%, después tres veces con 50 mL de agua y se secó para proporcionar 9,4 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas de cloruro cianúrico, resorcinol y poliresorcinol-triazina por análisis por HPLC.

Ejemplo 7: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina y poliresorcinol-triazinas**a. Preparación de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina con altos niveles de poliresorcinol-triazinas:**

A un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno, y un agitador magnético se añadieron 2 gm de cloruro cianúrico, 25 mL de clorobenceno, 4,4 gm de cloruro de aluminio y 2,34 gm de m-xileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 horas. A ésta se añadieron 3,6 gm de resorcinol y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se paró con agua y el clorobenceno se eliminó azeotrópicamente. El material precipitado se filtró, la torta del filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar 4,5 gm de un producto crudo. El análisis por HPLC mostró que la mezcla de productos contenía un total de 62% de poliresorcinol (que consistían en aproximadamente 53% de trisresorcinol-triazina, 9% de bisresorcinol-monoxilil-triazina), y sólo 34% de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina.

b. Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina:

A un matraz de reacción, se calentó 1 gm de la mezcla anterior en el Ejemplo 7a con 30 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio durante 2 horas. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó en primer lugar con disolución acuosa al 5% de carbonato

de sodio y agua. El producto sólido (300 mg) aislado se identificó por HPLC que era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol-triazina.

c. Aislamiento de poliresorcinol-triazinas:

- 5 El filtrado de la parte (b) anterior se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se analizó por HPLC y contenía sólo poliresorcinol-triazinas y no 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina.

Ejemplo 8: Proceso para aislar 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina eliminando tanto las poliresorcinol-triazinas como la trisxilil-triazina: Procedimiento 1

A: Eliminación de Poliresorcinol-triazinas:

- 10 A 10 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda (50% húmeda con agua) preparada por el procedimiento de WO 00/29392 que contenía poliresorcinol-triazinas y trisxilil-triazina como impurezas se añadieron 50 mL de carbonato de sodio acuoso al 5% en un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua y se
15 se secó para proporcionar 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y estaba desprovista de poliresorcinol-triazinas, pero tenía 11% de impureza trisxilil-triazina.

B: Eliminación de trisxilil-triazina:

- 20 Se calentaron 9,5 gm de la 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina húmeda con agua obtenida en el Ejemplo 8a anterior a reflujo con 60 mL de heptano durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano adicional. El HPLC de los 4 gm de producto sólido seco así obtenidos mostró que era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol-triazina y la trisxilil-triazina se redujo hasta 0,3%.

Ejemplo 9: Proceso para aislar 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina eliminando tanto trisresorcinol-triazina como trisxilil-triazina: Procedimiento 2

A: Eliminación de trisxilil-triazina:

- 25 Una mezcla de 10 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda (50% húmeda) preparada por el procedimiento de WO 00/29392 que contenía 10% de trisxilil-triazina y 4% de poliresorcinol-triazinas como impurezas y 70 mL de heptano se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano adicional y se secó para proporcionar 4,5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que por análisis por HPLC tiene sólo 0,9% de trisxilil-triazina remanente, pero no hubo cambio en el nivel de la impureza poliresorcinol-triazina.
30

B: Eliminación de poliresorcinol-triazinas:

- 35 A 4,5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina seca (que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas) obtenida en el Ejemplo 9A, se añadieron 25 mL de carbonato de sodio acuoso al 5% en un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar 4 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y estaba desprovista de poliresorcinol-triazinas.

Ejemplo 10: Proceso para aislar 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina eliminando trisxilil-triazina:

- 40 Una mezcla de 20 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda preparada por el procedimiento de WO 00/29392 (aproximadamente 40% húmeda; que se había tratado con carbonato de sodio acuoso al 3% para eliminar poliresorcinol-triazinas), 20 mL de tolueno y 80 mL de heptano se calentó a reflujo durante 1 hora. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se enfrió hasta 30°C. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con una mezcla de 20 mL de tolueno y 80 mL de heptano y se secó para proporcionar 11,7 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y estaba desprovista de impureza trisxilil-triazina.
45

Ejemplo 11: Eliminación de impureza p-clorofenol de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina

- 50 A una mezcla de 5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina y 1 gm de p-clorofenol se añadieron 50 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó en primer lugar con disolución acuosa al

5% de carbonato de sodio y después con agua. El análisis por HPLC del producto sólido (4,9 gm) mostró que era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina sin cantidad detectable remanente de p-clorofenol.

Ejemplo 12: Preparación de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina:

5 A un matraz equipado con una condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno, y un agitador mecánico se añaden 50 gm de cloruro cianúrico, 191 mL de ODCB y 108,4 gm de cloruro de aluminio. La mezcla se enfría en un baño de hielo hasta 5°C y se añadieron 6,5 gm de HCl concentrado durante un periodo de 20 minutos. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió de nuevo hasta 5°C y se añadieron lentamente 54,7 gm de o-xileno durante un periodo de 3 horas, mientras se dejaba que la temperatura subiera hasta 21°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 63°C y se añadieron 34 gm de resorcinol durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 75°C durante 3 horas. Se añadió a 500 mL de agua y ODCB se eliminó por destilación azeotrópicamente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno con vacío para proporcionar 96 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda. El análisis por HPLC mostró que contenía aproximadamente 5% de poliresorcinol-triazinas y 10,7% de tris-o-xilil-triazina.

Ejemplo 13: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina: Procedimiento 1

A: Eliminación de poliresorcinol-triazinas:

20 En un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se añadieron 5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas y 30 mL de carbonato de sodio acuoso al 3%. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua para proporcionar 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y estaba desprovista de poliresorcinol-triazinas, pero tenía 11% de impureza trisxilil-triazina.

B: Eliminación de tris-o-xilil-triazina:

25 En un matraz equipado con un aparato Dean-Stark, una entrada de nitrógeno y una barra agitadora magnética se añadieron 11,4 gm de la torta del filtro húmeda del Ejemplo 13A que contenía 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina se calentó a reflujo con 40 mL de tolueno. El agua se eliminó azeotrópicamente. El calentamiento se interrumpió después de 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno adicional para proporcionar 3,9 gm del producto. El HPLC del producto sólido así obtenido mostró que era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol y la tris-o-xilil-triazina se redujo hasta 0,3%.

Ejemplo 14: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina: Procedimiento 2

A: Eliminación de tris-o-xilil-triazina:

35 Una mezcla de 5 gm de la 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda preparada a partir del procedimiento en el Ejemplo 13A se calentó a reflujo con 30 mL de tolueno en un matraz equipado con una entrada de nitrógeno y una barra agitadora magnética. El calentamiento se interrumpió después de 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno adicional para proporcionar 4,1 gm del producto. El HPLC del producto sólido así obtenido mostró que era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que contenía 3,9% de impurezas poliresorcinol y la tris-o-xilil-triazina se redujo hasta 1,6%.

B: Eliminación de poliresorcinol-triazinas:

40 En un matraz equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se añadieron 4,1 gm de la 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina anterior que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas y 30 mL de carbonato de sodio acuoso al 3%. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con carbonato de sodio acuoso al 3% seguido de agua para proporcionar 3,8 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(3,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y estaba desprovista de poliresorcinol-triazinas, y tenía 1,7% de impureza tris-o-xilil-triazina.

Ejemplo 15: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina por tratamiento de su disolución con carbonato de potasio acuoso

50 A un matraz equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se añadieron 50 mL de acetato de etilo y 5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas y se agitó a temperatura ambiente para formar una disolución. A ésta se añadieron 25 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de potasio y los contenidos se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua dos veces y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 4,7 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y no contenía impurezas poliresorcinol-triazina.

Ejemplo 21: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(etilfenil)-1,3,5-triazina por tratamiento de su disolución con carbonato de sodio acuoso

A un matraz equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se añadieron 50 mL de acetato de etilo y 5 g de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(etilfenil)-1,3,5 triazina cruda preparada por el procedimiento en WO 00/29392 que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas y se agitó a temperatura ambiente para formar una disolución. A ésta se añadieron 25 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio y los contenidos se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 4,6 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(etilfenil)-1,3,5-triazina que se analizó por HPLC y no contenía impurezas poliresorcinol-triazina.

Ejemplo 22: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(metilfenil)-1,3,5-triazina por tratamiento con carbonato de sodio acuoso

A un matraz equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 30 mL de carbonato de sodio acuoso al 5% y 5 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(metilfenil)-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas preparada por el procedimiento en WO 00/29392. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El pH de la mezcla era aproximadamente 10. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtró, la torta del filtro se lavó con 15 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio seguido de tres lavados con 20 mL de agua. El producto filtrado (4,7 gm) así obtenido se analizó por HPLC y era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(metilfenil)-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol-triazina.

Ejemplo 23: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bisfenil-1,3,5-triazina por tratamiento con carbonato de sodio acuoso

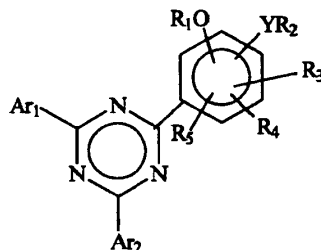
A un matraz equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 10 mL de carbonato de sodio acuoso al 5% y 2 gm de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bisfenil-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas preparada por el procedimiento en WO 00/29392. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtró, la torta del filtro se lavó con 5 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio seguido de tres lavados con 10 mL de agua. El producto filtrado (1,8 gm) así obtenido se analizó por HPLC y era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bisfenil-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol-triazina.

Ejemplo 24: Aislamiento de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(clorofenil)-1,3,5-triazina por tratamiento con carbonato de sodio acuoso

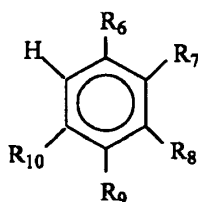
A un matraz equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se añadieron 30 mL de carbonato de sodio acuoso al 5% y 5 g de 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(clorofenil)-1,3,5-triazina cruda que contenía poliresorcinol-triazinas como impurezas preparada por el procedimiento en WO 0029392. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtró, la torta del filtro se lavó con 15 mL de disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio seguido de tres lavados con 20 mL de agua. El producto filtrado (4,6 g) así obtenido se analizó por HPLC y era 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(clorofenil)-1,3,5-triazina que estaba desprovista de impurezas poliresorcinol-triazina.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para aislar un compuesto de Fórmula 1 a partir de una mezcla de productos que comprende un compuesto de triazina polifenólica o un compuesto de triazina poliorescinol y un compuesto de Fórmula 1



5 en el que Ar₁ y Ar₂ son iguales o diferentes y son radicales del compuesto de Fórmula 2



y en el que

R₁ es hidrógeno;

10 R₁, R₃, R₄ y R₅, son iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, OR, NRR', CONRR', OCOR, CN, SR, SO₂R, y opcionalmente con R₃ y R₄ o R₄ y R₅ tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado;

15 R, R', R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son iguales o diferentes y cada uno se elige de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, y opcionalmente con R₆ y R₇, R₇ y R₈, R₈ y R₉, o R₉ y R₁₀, tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado que contiene
20 opcionalmente átomos de O, N, o S en el anillo, y R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀, pueden ser alcoxi de 1 a 24 átomos de carbono, e Y es un enlace directo, O, NR'', o S, en el que R'' se elige de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos
25 de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono;

en el dicho proceso comprende la etapa de:

- poner en contacto dicha mezcla de productos con una base inorgánica para formar una mezcla de aislamiento, y

- aislar el compuesto de fórmula 1 de la mezcla de aislamiento, aislamiento que se efectúa

30 - si la mezcla de productos está en forma sólida se pone en contacto con una base inorgánica que se disuelve en agua, en un disolvente o una mezcla de disolventes, por filtración, o

- si la mezcla de productos se disuelve en un disolvente que tiene base orgánica, y la base inorgánica se disuelve en un disolvente que tiene base acuosa, eliminando la capa de base inorgánica de las dos capas formadas, en el que el disolvente usado para disolver la base inorgánica es inmiscible con el disolvente usado para disolver la mezcla de productos.

35 2. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha mezcla de productos está en una forma sólida.

3. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha etapa de puesta en contacto es a una temperatura de entre 10°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de aislamiento.

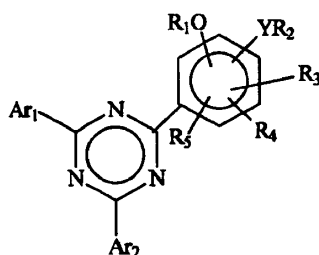
4. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha base se disuelve en al menos un primer disolvente y/o dicha mezcla de productos se disuelve en al menos un segundo disolvente.

5. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha etapa de puesta en contacto es a un pH entre 7 a 14.

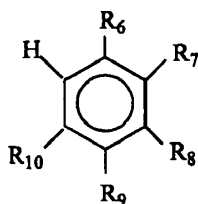
5 6. El proceso de la reivindicación 2 que comprende además la etapa de poner en contacto el filtrado de la etapa de filtración con un ácido para aislar un compuesto de triazina polifenólica.

7. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha base se disuelve en al menos un primer disolvente y dicha mezcla de productos se disuelve en al menos un segundo disolvente, en el que dicho segundo disolvente es sustancialmente inmiscible en dicho primer disolvente y en el que se forman al menos dos capas diferentes.

10 8. Un proceso para aislar un compuesto de Fórmula 1 a partir de una mezcla de productos que comprende un compuesto de triazina polifenólica o un compuesto de triazina poliorescinol y un compuesto de Fórmula 1



en el que Ar₁ y Ar₂ son iguales o diferentes y son radicales del compuesto de Fórmula 2



y en el que

15 R₁ es hidrógeno;

R₂, R₃, R₄ y R₅, son iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, OR, NRR', CONRR', OCOR, CN, SR, SO₂R, y opcionalmente con bien R₃ y R₄ o R₄ y R₅ tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado;

20 R, R', R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son iguales o diferentes y cada uno se elige de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono, bifenileno sustituido o no sustituido, naftaleno sustituido o no sustituido, y opcionalmente con R₆ y R₇, R₇ y R₈, R₈ y R₉, o R₉ y R₁₀, tomados conjuntamente siendo una parte de un anillo carbocíclico fusionado saturado o insaturado que contiene opcionalmente átomos de O, N, o S en el anillo, y R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀, pueden ser un alcoxi de 1 a 24 átomos de carbono, e Y es un enlace directo, O, NR'', o S, en el que R'' se elige de hidrógeno, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 24 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 24 átomos de carbono, acilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de hasta 24 átomos de carbono, cicloacilo de 5 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 24 átomos de carbono, o aracilo de 6 a 24 átomos de carbono;

en el dicho proceso comprende la etapa de:

35 - poner en contacto una mezcla de productos con al menos dos componentes seleccionados del grupo que consiste en una base inorgánica, un alcohol y un disolvente hidrocarbonado, en el que uno de los componentes seleccionados es una base inorgánica y en el que dicha mezcla de productos comprende dicho compuesto de Fórmula 1 y un compuesto de triazina polifenólica, y

- aislar el compuesto de fórmula 1 de la mezcla de aislamiento, aislamiento que se efectúa

- si la mezcla de productos está en forma sólida se pone en contacto con una base inorgánica que se disuelve en agua, en un disolvente o una mezcla de disolventes, por filtración, o

5 - si la mezcla de productos se disuelve en un disolvente que tiene base orgánica, y la base inorgánica se disuelve en un disolvente que tiene base acuosa, eliminando la capa de base inorgánica de las dos capas formadas, en el que el disolvente usado para disolver la base inorgánica es inmiscible con el disolvente usado para disolver la mezcla de productos.

9. El proceso de la reivindicación 8 en el que dichos componentes son una base inorgánica y un disolvente hidrocarbonado.

10 El proceso de la reivindicación 8 o de la reivindicación 9 en el que los disolventes hidrocarbonados son compuestos que tienen de uno a veinte átomos de carbono.