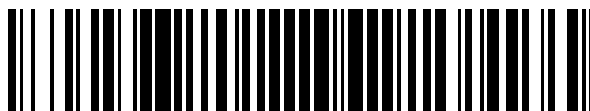


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 608**

51 Int. Cl.:

C07C 315/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2004** **E 04766146 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 1778630**

54 Título: **Proceso para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2015

73 Titular/es:

LUNDBECK PHARMACEUTICALS ITALY S.P.A.
(100.0%)
VIA QUARTA STRADA 2
35129 PADOVA, IT

72 Inventor/es:

VILLA, MARCO;
DE FAVERI, CARLA;
ZANOTTI, RICCARDO;
CIARDELLA, FRANCESCO y
BORIN, FABRIZIO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 553 608 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 la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 4,4'-diamino-difenil-sulfona.

Técnica anterior

[0002] La 4,4'-diamino-difenil-sulfona, también conocida como dapsona (DDS), es una entidad química empleada de forma generalizada, que se usa tanto como agente de endurecimiento en el curado de resinas epoxi como agente terapéutico para el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos y animales, aprobada como antibiótico por la Food and Drug Administration desde 1963. En cuanto a su uso en medicina humana, la dapsona es, de hecho, un antibiótico eficaz usado al comienzo del tratamiento de la lepra y posteriormente como supresor de la dermatitis herpetiforme. Más recientemente, la dapsona se ha usado como antibiótico eficaz para la profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), una enfermedad oportunista en la infección por el VIH, a menudo diagnosticada cuando la patología es grave, que se produce con mucha frecuencia en mujeres en las que parece ser una enfermedad primaria o secundaria relacionada con el sida. Por tanto, se ha renovado o incrementado el interés terapéutico en este agente antibacteriano.

[0003] Una de las primeras descripciones de síntesis para la DDS se presentó en 1938 en el documento FR829926 entre las de otros intermedios colorantes de diamino-difenil-sulfona. El producto se obtuvo en ese momento calentando la 4,4'-diclorodifenilsulfona con amoníaco al 25%.

[0004] Procesos de síntesis de la DDS más recientes descritos se basan esencialmente en reacciones de condensación de compuestos de fenilo para-sustituídos y/o la oxidación de compuestos de difenilsulfuro para-sustituídos y eventualmente su reducción. También se describe un proceso en el que se combinan todas estas reacciones.

[0005] El documento SU302338 describe una síntesis de la DDS en una sola etapa evitando la etapa de condensación. El producto se obtiene oxidando el material de partida AcNH-fenil-S-fenil-NHAc con H₂O₂ a temperaturas de 20-40 °C a pH ácido por H₂SO₄ y a continuación hidrolizando con el mismo ácido calentando hasta 80-100 °C.

[0006] El documento SU592822 mejoró el proceso de síntesis del documento SU193497 evitando siempre la etapa de condensación, pero oxidando el material de partida 4,4'-nitrodifenilsulfuro con ácido nítrico diluido en presencia de FeCl₃ y a continuación reduciendo con Fe en medio acuoso alcalinizado con cloruro de amonio a 70-82 °C.

[0007] En el documento JP 63035549 el producto se obtiene en mezcla con 4-bromo-4'-aminodifenilsulfona tratando el material de partida 4,4'-dibromodifenilsulfona con amoníaco a 30-132,4 °C en presencia de un catalizador constituido por Cu o un compuesto de Cu.

[0008] En todos los casos mencionados anteriormente, el material de partida era un difenilsulfuro para-sustituído o una difenilsulfona para-sustituída.

[0009] En el documento EP 0102476 además se desvela un método para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona, el proceso que se realiza: a) condensando 4-aminotiofenol y 4-clorobenceno, b) oxidando el tioéter obtenido mediante el uso de un sistema de oxidación formado por peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en ácido acético glacial a 100 °C y a continuación c) reduciendo la 4-nitro-4'-aminodifenilsulfona por hidrogenación en presencia de un catalizador de Nickel-Raney.

[0010] En uno más reciente, Chauhan P. M. S. et al. (Indian Chem. J. 25, 1142-1145, 1986) describe una síntesis de DDS a partir de compuestos de fenilo para-sustituídos, en los que un difenilsulfuro para-sustituído es un intermedio. La síntesis de DDS, de hecho, se obtiene por condensación de 4-cloronitrobenceno y 4-cloroacetanilida en presencia de sulfuro sódico y la obtención del intermedio de difenilsulfuro para-sustituído, oxidado posteriormente con KMnO₄. El intermedio oxidado obtenido se desacetila y se reduce por hidrogenación en presencia de un catalizador de Níquel-Raney, catalizador conocido para este tipo de reacción. No se menciona ni la pureza del producto ni el rendimiento del proceso.

[0011] Mucho antes de Chauhan P. M. S. et al., se han descrito otros procesos para intermedios de difenilsulfuro para-sustituídos y de difenilsulfona para-sustituídos.

[0012] El documento US2227400 describe el proceso para la síntesis de acilamino-nitrodifenilsulfonas haciendo reaccionar ácido p-acilamino-benceno sulfinico con p-nitrocloro (o bromo)-benceno en disolventes que tienen un punto de ebullición de 150 °C a 180 °C, y preferentemente ciclohexanol, en presencia de acetato de potasio con un

rendimiento del 50%, mientras que el documento US2385899 describe el proceso para la síntesis de difenilsulfonas por oxidación con hipocloritos de 4,4-di(acetilamino)difenilsulfuros de sodio en solución de ácido acético a 85 °C.

Sumario

[0013] Con el fin de implementar un proceso industrial eficiente, rentable y con un buen rendimiento y una buena pureza del producto final para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona, se ha prestado atención particular a los materiales de partida y a los reactivos así como a las condiciones de reacción de todas las etapas de síntesis, siendo etapas inevitables las reacciones de condensación de compuestos de fenilo para-sustituídos o la oxidación de compuestos de difenilsulfuro para-sustituídos, y eventualmente su reducción.

[0014] Con este fin, el solicitante ha desarrollado un nuevo proceso para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona, que resulta de la combinación de las reacciones esenciales de condensación, oxidación y reducción, pero teniendo en consideración las necesidades industriales de trabajar en condiciones suaves y con reactivos fácilmente disponibles y fáciles de manipular. De forma sorprendente se ha comprobado que este proceso de síntesis es más favorable tanto para la pureza como para el rendimiento del producto final, al tiempo que es ventajoso económicamente y con el uso de productos de partida y reactivos fácilmente disponibles.

[0015] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención un proceso para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona caracterizado por las siguientes etapas:

- reacción de condensación de 4-aminotiofenol y 4-cloronitrobenceno con la formación de 4-nitro-4'-aminodifenilsulfuro;
- oxidación del tioéter obtenido en la etapa anterior con un sistema oxidante formado por Na_2WO_4 y H_2O_2 en la sulfona correspondiente, en la que la reacción se realiza en condiciones ácidas añadiendo Na_2WO_4 al 0,1-3% molar y a continuación una solución de 1,0-1,3 equivalentes de peróxido de hidrógeno al 35 % a temperaturas entre 50 °C y 85 °C;
- reducción de la 4-nitro-4'-aminodifenilsulfona por hidrogenación en presencia de un catalizador con la obtención de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona.

Descripción detallada de la invención

[0016] El objetivo y las ventajas del proceso para la síntesis de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona objeto de la presente invención se entenderán mejor después de la siguiente descripción detallada.

[0017] Es bien sabido que en los procesos de síntesis de DDS se obtienen una serie de subproductos (Sengupta C et al. Indian J. Pharm. Sci. 44, 14-15, 1982). La etapa limitante en un proceso de síntesis de la DDS, industrialmente efectiva por pureza y rendimiento, está relacionada con la consecución de las difenilsulfonas para-sustituídas con un alto rendimiento en términos de cantidad y calidad, y para este fin son críticas las etapas de condensación e incluso aún más la de oxidación.

[0018] En Chauhan P. M. S. et al. (1986, ref. cit.) los materiales de partida para la síntesis de la DDS son el 4-cloronitrobenceno y la 4-cloroacetanilida y sulfuro sódico y el agente oxidante consiste en un agente oxidante potente tal como KMnO_4 .

[0019] En el documento US 2227400 también se describe el proceso para la síntesis del intermedio acilamino nitrodifenilsulfona pero la reacción se realiza con materiales de partida no muy accesibles en disolventes que tienen un punto de ebullición elevado entre 150 °C y 180 °C, y preferentemente ciclohexanol (p.e. 160-161 °C), con un rendimiento muy pobre del 50% (rendimiento máximo obtenido). Por tanto, esta reacción es poco ventajosa para un proceso industrial tanto por las condiciones de reacción (es decir, altas temperaturas empleadas) como por el rendimiento.

[0020] El proceso de síntesis de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona objeto de la presente invención comienza a partir de materias primas disponibles y baratas (4-mercaptoanilina y 4-cloronitrobenceno) a partir de las cuales se obtiene fácilmente el intermedio de sulfuro y se emplea como oxidante un sistema de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ que de forma inesperada es más ventajoso que el permanganato. Este proceso de síntesis permite la preparación del producto final de acuerdo con el siguiente esquema:

- 1ª etapa: condensación de 4-mercaptoanilina y 4-cloronitrobenceno con la obtención de 4-(4'-nitrofenilsulfanil)fenilamina;
- 2ª etapa: oxidación de 4-amino-4'-nitrodifenilsulfuro con la obtención de 4-amino-4'-nitrodifenilsulfona;
- 3ª etapa: reducción de 4-amino-4'-nitrodifenilsulfona con la obtención de 4,4'-diamino-difenil-sulfona.

[0021] Preferentemente se implementan dos reacciones adicionales de protección y desprotección del grupo amino de los intermedios antes y después de la oxidación en la etapa 2.

PRIMERA ETAPA

[0022] Esta etapa se puede realizar en diferentes condiciones puesto que la reactividad de ambos reactivos es bastante relevante, con el sustrato que es reactivo hacia el oxígeno. Por tanto, la reacción preferentemente se ha de realizar en condiciones de transferencia de fase en disolventes orgánicos y agua y en atmósfera inerte.

[0023] La reacción se realiza añadiendo 4-mercaptoanilina (fundida o como solución en un disolvente orgánico) en una mezcla de 4-cloronitrobenzoceno (1,0-1,3 equivalentes, preferentemente 1,05), disolvente orgánico y el 15% de un álcali (1,05-1,15 equivalentes, preferentemente 1,10) en agua preferentemente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (5% molar) a una temperatura entre 60 °C y temperatura de reflujo. Para controlar mejor el calor de reacción, el sustrato se añade preferentemente en dos horas de 45 °C hasta reflujo de la mezcla de reacción preferentemente a 80-85 °C. Después de la separación de las fases y el lavado de la fase orgánica con una solución ácida acuosa diluida, el producto se puede cristalizar directamente en el disolvente orgánico empleado.

[0024] Los disolventes orgánicos útiles para esta reacción pueden ser disolventes orgánicos seleccionados del grupo formado por tolueno, metil ter-butil éter (MTBE), xilenos, clorobenceno, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), con el tolueno o las mezclas de estos disolventes orgánicos con tolueno que son las preferidas.

[0025] Son adecuadas diferentes bases inorgánicas sin que afecten al rendimiento de la reacción tales como hidróxido sódico, carbonato de sodio o de potasio, o hidróxido de potasio.

[0026] Esta etapa ha demostrado ser muy conveniente puesto que se lleva a cabo en condiciones suaves muy factibles en un proceso industrial; por otra parte, después de su tratamiento, el disolvente es adecuado para la cristalización dando el producto con altos rendimientos y de calidad.

[0027] Si la reacción está contaminada por el producto procedente de la dimerización oxidativa del grupo tiol, este subproducto se puede eliminar mediante extracción en condiciones ácidas con H₂SO₄ diluido (i.e.) sin que afecte al rendimiento del producto.

[0028] El producto cristalizado directamente a partir de disolventes orgánicos se obtiene en un rendimiento muy elevado (91-95%) con una pureza > 99% determinada mediante HPLC.

SEGUNDA ETAPA

[0029] La etapa de oxidación se puede realizar directamente, sin protección, sobre la 4-(4'-nitrofenilsulfanil)fenilamina en condiciones ácidas que emplean un oxidante ambiental limpio y suave que es el peróxido de hidrógeno en combinación con wolframato sódico como catalizador, pero para obtener un buen rendimiento y una buena pureza del producto final, como fines del proceso, preferentemente se realiza la protección del grupo amino del intermedio obtenido en la etapa previa. La secuencia completa (protección-oxidación-desprotección) preferentemente se realiza sin aislar el intermedio.

[0030] La protección se realiza añadiendo anhídrido acético o cualquier grupo protector adecuado para los grupos amino conocido por el experto en la materia (véase Green T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley Interscience) al sustrato en ácido acético a una temperatura entre 25 °C y 80 °C, preferentemente a 50-60 °C. La reacción se completa y es cuantitativa en 30 minutos desde el final de la adición.

[0031] Al final, a la mezcla se le añade Na₂WO₄ (0,1-3%, preferentemente el 1% molar) disuelto previamente en la cantidad adecuada de agua, en general 4-5 veces, preferentemente 4 veces la relación ponderal. A continuación, se añade lentamente una solución de 1,0-1,3 equivalentes de peróxido de hidrógeno comercial y estable al 35%, preferentemente de 1,05 equivalentes, a temperaturas entre 50 °C y 85 °C en 1-5 horas. Se prefieren temperaturas comprendidas entre 80-85 °C. Al completar la reacción (2-3 horas) el producto se puede aislar mediante la adición de agua, enfriando a temperatura ambiente y filtrando para producir el derivado de acetilo que se puede hidrolizar por separado.

[0032] De forma más conveniente, el disolvente se puede destilar o eliminar por succión y al residuo se le puede añadir HCl al 21% en agua (hasta 8 l/kg de sustrato). La mezcla se calienta hasta reflujo mientras que parte del disolvente se destila concentrando la mezcla hasta 3-5 volúmenes con respecto al sustrato. Al final, la reacción se puede diluir con agua y el producto se puede aislar por filtración a temperatura ambiente.

[0033] Los subproductos presentes al final se pueden eliminar por tratamiento con una mezcla de tolueno diacetona a 50 °C; después de enfriar, el producto limpio se recupera por filtración.

TERCERA ETAPA

[0034] La reducción final se realiza convenientemente con Pd/C al 0,5%, preferentemente, o Pt/C como catalizador en una mezcla de metanol y agua preferentemente en presencia de entre 0 y 2 equivalentes, preferentemente entre 1 y 2, de un ácido (tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico) a 50-60 °C. Un ácido alternativo al metanosulfónico está representado por el HCl y el PTSH como elecciones preferidas después del ácido metanosulfónico. La cantidad de ácido puede variar entre 0 y 2 equivalentes, preferentemente entre 1 y 2 equivalentes. La hidrogenación se realiza en 1 a 4 horas más rápida normalmente que en la descripción convencional y es cuantitativa y evoluciona a una presión moderada (100-400 kPa). Tras su tratamiento convencional, el producto se precipita después de la destilación del disolvente y la neutralización con hidróxido de amonio.

[0035] La purificación final en disolventes orgánicos proporciona un producto con una alta pureza y un alto rendimiento para obtener un producto adecuado para su aplicación farmacéutica. Los disolventes para esta etapa pueden ser metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, acetato de etilo, metil terbutil éter, con el metanol, isopropanol, MTBE con disolventes alcohólicos y sus mezclas con agua que son elecciones preferidas.

[0036] El catalizador de níquel conocido para esta reacción produce peores resultados.

[0037] Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de 4-(4'-nitro-fenilsulfanil)-fenilamina

[0038] Una solución de 4-amino-benzenotiol (1,00 kg, 7,99 moles) se disuelve en atmósfera de nitrógeno en tolueno (2 l) y se añade lentamente con agitación mecánica a un reactor que contiene una mezcla de 4-1-cloro-4-nitro-benceno (1,32 kg; 8,38 moles), tolueno (2 l), hidróxido de sodio al 30% (1,17 kg; 8,78 moles) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (68 g; 0,2 moles). Durante la adición la temperatura de reacción se mantiene a 85 °C; a continuación la mezcla se mantiene a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla se añade a tolueno y las fases se separan a 85 °C. A continuación la fase orgánica se lava con ácido sulfúrico diluido, la fase orgánica se concentra al vacío hasta 4 litros aproximadamente y se enfría. El producto cristalizado se aísla por filtración, se lava y se seca al vacío a 60 °C. Se obtienen 1,87 kg de 4-(4'-nitro-fenilsulfanil)-fenilamina pura (rendimiento 95%; 99% de pureza).

Ejemplo 2: Preparación de 4-(4'-nitro-bencenosulfonil)fenilamina

[0039] Un matraz reactor, mantenido en atmósfera de nitrógeno, se carga con ácido acético (4 l) y 4-(4'-nitrofenilsulfanil)fenilamina (1 kg; 4,06 moles). La mezcla se calienta a 50-55 °C, y se le añade en una hora anhídrido de ácido (0,46 kg, 4,47 moles). Se carga ácido acético (3 l) y la mezcla se calienta con agitación mecánica vigorosa a 85 °C. En primer lugar se carga una solución de wolframato sódico dihidratado (13,4 g; 0,041 moles) en agua (50 ml) e inmediatamente después, mientras se mantiene la temperatura a 85 °C, en dos horas, una solución de peróxido de hidrógeno al 35% (0,83 kg; 8,53 mol). Al final de la adición, la mezcla se mantiene a 85 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentra destilando el disolvente al vacío a 70-80 °C para obtener un residuo (de 2 kg aproximadamente).

[0040] Se carga HCl al 21% (10 l) con agitación y la mezcla se calienta con agitación hasta temperatura de reflujo. Después de una hora, se inicia la destilación a presión atmosférica de 7 l de disolvente (95% de rendimiento; 97% de pureza).

Ejemplo 3: Preparación de 4-(4'-nitro-bencenosulfonil)fenilamina

[0041] Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se carga con metanol (70 ml), 4-(4'-nitrofenilsulfanil)fenilamina (10 g), ácido oxálico (5,1 g) y wolframato sódico dihidratado (0,26 g). La mezcla se calienta a 50 °C y se añade peróxido de hidrógeno al 35% (9 ml). Al final de la adición, la mezcla se mantiene a 50-55 °C durante cinco horas. La mezcla se trata con amoníaco al 30% (10 ml) y se diluye con agua (140 ml), y a continuación se enfría. El producto se aísla a temperatura ambiente por filtración (rendimiento 83%; pureza > 90% por TLC).

Ejemplo 4: Preparación de 4-(4'-nitro-bencenosulfonil)fenilamina

[0042] Un matraz reactor se carga con 4-(4'-nitrofenilsulfanil)fenilamina (150 g), metanol (1500 ml) y ácido metanosulfónico (55 g). La suspensión se calienta hasta 57 °C y a continuación se añade wolframato sódico dihidratado (2 g). Se añade peróxido de hidrógeno al 10% (676 g) gota a gota durante dos horas. La reacción se mantiene en el intervalo de 55-60 °C durante tres horas. La mezcla se neutraliza con amoníaco y después de enfriar hasta temperatura ambiente el producto se aísla por filtración. Se obtienen 154 g de 4-(4'-nitro-fenilsulfonil)fenil]amina (rendimiento 90%; pureza > 90% por TLC).

Ejemplo 5: Preparación de dapsona

[0043] Un recipiente de hidrogenación se carga con 4-(4'-nitro-bencenosulfonil)fenilamina (380 g; 1,36 moles), agua (220 ml), metanol (910 ml) y ácido metanosulfónico (187 kg; 1,95 moles). A continuación, en atmósfera de nitrógeno, se carga paladio sobre carbono al 5% (14,4 g; 0,0067 moles). Después de su inertización, se añade hidrógeno a la mezcla con agitación vigorosa hasta 400 kPa y a continuación se calienta a 50 °C. La mezcla se mantiene en las condiciones anteriores durante al menos 4 horas. Después de completar la reacción, el reactor se purga con nitrógeno varias veces y el catalizador se separa por filtración. El filtro se lava con metanol (25 ml) y agua (200 ml) y la solución se concentra al vacío por debajo de 50 °C para eliminar el disolvente orgánico. Al final la mezcla se neutraliza con amoníaco al 15% a 50 °C, a continuación se enfría y el producto se aísla por filtración.

[0044] Después del secado, se obtienen 315 g de producto bruto. El producto se cristaliza en isopropanol (1000 ml) y agua (700 ml) para dar 302 g de producto puro (rendimiento 80%; pureza > 90%).

Ejemplo 6: Preparación de dapsona

[0045] En un recipiente de hidrogenación se cargan 4-(4'-nitro-bencenosulfonil)fenilamina (100 g), ácido p-toluenosulfónico (68,4 g), metanol (350 ml), agua (150 ml) y paladio sobre carbono al 10% (7,6 g). La mezcla se deja reaccionar con hidrógeno a 50 °C y 500 kPa de presión. Al final de la reacción, se añade ácido clorhídrico, y el catalizador se filtra y se seca. Se obtienen 82 g de dapsona en bruto (rendimiento 82%; pureza > 99,5%).

Caracterización físico-química de la dapsona**[0046]**

Punto de fusión	175-181 °C
RMN ¹ H (DMSO-d ₆)	δ (300 MHz): 5,9 (4H; bs; 4, 4'-NH ₂), 6,4 (4H; d; J=9 Hz; 3, 5 y 3', 5'-H), 7,5 (4H; d; J=9 Hz; 2, 6 y 2', 6'-H)
RMN ¹³ C (DMSO-d ₆)	δ (75 MHz): 113,70 (3, 5 y 3', 5'-C), 128,99 (4, 4'-C), 129,41 (2, 6 y 2', 6'-C), 153,59 (6-C)
IR (v/cm ⁻¹)	De 3336 a 3454 estiramiento-NH ₂ 1630-1590 flexión-NH ₂ 1338-1446-1106 flexión-SO ₂ <900 C-H huella para los protones aromáticos
MS (m/z)	248 (M ⁺)

[0047] Además de las desventajas mencionadas anteriormente, también se sabe que los procesos de síntesis para la dapsona están limitados por bajos rendimientos y la producción de una serie de subproductos, formando en cierta medida unos residuos industriales importantes. Con el fin de recuperar estos subproductos, se ha descrito un método complejo (Sengupta, C. et al. 1982, ref. cit.) para convertir estos subproductos, pero este método es muy difícil de implementar en un proceso industrial debido a la necesidad de muchas separaciones, purificaciones y reacciones de conversión en dapsona.

[0048] Por el contrario, el proceso para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona descrito en la presente solicitud presenta muchas ventajas para su aplicación industrial. De hecho, las tres etapas se realizan a temperaturas suaves y en algunos casos por debajo de 100 °C en disolventes orgánicos usados habitualmente en química orgánica y con reactivos baratos y fácilmente disponibles. Por otra parte, los rendimientos cuantitativos y cualitativos de cada una de las etapas son notables y las purificaciones son muy factibles en una planta industrial, limitándose el final de la primera y segunda etapas a una extracción, y la cristalización en un medio de reacción disolvente y el lavado con disolventes, respectivamente.

[0049] Los resultados descritos en el presente documento demuestran que el proceso de acuerdo con la presente invención permite una síntesis eficiente y rentable de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona, completando así el fin de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de 4,4'-diamino-difenil-sulfona **caracterizado por** las siguientes etapas:

- 5 – reacción de condensación de 4-aminotiofenol y 4-cloronitrobenzoceno con la formación de 4-nitro-4'-aminodifenilsulfuro;
– oxidación del tioéter con un sistema oxidante formado por Na_2WO_4 y H_2O_2 en la sulfona correspondiente, en la que la reacción se realiza en condiciones ácidas añadiendo Na_2WO_4 al 0,1-3% molar y a continuación una solución de 1,0-1,3 equivalentes de peróxido de hidrógeno al 35 % a temperaturas entre 50 °C y 85 °C;
- 10 – reducción de la 4-nitro-4'-aminodifenilsulfona por hidrogenación en presencia de un catalizador con la obtención de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se realiza una reacción de protección y una reacción de desprotección antes y después de la oxidación de la etapa 2 sobre un grupo amino de los intermedios obtenidos en las etapas 1 y 2.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de condensación se realiza en disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por tolueno, metil ter-butil éter (MTBE), xilenos, clorobenceno, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) de 45 °C hasta temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los disolventes orgánicos se seleccionan del grupo constituido por tolueno o sus mezclas con metil ter-butil éter (MTBE), xilenos, clorobenceno, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO).

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que las temperaturas se encuentran entre 80 y 85 °C.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la reacción de condensación se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de condensación se realiza añadiendo Na_2WO_4 al 1% molar y a continuación una solución de 1,05 equivalentes de peróxido de hidrógeno al 35%.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrogenación se realiza en 1 a 4 horas a 50-60 °C en presencia de un catalizador de Pd/C o Pt/C al 0,5% en una mezcla de metanol y agua.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la hidrogenación se realiza en presencia de 1 y 2 equivalentes de un ácido seleccionado del grupo constituido por ácido metanosulfónico, HCl, ácido p-toluenosulfónico (PTSH), HBr, ácido trifluoroacético o una mezcla de ácido sulfúrico con HCl y PTSH.