

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 430**

51 Int. Cl.:

C07C 327/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2010 PCT/EP2010/059112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11000793**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10730136 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2448918**

54 Título: **Preparación y cristalización de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexilcarbonilamino]-fenilo]**

30 Prioridad:

01.07.2009 EP 09164268

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

09.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COSTELLO, DECLAN;
HARNETT, GERARD, JOHN;
HIDBER, PIRMIN;
HOFFMANN, URSULA;
MCCARTHY, THOMAS;
REENTS, REINHARD;
SMITH, DENNIS, A. y
SMYTH, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 593 430 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).

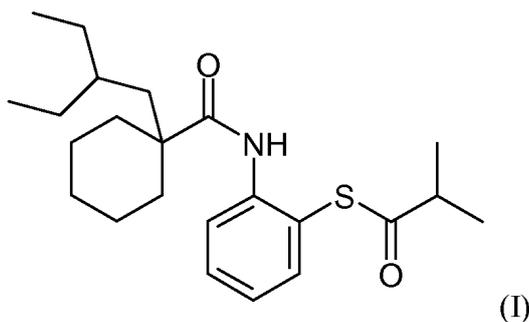
DESCRIPCIÓN

Preparación y cristalización de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexilcarbonilamino]-fenilo]

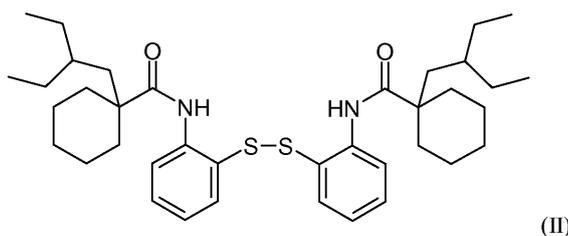
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexilcarbonilamino]-fenilo] que es un compuesto útil farmacéuticamente activo.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I):

10



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



15

con anhídrido isobutírico y un agente reductor tal como una fosfina, fosfinito, fosfonito o fosfito.

20 Preferentemente, el agente reductor es triisopropilfosfito, trifenilfosfina o tributilfosfina, más preferentemente trifenilfosfina o tributilfosfina, lo más preferentemente trifenilfosfina.

Preferentemente, la acilación reductora se lleva a cabo en presencia de al menos 0,1 (mol/l) del agente reductor como se ha descrito anteriormente.

25 En otra realización de la invención, el exceso de fosfina, fosfito, fosfinito o fosfinito se puede oxidar con un agente oxidante, tal como Oxone[®] (conocido como sal triple de peroxomonosulfato de potasio o monopersulfato de potasio) o peróxido de hidrógeno. Más preferentemente, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

30 En una realización preferida, la acilación va seguida de la eliminación del respectivo óxido de fosfina, fosfato, fosfinato o fosfonato con la extracción de agua/alcohol en disolvente orgánico.

35 En el documento de Estados Unidos 6.426.365 B1 de la técnica anterior el compuesto de fórmula (I) se ha sintetizado en una reacción de dos etapas que supone la reducción del compuesto de fórmula (II) en presencia de trifenilfosfina (ejemplo 10), seguido de acilación con cloruro isobutírico (ejemplo 26). A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la descripción y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

40 "alquilo (C₁₋₈)" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo. Se prefiere alquilo (C₁₋₆).

"Alcoxi (C₁₋₆)" significa un resto de la fórmula -OR^a, en la que R^a es un resto alquilo (C₁₋₆) como se define en este documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, y similares.

45 "Alcohol" se refiere a un alquilo (C₁₋₈) como se ha definido anteriormente sustituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos de alcoholes incluyen, metanol, etanol, isopropanol, propanol y butanol. Se prefiere el metanol.

"Cicloalquilo (C₃₋₈)" se refiere a un solo anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Fenilalquilo (C₁₋₃)" se refiere al grupo R^{8ac}-R^{8ad}-, en el que R^{ac} y R^{ad} son, respectivamente, "fenilo opcionalmente sustituido", y "alquilo (C₁₋₃)" como se ha definido anteriormente.

"Fosfina" se refiere a un compuesto de fórmula PR₃, en la que cada "R" puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo o fenilalquilo (C₁₋₃) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, trifenilfosfina, triciclopentilfosfina, triciclohexilfosfina, tributilfosfina, dietilfenilfosfina o tribencilfosfina. Más preferentemente, la fosfina es trifenilfosfina.

"Fosfinito" se refiere a un compuesto de fórmula P(OR)₂R, en la que cada R puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo o fenilalquilo (C₁₋₃) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, fenil éster del ácido P,P-difenil-fosfinoso.

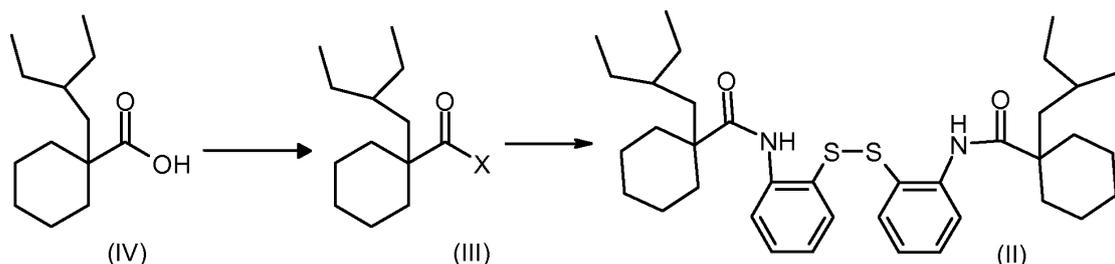
"Fosfonito" se refiere a un compuesto de fórmula P(OR)₂R, en la que cada R puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo o fenilalquilo (C₁₋₃) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, éster de difenilo del ácido p-fenil-fosfonoso.

"Fosfito" se refiere a un compuesto de fórmula P(OR)₃, en la que cada R puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo o fenilalquilo (C₁₋₃) como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, el fosfito es triisopropilfosfito. A menos que se indique lo contrario, el disolvente orgánico usado para las reacciones a las que se alude en la presente invención comprende un disolvente de tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butil metil éter o dibutil éter, acetal de dimetilo o dioxano), disolvente de tipo éster (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), disolvente de hidrocarburo alifático (por ejemplo, hexano, heptano o pentano), disolvente de hidrocarburo saturado alicíclico (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) o un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o t-butil-benceno) o nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) o amidas (por ejemplo, dimetilformamida, N-metilpirrolidina) o disolventes clorados (por ejemplo, diclorometano) o sulfóxido de dimetilo. Más preferentemente, el disolvente para las reacciones es heptano o tolueno.

A menos que se indique lo contrario, el disolvente orgánico usado para las extracciones al que se refiere la presente invención comprende un disolvente de tipo éter (por ejemplo, metiltetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butil metil éter o dibutil éter, dimetil acetal o dioxano), disolvente de tipo éster (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), disolvente de hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano o pentano), disolvente de hidrocarburos saturados alicíclicos (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) o un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o t-butil-benceno). Más preferentemente, el disolvente para las extracciones es heptano.

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar según el esquema 1:

Esquema 1.



en el que X es I, Br, Cl o F. En particular, el proceso comprende la reacción de un derivado del ácido ciclohexanocarboxílico de fórmula (IV) con un agente halogenante, tal como PX₃, PX₅, SOX₂ o NCX, para obtener el haluro de acilo de fórmula (III). La etapa de halogenación se lleva a cabo preferentemente en presencia de trialquilamina (C₁₋₅). Además, el proceso comprende la reacción de haluro de acilo con disulfuro de bis(2-aminofenilo) para acilar los grupos amino del disulfuro de bis(2-aminofenilo) en presencia de una base (por ejemplo, N-metilmorfolina, di-N-metilpiperazina, piridina).

Preferentemente, el agente halogenante se selecciona entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, tribromuro de fósforo y fluoruro cianúrico, cloruro cianúrico, lo más preferentemente cloruro de tionilo y fosgeno. El haluro de acilo de fórmula (III) en la que X es Cl es el más preferido, cuyo proceso puede comprender una etapa de cristalización como se describe en el presente documento.

(No forma parte de la presente invención)

El 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexilcarbonilamino]-fenilo] (tioéster) se puede cristalizar por un proceso combinado de enfriamiento y de disolvente-antisolvente. El disolvente y el antisolvente deben ser miscibles. Son posibles ambos modos de adición –antisolvente a la solución de tioéster (preferido) o solución de tioéster a antisolvente–. Con agua como antisolvente, los disolventes adecuados incluyen acetona, etanol, isopropanol, propanol. Lo más preferentemente, el tioéster se cristaliza en etanol (disolvente) y agua (antisolvente). Para la cristalización, el tioéster se disuelve a temperatura elevada en etanol (preferentemente entre 40 °C y 70 °C) y se enfría hasta que se logra la sobresaturación (preferentemente a temperatura ambiente). Se añaden cristales de siembra de tioéster, preferentemente como suspensión en EtOH/agua 1:1 (m/m). Después de la siembra, la suspensión se deja reposar durante un tiempo apropiado (preferentemente 60 minutos). Posteriormente y mientras se agita, se añade agua, hasta que se consigue la relación deseada de etanol a agua (preferentemente etanol:agua = 7:3 m/m). Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita, durante aproximadamente 30 min, y a continuación se enfría a la temperatura final (preferentemente -10 °C) y se deja reposar adicionalmente a esta temperatura. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con una mezcla de etanol-agua (preferentemente EtOH:agua 3:1 (m/m)). A continuación, los cristales húmedos se secan, lo más preferentemente a 40 °C, a presión reducida hasta que el peso es constante.

Como alternativa, el modo de adición se puede cambiar. La solución caliente de tioéster en etanol se añade a la fase acuosa, que preferentemente contiene cristales de siembra de tioéster. En este caso, la relación de etanol:agua puede ser inferior a 7:3 (m/m), preferentemente de 6:4 (m/m) o incluso más baja. La suspensión se procesa adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

El tioéster también se puede cristalizar por enfriamiento de una solución de tioéster en un disolvente no polar tal como hexano(s), ciclohexano, heptano, pentano. Más preferentemente, el tioéster se cristaliza en heptano.

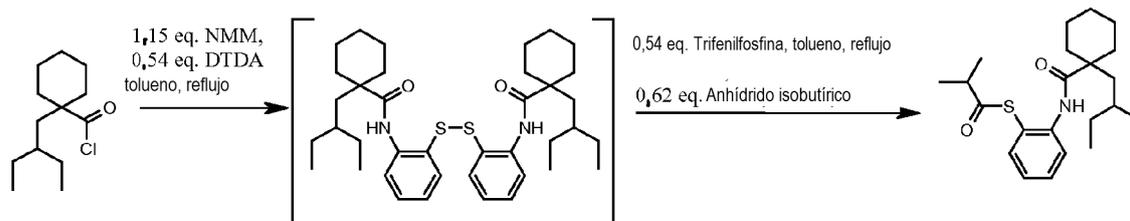
Los materiales y reactivos de partida, que no tienen su ruta sintética descrita explícitamente en este documento, generalmente están disponibles de fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando métodos muy conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en Shinkai et al., J. Med. Chem. 43: 3566-3572 (2000), el documento WO 2007/051714 o el documento WO 2008/074677.

En general, la nomenclatura usada en esta Solicitud está basada en AUTONOM™ 2000, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en este documento se prepararon usando la versión 2.5 de MDL ISIS™ SP2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar adicionalmente y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Se usan las siguientes abreviaturas y definiciones: Ar (argón); cloruro de ácido (cloruro de (1-(2-etilbutil)-ciclohexanocarboxilo)); amidodisulfuro (N,N'-(ditiodi-2,1-fenil)bis[1-(2-etilbutil) ciclohexancarboxamida]); amidotiofenol (1-(2-etilbutil)-N-(2-mercaptofenil) ciclohexancarboxamida); tioéster (2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil) ciclohexanocarboxilamino]-fenilo]); DTDA (2,2'-ditiodianilina); eq. (equivalente); g (gramos); EtOH (etanol); ICP (en control de procesos); GC (cromatografía de gases); h (hora); M (molaridad [mol/l]); MeOH (metanol); ml (mililitro); NMM (N-metilmorfolina); TA (temperatura ambiente); TBP (tributilfosfina); TEP (trietilfosfito); TPP (trifenilfosfina), TPPO (óxido de trifenilfosfina), metiltioéter (1-(2-etilbutil)-N-[2-(metiltio) fenil] ciclohexancarboxamida), etiltioéter (1-(2-etilbutil)-N-[2-(etilthio) fenil] ciclohexancarboxamida, isopropiltioéter (1-(2-etilbutil)-N-[2-(isopropiltio) fenil] ciclohexancarboxamida).

Ejemplo 1: Uso de trifenilfosfina en tolueno a reflujo



En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g (115 mmol, 1,15 eq.) de NMM. La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se volvió una solución clara. Se añaden 24,5 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 94,2 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 7 h a reflujo.

La mezcla de reacción se enfría a TA y se extrae dos veces con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

5 Se disuelven 14,2 g de TPP (54 mmol, 0,54 eq.) en 36 g de tolueno (42 ml) seguido de la adición de la solución de amidodisulfuro anterior en tolueno a 25 °C. Se añaden 9,82 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,621 eq.) y se enjuaga con 9 g de tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo. Una muestra ICP presenta el 38,6 % de OTFF, el 0 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro y 61,0 % de tioéster.

10 La mezcla de reacción se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 109 g de heptano (160 ml). La solución se calienta a 40 °C y se extrae cuatro veces cada una con una mezcla de 89 g de MeOH (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Las fases se dejan separar durante 10 minutos después de cada extracción. Las fases acuosas se desechan.

15 La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de EtOH (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado.

20 La solución de tioéster de color marrón rojizo en etanol se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 16 g de EtOH (20 ml). La solución se filtra a través de un filtro de pulido (Millipore®) a 50 °C en un matraz Erlenmeyer. El matraz y la unidad de filtro se enjuagan con 16 g de EtOH (20 ml). Se obtienen aproximadamente 170 g de solución de EtOH (ensayo de tioéster 19,8 %, 87,8 % de rendimiento)

25 La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de EtOH (20 ml).

30 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de EtOH/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añade agua con el uso de un Dosimat® (distribuidor automático de Metrohm®) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 36 g de EtOH (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (aprox. 45 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 32,9 g de tioéster (83,9 mmol, rendimiento 83,9 %).

Ejemplo 2: Uso de tributilfosfina en tolueno a reflujo

40 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g (115 mmol, 1,15 eq.) de NMM. La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 23,9 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 96,7 % en masa) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

45 La mezcla de reacción se enfría a TA y se lava con 20 g de agua dos veces. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

50 La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 17 g de tolueno (20 ml). A esta solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente a través de un embudo de goteo 9,81 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,62 eq.). El embudo de goteo se enjuaga con 9 g (10 ml) de tolueno. Posteriormente se añaden 11,5 g de PDD (54 mmol, 0,54 eq.) a través de un embudo de goteo en 25 minutos a temperatura ambiente. El embudo de goteo se enjuaga con 10 g (12 ml) de tolueno. Después de 3 horas se añaden 0,08 g de anhídrido isobutírico adicional (0,5 mmol, 0,005 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante otros 90 minutos. Una muestra ICP presenta el 0,52 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro y el 90,8 % de tioéster.

55 La mezcla de reacción se evapora completamente a 40-85 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 109 g de heptano (160 ml). La solución de heptano se lava a temperatura ambiente cuatro veces cada una con una mezcla de 89 g de MeOH (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Las fases se dejan separar durante 10 minutos después de cada extracción. Las fases acuosas se desechan.

60 La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 45-60 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de EtOH (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado y un filtro de membrana de 0,45 µm (Millipore).

65

La solución de tioéster en EtOH de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 32 g de EtOH (40 ml). Se obtiene una solución de EtOH de 180 g (que contiene el 18,8 % de tioéster, 86,9 % de rendimiento)

5 La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de EtOH (20 ml).

10 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de EtOH/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añaden 72 g de agua con el uso de un Dosimat® (distribuidor automático de Metrohm®) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) con una pendiente de 10 °C/h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 36 g de EtOH (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (40,7 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 33,0 g de tioéster (ensayo: 99,1 %, 83,8 mmol, rendimiento 83,8 %).

20 Ejemplo 3: Uso de trietilfosfito (TEP) en tolueno a reflujo

En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g (115 mmol, 1,15 eq.) de NMM. La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 23,9 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 96,7 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

25 La mezcla de reacción se enfría a TA y se lava dos veces con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

30 La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 17 g de tolueno (20 ml). A la solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente a través de un embudo de goteo 9,81 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,62 eq.). El embudo de goteo se enjuaga con 17 g (20 ml) de tolueno. Posteriormente se añaden 9,16 g de TEP (54 mmol, 0,54 eq.) a través de un embudo de goteo en 25 minutos a temperatura ambiente. El embudo de goteo se enjuaga con 10 g (12 ml) de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 60 °C y se agita durante 20 minutos a esta temperatura. Una muestra ICP presenta el 0 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro, el 87,9 % de etiltioéter y el 5,0 % de tioéster.

35 La mezcla de reacción se evapora completamente a 40-85 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 109 g de heptano (160 ml). La solución de heptano se lava a temperatura ambiente cuatro veces cada una con una mezcla de 89 g de MeOH (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Las fases se dejan separar durante 10 minutos después de cada extracción. Las fases acuosas se desechan.

40 La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 45-60 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de EtOH (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado y un filtro de membrana de 0,45 µm (Millipore).

45 La solución de tioéster en EtOH de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 32 g de EtOH (40 ml).

50 La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de EtOH (20 ml).

55 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de EtOH/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añaden 72 g de agua con el uso de un Dosimat® (distribuidor automático de Metrohm®) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) con una pendiente de 10 °C/h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 36 g de EtOH (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (38,6 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 33,2 g de tioéster (ensayo: 99,5 %, 84,4 mmol, rendimiento 84,4 %). Se observa el 0,48 % de etiltioéter.

65

Ejemplo 4: Uso de TEP en tolueno a reflujo

5 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g (115 mmol, 1,15 eq.) de NMM. La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 23,9 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 96,7 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

10 La mezcla de reacción se enfría a TA y se lava dos veces cada una con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

15 La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 17 g de tolueno (20 ml). A la solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente a través de un embudo de goteo 9,81 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,62 eq.). El embudo de goteo se enjuaga con 17 g (20 ml) de tolueno. Posteriormente se añaden 9,16 g de TEP (54 mmol, 0,54 eq.) a través de un embudo de goteo en 20 minutos a 24-30 °C. El embudo de goteo se enjuaga con 10 g (12 ml) de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 30 °C y se agita durante 30 minutos a esa temperatura. Una muestra ICP presenta el 0 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro, 87,6 % de tioéster y el 5,2 % de etiltioéter

20 La solución de tolueno se lava a temperatura ambiente 5 veces cada una con 100 g de agua (100 ml). Las fases siempre se dejan separar durante 5 minutos. Las fases acuosas se desechan.

25 La solución de tioéster en tolueno se evapora completamente a 45-60 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de EtOH (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado y un filtro de membrana de 0,45 µm (Millipore).

30 La solución de tioéster en EtOH de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 32 g de EtOH (40 ml).

La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de EtOH (20 ml).

35 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de EtOH/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación mientras se agita se añaden 72 g de agua con el uso de un Dosimat[®] (dispensador automático Metrohm[®]) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) con una pendiente de 10 °C/h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan dos veces cada uno con una mezcla de 36 g de EtOH (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (43,9 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 33,1 g de tioéster (ensayo: 99,5 %, 84,5 mmol, rendimiento 84,5 %). Se observa un 0,41 % de etiltioéter.

45 Ejemplo 5: Con trietilfosfito (reacción a -20 °C), sin extracción con trietilfosfato

50 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g (115 mmol, 1,15 eq.) de NMM. La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 24,1 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 95,8 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

55 La mezcla de reacción se enfría a TA y se lava dos veces cada una con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

60 La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 17 g de tolueno (20 ml). A la solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente a través de un embudo de goteo 9,82 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,62 eq.). El embudo de goteo se enjuaga con 28 g (32 ml) de tolueno. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a T_i -20 °C y se añaden 9,16 g de TEP (54 mmol, 0,54 eq.) a través de una bomba de jeringa en 60 minutos a T_i -20 °C. La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos. Una muestra ICP presenta el 2,1 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro, el 93,4 % de tioéster y el 2,1 % de etiltioéter.

65 La mezcla de reacción se evapora completamente a 45-60 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de etanol (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de

laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado y un filtro de membrana de 0,45 µm (Millipore).

5 La solución de tioéster en etanol de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 32 g de etanol (40 ml).

10 La solución filtrada de tioéster en etanol se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de etanol (20 ml).

15 La solución clara se enfría a 20 °C y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de etanol/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añaden 72 g de agua con el uso de un Dosimat® (distribuidor automático de Metrohm®) en 60 minutos a 20-24 °C. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) con una pendiente de 10 °C/h y se agita adicionalmente durante toda la noche a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan dos veces cada uno con una mezcla de 36 g de etanol (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (43,7 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 6 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 34,1 g de tioéster (ensayo: 98,7 %, 86,4 mmol, rendimiento 86,3 %). Se observa un 0,32 % del etiltioéster.

Ejemplo 6: Uso de trisopropilfosfito (TIP) a 0 °C, sin extracción de trisopropilfosfato

25 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g de N-metilmorfolina (115 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 24,1 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 95,9 % en masa) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

30 La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y se lava dos veces cada una con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

35 La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 17 g de tolueno (20 ml). A la solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente a través de un embudo de goteo 9,82 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,62 eq.). El embudo de goteo se enjuaga con 28 g (32 ml) de tolueno. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a T_i de -2 a 0 °C y se añaden 11,84 g de trisopropilfosfito (54 mmol, 0,54 eq.) a través de una bomba de jeringa en 60 minutos a T_i 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Una muestra ICP presenta el <0,1 % de amidotiofenol, el 0,17 % de amidodisulfuro, el 95,7 % de tioéster y el 1,6 % de isopropiltioéster.

40 La mezcla de reacción se evapora completamente a 45-60 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de etanol (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado y un filtro de membrana de 0,45 µm (Millipore).

45 La solución de tioéster en etanol de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 32 g de etanol (40 ml).

50 La solución filtrada de tioéster en etanol se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de etanol (20 ml).

55 La solución clara se enfría a 20 °C y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de etanol/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita se añaden 72 g de agua con el uso de un Dosimat® (distribuidor automático de Metrohm®) en 60 minutos a 20-24 °C. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) con una pendiente de 10 °C/h y se agita adicionalmente durante toda la noche a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan dos veces cada uno con una mezcla de 36 g de etanol (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (55,1 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante el fin de semana. Se obtienen 34,7 g de tioéster (ensayo: 99,5 %, 88,6 mmol, rendimiento 88,6 %). Se observa el 0,10 % de isopropiltioéster.

60 Ejemplo 7: Tratamiento previo de una mezcla de reacción de amidodisulfuro inactivada con anhídrido isobutírico a 80 °C antes de la reducción con TIP

65

En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 4,0 g de DTDA (16,2 mmol, 0,54 eq.) en 19,5 g de tolueno (22,5 ml). Se añaden 3,49 g de N-metilmorfolina (34,5 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 7,15 g de cloruro de ácido (30 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 96,8 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 h a reflujo.

La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y se lava dos veces cada una con 6 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 17,7 g de tolueno (20,4 ml).

La solución en tolueno anterior se transfiere a otro recipiente y se enjuaga con 11,8 g de tolueno (13,6 ml). A la solución de tolueno se le añaden a temperatura ambiente 3,08 g de anhídrido isobutírico (19,5 mmol, 0,65 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos a 20 °C, 60 minutos a 50 °C y 3 horas y 30 minutos a 80 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a T_i 10 °C y se añaden 3,2 g de triisopropilfosfito (14,6 mmol, 0,49 eq.) a través de una bomba de jeringa en 60 minutos a T_i 10 °C. La mezcla de reacción se agita durante 90 minutos, después de los cuales se añaden 377 mg adicionales de triisopropilfosfito. Después de otras 3 horas de agitación, una muestra ICP presenta el 0 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro, el 90,4 % de tioéster y el 0,36 % de isopropiltioéster.

Ejemplo 8: Uso de TPP en diclorometano a temperatura ambiente

En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 31,0 g de DTDA (125 mmol, 0,54 eq.) en 146 g de tolueno. Se añaden 26,9 g de NMM (266 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 54,9 g de cloruro de ácido (232 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 97,3 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 7 h a reflujo.

La mezcla de reacción se enfría a TA y se extrae dos veces cada una con 45 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 180 g de cloruro de metileno.

Se disuelven 32,8 g de TPP (125 mmol, 0,54 eq.) en 111 g de diclorometano seguido por la adición de la solución de amidodisulfuro anterior en diclorometano a 25 °C. Se añaden 22,8 g de anhídrido isobutírico (144 mmol, 0,621 eq.) y se lava con 29 g de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 36 h (resultados después de 2 horas: 4,3 % de amidotiofenol, <0,1 % de amidodisulfuro; resultados después de 36 horas: 1,7 % de amidotiofenol, <0,1 % de amidodisulfuro).

La mezcla de reacción se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 224 g de heptano. La solución se calienta a 40 °C y se extrae 4 veces con una mezcla de 199 g de MeOH y 110 g de agua. Las fases siempre se dejan separar durante 10 minutos. Las fases acuosas se desechan.

La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 262 g de EtOH y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado.

La solución de tioéster en EtOH de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 34 g de EtOH. La solución se filtra sobre un filtro de pulido (Millipore) a 50 °C en un matraz Erlenmeyer.

La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 34 g de EtOH.

La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de 262 mg de cristales de siembra de tioéster en 4,4 g de EtOH/agua 1:1 (m/m). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita se añaden 160 g de agua con el uso de un Dosimat[®] (dispensador automático Metrohm[®]) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 80 g de EtOH y 34 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (aprox. 98 g) se secan a 40 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 78,8 g de tioéster (ensayo: 97,1 %, rendimiento del 83,7 %, 0,4 % de amidotiofenol).

Ejemplo 9: Uso de TPP en tolueno a temperatura ambiente

En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 31,0 g de DTDA (125 mmol, 0,54 eq.) en 146 g de tolueno. Se añaden 26,9 g de NMM (266 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 54,9 g de cloruro de ácido (232 mmol, 1,0 eq.,

Ensayo: 97,3 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 7 h a reflujo.

5 La mezcla de reacción se enfría a TA y se extrae dos veces cada una con 45 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 132 g de tolueno.

10 Se disuelven 32,8 g de TPP (125 mmol, 0,54 eq.) en 80 g de tolueno seguido de la adición de la solución de amidodisulfuro anterior en tolueno a 25 °C. Se añaden 22,8 g de anhídrido isobutírico (144 mmol, 0,621 eq.) y se enjuaga con 20 g de tolueno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h (resultados después de 3 horas: 10,6 % de amidotiofenol, <0,1 % de amidodisulfuro; resultados después de 24 horas: 4,9 % de amidotiofenol, <0,1 % de amidodisulfuro).

15 La mezcla de reacción se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 224 g de heptano. La solución se calienta a 40 °C y se extrae 4 veces con una mezcla de 199 g de MeOH y 110 g de agua. Las fases siempre se dejan separar durante 10 minutos. Las fases acuosas se desechan.

La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 262 g de EtOH y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado.

20 La solución de tioéster en EtOH de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 34 g de EtOH. La solución se filtra sobre un filtro de pulido (Millipore) a 50 °C en un matraz Erlenmeyer.

25 La solución filtrada de tioéster en EtOH se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 34 g de EtOH.

30 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de 262 mg de cristales de siembra de tioéster en 4,4 g de EtOH/agua 1:1 (m/m). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita se añaden 160 g de agua con el uso de un Dosimat[®] (distribuidor automático de Metrohm[®]) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 80 g de EtOH y 34 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (aprox. 119 g) se secan a 40 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 81 g del tioéster (ensayo: 98,4 %, rendimiento 88,2 %, 1,0 % de amidotiofenol).

Ejemplo 10: Uso del exceso de TPP en tolueno seguido por oxidación con H₂O₂

40 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,5 g de DTDA (54 mmol, 0,54 eq.) en 65 g de tolueno (75 ml). Se añaden 11,6 g de N-metilmorfolina (115 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se convierte en una solución clara. Se añaden 23,7 g de cloruro de ácido (100 mmol, 1,0 eq., ensayo: 97,3 % de (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 5 h a reflujo.

45 La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y se extrae dos veces cada una con 20 g de agua. La fase de tolueno se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 59 g de tolueno (68 ml).

50 Se disuelven 14,7 g de trifenilfosfina (56 mmol, 0,56 eq.) en 36 g de tolueno (42 ml) y se añade la solución de amidodisulfuro anterior en tolueno a 25 °C. Se añaden 9,82 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,621 eq.) y se enjuaga con 9 g de tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 5 h a reflujo. Una muestra ICP presenta el 36,7 % de OTFF, el 0,16 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro y el 60,2 % de tioéster.

55 La mezcla de reacción se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo se le añaden 109 g de heptano (160 ml). La suspensión se calienta a 25-30 °C y se añade una mezcla de 89 g de metanol (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Se añaden 3,4 g de H₂O₂ (solución al 10 % en agua) (10 mmol, 0,10 eq.) y la mezcla bifásica se agita durante 30 minutos. La fase acuosa se retira y la fase orgánica se extrae tres veces cada una con una mezcla de 89 g de metanol (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Las fases se dejan separar durante 10 minutos después de cada extracción. Las fases acuosas se desechan.

60 La solución de tioéster se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de etanol (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado.

65 La solución de tioéster de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 16 g de

ES 2 593 430 T3

etanol (20 ml). La solución se filtra a través de un filtro de pulido a 50 °C en un matraz Erlenmeyer. El matraz y la unidad de filtro se enjuagan con 16 g de etanol (20 ml).

5 La solución filtrada de tioéster en etanol se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de etanol (20 ml).

10 La solución clara se enfría a 20 °C y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de etanol/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añade agua con el uso de un Dosimat[®] en 60 minutos a 24 °C. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 36 g de etanol (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (aprox. 45 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 34,0 g de tioéster (ensayo: 99,7 %, 87 mmol, rendimiento 87,0 %).

Ejemplo 11: Uso del exceso de TPP en heptano seguido por oxidación con H₂O₂

20 En un recipiente de doble camisa en atmósfera de argón se suspenden 13,4 g de 2,2'-ditio dianilina (54 mmol, 0,54 eq.) en 51 g de heptano (75 ml). Se añaden 11,6 g de N-metilmorfolina (115 mmol, 1,15 eq.). La suspensión de color marrón oscuro se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 23,7 g de cloruro de CAT-ácido (CAT13) (100 mmol, 1,0 eq., Ensayo: 97,3 (% en masa)) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a 113 °C a presión (máx. 200 kPa) y a continuación se agita durante 7 h a esta temperatura.

25 La mezcla de reacción se enfría a 25 °C y se extrae dos veces cada una con 20 g de agua. La fase de heptano se calienta a reflujo a presión normal y se destila azeotrópicamente usando una trampa Dean-Stark hasta que la fase de heptano está seca. La fase de heptano se enfría a temperatura ambiente.

30 Se cargan 14,7 g de trifetilfosfina (56 mmol, 0,56 eq.) y 24 g de heptano (35 ml) en la solución anterior en heptano a 25 °C. Se añaden 9,82 g de anhídrido isobutírico (62 mmol, 0,621 eq.) y se enjuaga con 7 g de heptano (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (100 °C) y a continuación se agita durante 5 h a reflujo. Una muestra ICP presenta el 10,8 % de OTFF, el 0 % de amidotiofenol, el 0 % de amidodisulfuro y el 84,3 % de tioéster.

35 La mezcla de reacción se enfría a 35 °C y se diluye con 27 g de heptano (40 ml) y una mezcla de 89 g de metanol (112 ml) y 37 g de agua. Se añaden 11,3 g de una solución al 3 % de H₂O₂ (10 mmol, 0,10 eq.) y la mezcla bifásica se agita durante 30 minutos a 35 °C. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se extrae 4 veces cada una con una mezcla de 89 g de metanol (112 ml) y 48 g de agua (48 ml). Las fases siempre se dejan separar durante 10 minutos. Las fases acuosas se desechan.

40 La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 117 g de etanol (148 ml) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de laboratorio con calentamiento externo (50 °C) se carga con una almohadilla de filtro de carbón activado.

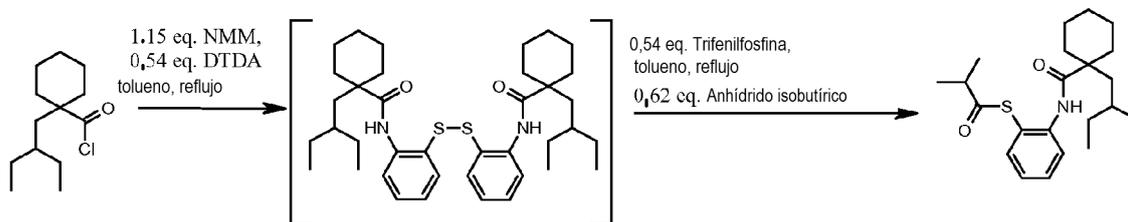
45 La solución de tioéster en etanol de color marrón rojizo se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior en aproximadamente 20 minutos y se vuelve de color marrón claro. El matraz y la unidad de filtro se lavan con 16 g de etanol (20 ml). La solución se filtra sobre un filtro de pulido a 50 °C en un matraz Erlenmeyer. El matraz y la unidad de filtro se enjuagan con 16 g de etanol (20 ml).

50 La solución filtrada de tioéster en etanol se transfiere al recipiente de doble camisa a 50 °C. El matraz se enjuaga con 16 g de etanol (20 ml).

55 La solución clara se enfría a 18-20 °C y se siembra con una suspensión de cristales de siembra de tioéster (0,3 mmol, 0,003 eq.) en 2,0 g de etanol/agua 1:1 (m/m) (2,3 ml). La suspensión se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), posteriormente y mientras se agita se añade agua con el uso de un Dosimat[®] en 60 minutos a 24 °C. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 h y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura. La suspensión se aísla por filtración en papel y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 36 g de etanol (45 ml) y 15 g de agua (enfriada a -10 °C). Los cristales húmedos (42,5 g) se secan a 45 °C a presión reducida durante 16 horas hasta que el peso es constante. Se obtienen 34,6 g de tioéster (88,9 mmol, rendimiento 88,9 %).

60

Ejemplo 12: Extracción de OTFF con un extractor centrífugo multietapa (modelo usado LX526 de Rousselet & Robatel)



5 En un recipiente de doble camisa se suspenden 114 kg de DTDA (459 mol, 0,54 eq.) y 99 kg de NMM (979 mol, 1,15 eq.) en 555 kg de tolueno (640 l). La suspensión se calienta a 100 °C y la suspensión se vuelve una solución clara. Se añaden 197 kg de cloruro de ácido (854 mol, 1,0 eq., ensayo corregido) a esta solución durante un periodo de 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 horas a reflujo.

10 La mezcla de reacción se transfiere a otro recipiente de doble camisa y se enjuaga con 43 kg de tolueno (49 l). La mezcla de reacción se enfría a TA y se extrae con 171 kg de agua dos veces. Se evaporan 100 kg de disolvente a 50 °C a presión reducida. A volumen constante se añaden 500 kg de tolueno (434 l) al residuo mientras se evapora el disolvente.

15 Se disuelven 121 kg de TPP (461 mol, 0,54 eq.) en 282 kg de tolueno (325 l) seguido de la adición de la solución de amidodisulfuro anterior en tolueno a 25 °C. Se añaden 84 kg de anhídrido isobutírico (531 mol, 0,62 eq.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (115 °C) y a continuación se agita durante 6 horas a reflujo.

20 La mezcla de reacción se evapora completamente a 50 °C a presión reducida. Se añaden al residuo 930 kg de heptano (1348 l). La solución se calienta a 40 °C y se extrae con una mezcla de 181 kg de MeOH (229 l) y 98 kg de agua (98 l). La fase acuosa se desecha.

25 La solución de heptano (alimentación de 1200 l/h) se extrae a 40 °C con metanol/agua (65/35) (alimentación de 800 l/h) a través de un extractor centrífugo de 6 etapas a 1800 rpm. El recipiente se enjuaga con 104 kg de heptano (150 l) y el heptano se extrae contra metanol/agua (65/35) en el extractor en las mismas condiciones.

30 La solución de tioéster en heptano se evapora completamente a 55 °C a presión reducida. Al residuo oleoso se le añaden 1258 kg de EtOH (1593 l) y la suspensión se calienta a 50 °C hasta que la solución es clara. Una unidad de filtro de 16" con calentamiento externo (50 °C) se carga con tres módulos de filtro de carbón activado.

35 La solución de tioéster de color marrón rojizo en etanol se filtra a 50 °C a través de la unidad de filtro anterior y un filtro de pulido adicional (5 µm) en aproximadamente 2 horas y se vuelve de color amarillento. El recipiente y los filtros se enjuagan con 156 kg de EtOH (198 l).

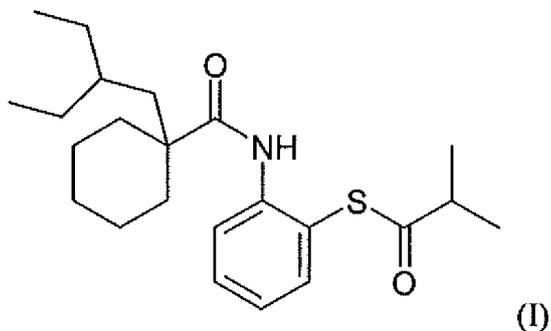
40 La solución clara se enfría a TA y se siembra con una suspensión de 1 kg de cristales de siembra de tioéster (2,6 mol, 0,003 eq.) en 17 kg de EtOH/agua 1:1 (m/m). La solución sembrada se agita hasta que se obtiene una suspensión bien mezclada (60 minutos), y a continuación, mientras se agita, se añaden 615 kg de agua (615 l) en 60 minutos a TA. Después de la adición completa, la mezcla de cristalización se agita durante 30 minutos y a continuación se enfría a -10 °C (T_i) en 3,5 horas y se agita adicionalmente durante 60 minutos a esta temperatura.

45 La suspensión se separa en una centrifugadora, y los cristales aislados se lavan con una mezcla de 307 kg de EtOH (390 l) y 128 kg de agua (enfriada a -10 °C).

Los cristales húmedos (aprox. 378 kg) se secan en un secador esférico a 45 °C a presión reducida durante 11 horas. Se obtienen 298,8 kg de tioéster (ensayo: 99,5 %, 763 mol, rendimiento 89,3 %).

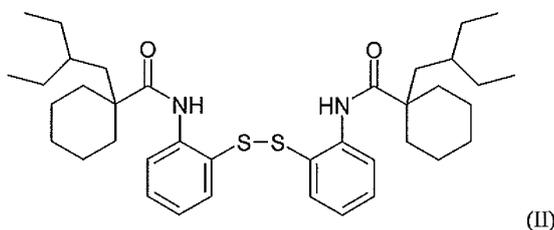
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I):



5

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



10

con anhídrido isobutírico y un agente reductor.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la acilación se lleva a cabo con al menos 0,10 M de un agente reductor.

15

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho agente reductor es una fosfina, un fosfito, un fosfonito o un fosfito.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además la oxidación del exceso del agente reductor con un agente oxidante.

20

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente oxidante es Oxone[®] conocido como sal triple de peroxomonosulfato de potasio o monopersulfato de potasio, o peróxido de hidrógeno.

25

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho agente reductor es una fosfina.

30

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho agente reductor es trifenilfosfina.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además la extracción de óxido de fosfina, fosfinato, fosfonato o fosfato a partir del compuesto de fórmula (I) en presencia de un disolvente orgánico con mezclas de agua/alcohol.

35

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que comprende además la extracción de óxido de fosfina.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que comprende además la extracción de óxido de trifenilfosfina a partir del compuesto de fórmula (I) en presencia de un disolvente orgánico con mezclas de agua/alcohol.

40