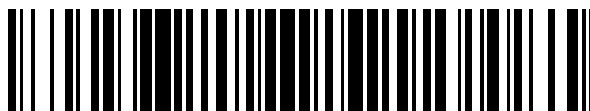


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 246**

51 Int. Cl.:

C07C 67/287 (2006.01)

C07C 67/313 (2006.01)

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013** **PCT/EP2013/075489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014** **WO14090650**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013** **E 13801552 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2931696**

54 Título: **Proceso continuo para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico**

30 Prioridad:

11.12.2012 IT MI20122108

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2019

73 Titular/es:

BRACCO IMAGING S.P.A. (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milano, IT

72 Inventor/es:

CERAGIOLI, SILVIA;
DELOGU, PIETRO;
MORTILLARO, ARMANDO;
NARDELLI, ALFONSO;
SGUASSERO, STEFANO;
VELARDI, ROSARIO y
VISCARDI, CARLO FELICE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 699 246 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

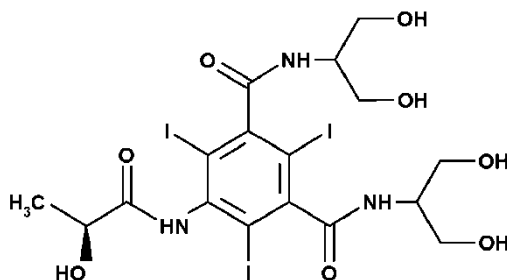
Proceso continuo para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de un reactivo clave en la síntesis de agentes de contraste para compuestos yodados de rayos X.

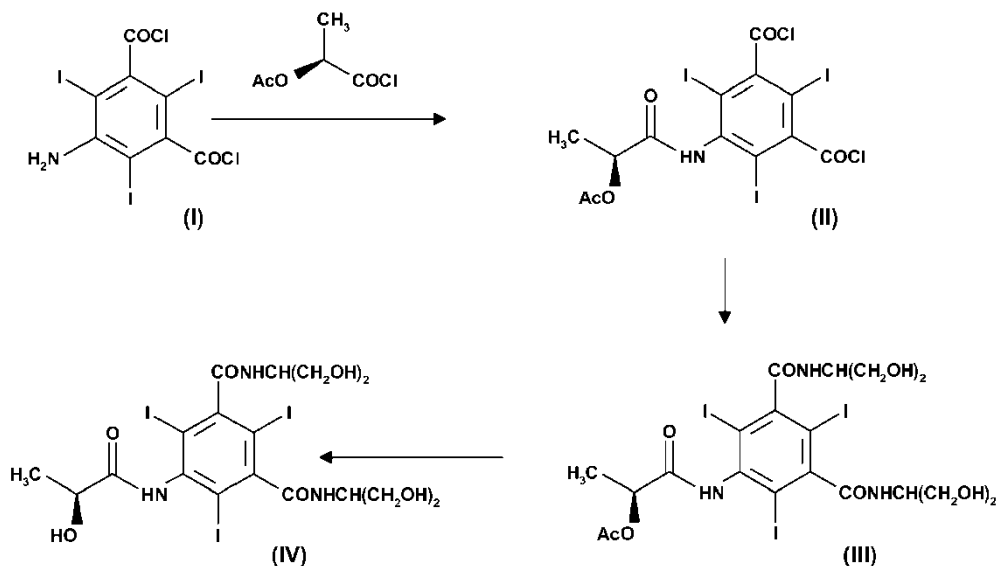
Estado de la técnica

Iopamidol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, núm. 5073) (*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[[[(2S)-2-hidroxi-1-oxopropil]-amino]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida (véase la fórmula), es un agente de contraste ampliamente usado para investigaciones diagnósticas por rayos X.



Su síntesis se conoce desde los años ochenta y se describe en el documento GB1472050. Desde entonces, se han desarrollado procesos alternativos para su preparación, por ejemplo partiendo de ácido 5-nitroisoftálico, reducido adecuadamente al correspondiente derivado amino, por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica, y después de eso yodado en el anillo benceno para así formar el correspondiente derivado 2,4,6-triyodo. Éste, por ejemplo en presencia de cloruro de tionilo, se convierte después en el correspondiente dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (véase a saber: documentos WO 96/037458, WO 96/037459, WO 96/016927 y WO 96/036590).

El proceso para la síntesis de Iopamidol a partir del dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) y sus variantes (véase por ejemplo: documentos WO 96/037460, US 5.362.905, WO 97/047590, WO 98/24757, WO 98/028259 y WO 99/058494) puede representarse de forma esquemática como sigue:



(I) se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (II) en presencia de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico. El compuesto intermedio así preparado de fórmula (II) se convierte entonces en el acetil-Iopamidol de fórmula (III) en presencia de 2-amino-1,3-propandiol (serinol).

Al final, la hidrólisis del compuesto de fórmula (III) y la posterior purificación del producto obtenido permite aislar el Iopamidol, compuesto de fórmula (IV) (Farmacopea Europea 6.0 Ed. 01/2008: 1115).

Incluso si se han descrito y usado diferentes variantes de proceso para la preparación de Iopamidol, uno de los reactivos clave, común a todas las síntesis, es aún el cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico, cuya pureza es crucial para alcanzar los requisitos de la Farmacopea en el producto final definitivo.

La preparación de este reactivo se describe por ejemplo en el documento EP773925, donde el reactivo de partida es lactato sódico, en presencia de HCl y anhídrido acético, en ácido acético; el intermedio de ácido (S)-2-acetiloxipropionico así obtenido se clora después con cloruro de tionilo para dar el cloruro correspondiente. El lactato sódico, disponible comercialmente pero bastante caro, tiene que transformarse *in situ*, lo primero, en ácido láctico añadiendo gas de ácido clorhídrico y después acetilarse. La adición de HCl lleva a la formación de cloruro sódico que tiene que eliminarse por medios mecánicos, normalmente por filtración. Estas etapas se han resumido en el documento EP2230227 (discusión de la técnica anterior).

La técnica anterior también describe algunas variantes de la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropionico y su cloración. Por ejemplo, Zhang J. et al. *Fine and Specialty Chemicals*, 2011, 6:26-29, describe la preparación de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico partiendo del ácido láctico, usando cloruro de acetilo como un agente acetilante. Los bajos rendimientos no permiten un desarrollo a escala industrial.

La preparación de ácido 2-acetiloxipropionico partiendo de ácido láctico y anhídrido acético, en ausencia de otros reactivos, se describe en Testa E. et al., *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 1962, 660:135-143.

Hulsta R. et al., *Tetrahedron*, 1994, 50(40):17721-11728 y Buisson D. et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1999, 10(15):2997-3002 describen la acetilación de ácido láctico a ácido 2-acetilpropionico y la posterior etapa de cloración a cloruro de acetiloxipropionilo en presencia de cloruro de tionilo.

El documento WO2012/155676 describe la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropionico a partir de ácido láctico (85%) en tolueno, en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico como catalizador, la reacción necesita varias horas a reflujo.

El documento US 2.299.595 describe algunos enfoques para la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropionico a partir de ácido láctico (puro o en disoluciones acuosas al 80%), en presencia de anhídrido acético y ácido acético. En estos enfoques, los reactivos se usan en un gran exceso, incluso cuando se emplean catalizadores ácidos tales como HCl o H₂SO₄ y/o se añaden disolventes orgánicos a la reacción para eliminar agua. Los rendimientos son muy variables y, en cualquier caso, no exceden del 80%. El documento US 2004/0110974 describe la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropionico a partir de ácido láctico al 85% en ácido acético y con H₂SO₄ en un modo continuo; sin embargo la ausencia de un agente acetilante como cloruro de acetilo o la acetilación con anhídrido acético necesita altas temperaturas de reacción que provocan la formación de dímeros y subproductos poliméricos.

Por lo tanto, la mayoría de estos enfoques se realizan de forma bastante ineficaz y con una gran cantidad de derroche de reactivos. De hecho, cuando está presente agua en el reactivo de partida, incluso en cantidades mínimas, la eficiencia de la reacción se reduce en gran medida. Además, en ninguno de los procesos de la técnica anterior se recicla el exceso de reactivos en las reacciones de partida.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un proceso continuo para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico partiendo de una disolución acuosa de ácido láctico y realizando la reacción de acetilación con anhídrido acético, en ácido acético, de acuerdo con la reivindicación 1. Además, la invención comprende la cloración de ácido acetiloxipropionico y su purificación para proporcionar cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico de alta calidad, para usar en la producción de agentes de contraste de rayos X yodados.

Como el ácido láctico comercial está normalmente disponible a escala industrial como una disolución acuosa (generalmente vendida en concentración de 50% u 88-90%), tiene que destilarse el agua y sustituirse por ácido acético según la fase a') del actual proceso, para obtener una disolución final de ácido láctico en ácido acético. La concentración final de ácido láctico obtenida mediante esta etapa está comprendida de 10% a 80% en peso y está comprendida más preferiblemente de 20% a 60%.

La etapa a), donde el ácido láctico en ácido acético se acetila con anhídrido acético, proporciona una mezcla de reacción de ácido (S)-2-acetiloxipropionico a partir del que se destilan el ácido acético y el anhídrido acético residual según la etapa b), para obtener ácido (S)-2-acetiloxipropionico.

En el proceso, la acetilación de ácido láctico se realiza en presencia de un catalizador heterogéneo ácido, seleccionado del grupo que consiste en: un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis. Se prefieren particularmente los catalizadores ácidos seleccionados del grupo que consiste en: una resina sulfónica en su forma ácida, una zeolita y una montmorillonita.

Según una realización preferida, la destilación de ácido acético en la etapa b) tiene lugar en dos etapas.

El proceso se usa para la preparación de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico y por lo tanto comprende la cloración continua de ácido 2-acetiloxipropionico en presencia de cloruro de tionilo y su destilación. La cloración con cloruro de tionilo tiene lugar en al menos 2, preferiblemente 3 reactores distintos/independientes cada uno dotado de su propia unidad de condensación y con su propio sistema de recirculación de condesado independiente al reactor donde tiene lugar la reacción de cloración.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Esquema de la reacción de síntesis

Figura 2. Reacción de cloración

Figura 3. Proceso continuo. Esquema de la realización que comprende las etapas a') – a) – b) – c) – d).

5 Figura 4. Proceso continuo. Esquema de la realización con la destilación de agua y la acetilación realizada en el mismo reactor.

Figura 5. Proceso continuo. Esquema de la realización con la indicación de los reciclajes preferidos.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a un proceso continuo para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico partiendo de una disolución acuosa de ácido láctico y realizando la reacción de acetilación con anhídrido acético, en ácido acético, de acuerdo con la reivindicación 1.

15 A su vez el ácido (S)-2-acetiloxipropionico es el material de partida para la preparación de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico, un compuesto intermedio crucial para la preparación de lopamidol. El cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico tiene que prepararse con una alta pureza y una calidad adecuada para producir lopamidol según los requisitos de la Farmacopea.

Se describe un proceso continuo que comprende las etapas de:

a') sustitución de agua con ácido acético en la disolución de ácido láctico, realizada alimentando una columna de destilación con una disolución de ácido láctico acuoso comercial y con una corriente de ácido acético, en el que se destila agua para obtener una disolución final de ácido láctico en ácido acético;

20 a) acetilación de ácido láctico, realizada en un reactor donde el ácido láctico en ácido acético se acetila en presencia de anhídrido acético para dar ácido (S)-2-acetiloxipropionico;

b) destilación de ácido acético a partir de la disolución obtenida en a), que comprende ácido (S)-2-acetiloxipropionico en ácido acético, para proporcionar ácido (S)-2-acetiloxipropionico. Esta destilación elimina también el exceso de anhídrido acético.

25 La acetilación de ácido láctico con anhídrido acético se ha intentado anteriormente mediante catálisis homogénea, como en el documento US 2.399.595, donde se forman importantes cantidades de dímeros acetilados de ácido láctico, lo que disminuye el rendimiento y hace al proceso no interesante desde el punto de vista industrial. Para evitar este problema, se ha usado lactato sódico como un reactivo de partida.

30 Usando lactato sódico se minimiza la dimerización, pero se forman cantidades relevantes de acetato sódico. Añadiendo HCl (véase p.ej. el documento EP 773925), se forma un precipitado de NaCl que tiene que eliminarse por medios mecánicos, generalmente por filtración y este subproducto tiene que desecharse como un residuo.

35 Los inconvenientes de la técnica anterior se evitan en el actual proceso, donde la reacción de acetilación está alimentada por ácido láctico en ácido acético. En un proceso a escala industrial, esto se consigue usando ácido láctico de un grado comercial (es decir, en una disolución acuosa) y sustituyendo el agua con CH₃COOH *en continuo* e *in situ* antes de su uso.

Esto evita el uso de ácido láctico en disoluciones acuosas en la reacción de acetilación a) que no es conveniente, porque la adición de anhídrido acético directamente en la disolución acuosa de ácido láctico implicaría un consumo excesivo de este reactivo, dejando así al proceso total mucho menos atractivo desde un punto de vista industrial.

40 Es por lo tanto altamente deseable eliminar el agua de la disolución comercial de ácido láctico, disponible a diferentes concentraciones (por ejemplo, disoluciones de ácido láctico al 30%, 50% u 88-90%). Como se dice anteriormente, en este proceso se destila el agua y se introduce ácido acético para obtener una disolución final de ácido láctico en ácido acético a una concentración de ácido láctico comprendida de 10% a 80%, preferiblemente 40-60% en peso, según la etapa a') del proceso. Preferiblemente se usa una disolución comercial de ácido láctico (Figura 3, [1]) a una concentración comprendida de 25 a 60%, típicamente aproximadamente 50%.

45 La sustitución de agua en la etapa a') se realiza preferiblemente por destilación en una columna de destilación alimentada continuamente con ácido láctico en disolución de agua y con una corriente de ácido acético desde la parte inferior, esta última o bien en fase líquida o vapor (Fig. 3 [2]). El agua o una mezcla de agua y ácido acético se elimina como un producto de la cabeza de la columna (Fig. 3 [3]), mientras que el ácido láctico en disolución de ácido acético es el producto final en la parte inferior.

La columna de destilación puede ser una columna dotada de platos de destilación o con material de relleno, preferiblemente alimentada por su base con ácido acético anhidro o bien en fase líquida o vapor y por su cabeza con la disolución acuosa de ácido láctico. Un columna con un número de platos comprendido de 8 a 30 garantiza una separación casi completa de agua del ácido láctico.

- 5 La destilación se realiza preferiblemente al vacío, a presiones residuales comprendidas de 1 a 40 kPa (10 a 400 mbar), más preferiblemente de 2 a 10 kPa (20 a 100 mbar). Son posibles valores menores de presión, pero necesitan el uso de columnas que tengan diámetros mayores, y son entonces más caras.

- 10 La reacción de acetilación en la etapa a) se realiza alimentando el reactor con ácido láctico en disolución de ácido acético y con anhídrido acético [5] preferiblemente en un ligero exceso molar de anhídrido acético, en el que dicho exceso está comprendido de 1% en moles y 40% en moles (intervalo de relación molar de ácido láctico: anhídrido acético de 1:1,01-1:1,40).

La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida de 20°C a 120°C, incluso más preferiblemente a una temperatura comprendida de 30°C y 60°C.

- 15 La reacción de acetilación se realiza en presencia de un catalizador ácido, más preferiblemente un catalizador en la fase heterogénea (denominado también en esta descripción como un "catalizador heterogéneo") que puede introducirse e inmovilizarse en el lecho del reactor de acetilación, no necesita operaciones adicionales para su eliminación y puede reciclarse.

- 20 Por catalizador heterogéneo o en fase sólida se entiende un catalizador en la fase sólida, en el que los grupos de intercambio catiónico están unidos a una fase sólida, es decir, una matriz o bien polimérica o reticular, inerte en las duras condiciones de la reacción de acetilación.

- 25 Catalizadores ácidos preferidos en la fase heterogénea son los ácidos de Brønsted o los de Lewis. En particular, entre el primer tipo, se prefieren las resinas catiónicas, incluso más preferiblemente resinas sulfónicas en la forma ácida, tal como por ejemplo Amberlyst™ 15 Dry, que es la más preferida. Las zeolitas y montmorillonitas pertenecen al segundo tipo de catalizadores ácidos heterogéneos, tal como por ejemplo Montmorillonita K10 y Nafion™, Montmorillonita NR 50. Las resinas tipo Amberlyst™ 15 Dry se prefieren ya que están disponibles comercialmente en una forma anhidra. Otras resinas catiónicas fuertes con una matriz parecida a tipo reticular, en su forma seca pueden usarse con resultados comparables.

- 30 El reactor de acetilación puede seleccionarse entre diferentes tipos de reactores. Según una realización, el reactor es un flujo de pistón. En el caso de usarse un catalizador heterogéneo, es preferiblemente del tipo de lecho fijo. También se usan preferiblemente en este tipo de reactor materiales de relleno inertes, tales como anillos Rashig o perlas de vidrio, junto con el catalizador para equilibrar el volumen de catalizador y la superficie de intercambio térmico.

Según una realización alternativa, la reacción se realiza en un sistema en bucle, que recircula la mezcla de reacción en uno o más lechos que contienen el catalizador heterogéneo.

- 35 Según una realización preferida, el reactor está formado por dos reactores en serie, en el que el primero es un reactor en bucle con recirculación en un lecho de catalizador heterogéneo y el segundo es un reactor en flujo de pistón con lecho de resina fijo, donde se completa la conversión de ácido láctico en ácido (S)-2-acetiloxipropionico.

- 40 La reacción a) es exotérmica, por consiguiente la geometría del reactor tiene que proporcionar un intercambio térmico óptimo para asegurar un control de temperatura particularmente efectivo, que es esencial para evitar reacciones secundarias y limitar la producción de impurezas, optimizando así los rendimientos de reacción.

En una realización preferida, se realiza la acetilación con un tiempo de residencia de menos de 1 h, en las condiciones de temperatura indicadas anteriormente en un tamaño de reactor limitado.

- 45 Específicamente, limitar el tiempo de residencia y optimizar la capacidad de descarga de calor durante la destilación de agua y la reacción de acetilación son ambos aspectos muy importantes para la industrialización del actual proceso. Aunque aparentemente bastante simple, la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropionico partiendo de ácido láctico se vuelve extremadamente compleja desde un punto de vista práctico, porque el ácido láctico tiene dos grupos funcionales potencialmente reactivos. A gran escala y para producir cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico de calidad de alto nivel, es crítico tanto la eliminación preliminar de agua (etapa a') como la reacción de acetilación (etapa a). De hecho, la posible polimerización simultánea de ácido láctico, que reduce enormemente los rendimientos y que da subproductos que deben limpiarse, tiene que evitarse, ya que provoca una importante carga económica y medioambiental. En la técnica anterior, el uso de lactato sódico como un material de partida en bruto evitaba la destilación del agua y limitaba la formación de subproductos, haciendo por consiguiente a la síntesis de lactato sódico adecuada para un uso industrial. Sin embargo, como se describe anteriormente, era necesario eliminar el cloruro sódico formado como un subproducto de reacción. Esta operación adicional, realizada mediante filtración, se prefería en cualquier caso en comparación con las desventajas de la acetilación directa del ácido láctico en un proceso por lotes, usando disolución de ácido láctico que comprende incluso pequeñas cantidades de agua.

Se ha encontrado ahora que el proceso continuo según la presente invención reduce fuertemente los inconvenientes relacionados con el uso de disoluciones acuosas de ácido láctico para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico. De hecho, de forma ventajosa, en el proceso continuo de la presente invención, la minimización del tiempo de residencia del ácido láctico en el rehervidor de destilación además de los tiempos de las siguientes reacciones, reduce enormemente la formación de oligómeros permitiendo así obtener rendimientos casi cuantitativos. Esto hace al uso de ácido láctico como un reactivo de partida en la reacción de acetilación industrialmente factible.

En particular la etapa a') en continuo ofrece las siguientes ventajas en comparación con un proceso por lotes:

- una mayor eficiencia en la separación entre agua y ácido acético y la consecuente reducción de los refluentes;
- la obtención de una disolución de ácido láctico en ácido acético con cantidades de agua controladas, preferiblemente menos del 3% incluso más preferiblemente menos del 1%, con la consecuente reducción de consumo de anhídrido acético durante la posterior reacción de acetilación;
- un corto tiempo de residencia del ácido láctico en el rehervidor (menos de 30' y preferiblemente alrededor de 15 min), que minimiza la formación de oligómeros;
- debido a los cortos tiempos de residencia, la posibilidad de usar mayores temperaturas de destilación y menores condiciones de vacío en comparación con lo que se necesita por lotes, con una sensible disminución en el tamaño de la columna.

Además, el uso de ácido láctico es ventajoso sobre el lactato sódico por las siguientes razones:

- i) el reactivo comercial es bastante más barato que el lactato sódico;
- ii) se evita, como ya se trató anteriormente, la formación de cloruro sódico, a quitar de la reacción por medios mecánicos.

De forma ventajosa, el actual proceso proporciona el mismo grado de pureza del producto final alcanzado con los métodos industriales anteriores, y adecuado para la producción de lopamidol con la Farmacopea Europea actualmente en vigor. Además, el proceso continuo proporciona más ventajas p.ej. la posibilidad de recircular y/o reutilizar al menos algo de los reactivos. En particular, según una de las realizaciones preferidas descritas en la Figura 5, en la etapa a') donde tiene lugar la destilación/sustitución del agua, la alimentación de ácido acético en vapor o líquido ([III]) viene preferiblemente de la destilación de ácido acético realizada en la etapa b), después de la acetilación de ácido láctico, más que con ácido acético recién comprado. Como ya se mencionó, la acetilación de ácido láctico con anhídrido acético, se realiza en una disolución de ácido acético y da ácido acético como subproducto, ofreciendo la posibilidad de recuperar dicho subproducto después de la destilación en b) para la recirculación en a').

En presencia de un catalizador ácido en la fase heterogénea en la etapa a) la reacción es rápida, con tiempos de conversión por debajo de 30 min. La reacción tiene lugar además en ausencia de un catalizador, pero a mayores temperaturas y en tiempos más largos (por ejemplo a 70-100°C h durante más de 2h) aunque la adición de un catalizador ácido permite completar la reacción en menos de 30 min, preferiblemente en aproximadamente 25 min, operando a temperaturas considerablemente menores (30-60°C, más preferiblemente 35-55°C). Como se dice anteriormente, unos catalizadores ácidos homogéneos pueden usarse también en esta reacción. Entre los catalizadores útiles, deberían mencionarse los ácidos fuertes tales como ácido sulfúrico y ácido perclórico; estos, sin embargo tienen que eliminarse necesariamente antes de la etapa de destilación. Por lo tanto, aunque esto representa una realización viable, es bastante menos ventajosa que la anterior por las etapas adicionales (es decir una neutralización y la eliminación de sales adicional mediante a saber, filtración) a prever.

La reacción de acetilación a) puede realizarse además según una realización alternativa, mostrada en la Figura 4, es decir, directamente durante la destilación de agua a').

Esto se consigue alimentando la columna de destilación con la disolución acuosa comercial de ácido láctico y el rehervidor con una corriente de anhídrido acético o con una mezcla de ácido acético y anhídrido acético por la parte inferior [2]. En este caso la relación molar preferida entre anhídrido acético y ácido láctico está comprendida de 1,01:1 a 1,4:1. El flujo de anhídrido acético puede comprender ácido acético como un disolvente, en una relación en peso con anhídrido acético comprendida de 0,2:1 a 5:1.

Según esta realización, el ácido (S)-2-acetiloxipropionico en ácido acético (Figura 4) se produce directamente dentro del rehervidor de destilación. La ventaja de esta alternativa es la posibilidad de usar un único aparato tanto para eliminar el agua como para acetilar el ácido láctico, explotando el calor exotérmico producido por la reacción de acetilación para evaporar agua.

La disolución de ácido (S)-2-acetiloxipropionico en ácido acético, obtenida según cada una de las realizaciones alternativas de las reacciones de acetilación, se destila según la etapa b) para eliminar el ácido acético y el anhídrido

acético residual que se reciclan preferiblemente en la etapa a'), y que proporciona el producto ácido (S)-2-acetiloxipropionico (Fig. 3: [8]; Fig. 5: XI) en la parte inferior de la columna, para la siguiente reacción de cloración.

La destilación del ácido acético y anhídrido acético en la etapa b) evita la generación del subproducto cloruro de acetilo en la posterior reacción de cloración, con consumo de cloruro de tionilo y, lo más importante, con formación de subproductos ácidos que tienen que eliminarse durante la purificación del producto final.

Según la realización preferida esquematizada en la Figura 5, la destilación se realiza en dos etapas posteriores: en primer lugar, el efluente procedente del reactor de acetilación ([VI], también representado en la Figura 3 con [6] o en la Figura 4 con [4]) se dirige a una primera columna de destilación al vacío, a valores de presión menores que 10 kPa (100 mbar). En esta columna, se eliminan el ácido acético y el anhídrido acético por destilación, mientras una disolución concentrada de ácido (S)-2-acetiloxipropionico se obtiene por la parte inferior; dicha disolución concentrada puede comprender aún algo de ácido acético y anhídrido acético. Por consiguiente, se realiza preferiblemente una etapa adicional de destilación (Fig. 5 evaporación final) para reducir más el ácido acético y el anhídrido acético.

Según esta realización la primera etapa de destilación se realiza, por ejemplo en una columna de destilación, que opera a temperaturas comprendidas de 70 a 90°C (normalmente 80°C, 2 kPa (20 mbar)) hasta que se obtiene un contenido residual de ácido acético por debajo del 15%, preferiblemente por debajo del 10% en ácido (S)-2-acetiloxipropionico.

La segunda etapa de destilación se realiza, p.ej., en un reactor agitado o en un evaporador de película fina que opera a mayores temperaturas, por ejemplo comprendidas de 100 a 130°C y a valores de presión por debajo de 3 kPa (30 mbar) (preferiblemente 120°C, 2 kPa (20 mbar)), obteniendo así un contenido residual de ácido acético por debajo de 3%, preferiblemente por debajo de 2%. Los vapores obtenidos en la segunda etapa de destilación pueden reciclarse a la primera etapa para recuperar el ácido (S)-2-acetiloxipropionico contenido en el destilado.

Sin embargo, la destilación de ácido acético puede realizarse también de forma continua en una única etapa, como se describe p.ej. en la Figura 3, usando una columna equipada con un rehervidor adecuado con un bajo tiempo de residencia, por ejemplo un evaporador del tipo de flujo descendente.

Como se describe anteriormente, es posible recuperar y reciclar el ácido acético y el anhídrido acético (Figura 5 [X]) obtenido a partir de la evaporación final de ácido acético, o bien en fase líquida o vapor, para alimentar la columna en la primera etapa (a'), es decir para sustituir el agua de la disolución acuosa de ácido láctico con ácido acético.

Realizar dicho procedimiento de reciclado representa por lo tanto una realización preferida del proceso continuo, etapas a') – a) – b) como se representa en la Figura 5, etapas de VI a XI.

El ácido (S)-2-acetiloxipropionico, desprovisto de ácido acético y anhídrido acético eliminado por destilación en la fase b), se somete entonces a:

c) cloración con cloruro de tionilo para dar el cloruro correspondiente;

d) purificación, preferiblemente por destilación, del cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico.

Por lo tanto el proceso continuo comprende preferiblemente las etapas: a'), a), b), c), d) y es adecuado para la producción industrial de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico de alta pureza para usar en la síntesis de agentes de contraste yodados, en particular lopamidol.

Según una realización preferida, la reacción de cloración c) se realiza en un reactor que comprende una serie de al menos dos reactores CSTR (Reactor continuo de tanque agitado), en el que cada elemento está equipado con su propia unidad de condensación y su propia salida de gas independiente permitiendo reciclar el cloruro de tionilo condensado en cada unidad de vuelta al reactor de partida, asegurando así una concentración adecuada de cloruro de tionilo en cada sección de la planta.

Según realizaciones particularmente preferidas, en la etapa c) la conversión de ácido (S)-2-acetiloxipropionico es mayor que 80%, preferiblemente mayor que 90%, incluso más preferiblemente mayor que 95% con un tiempo de residencia no mayor de 3 horas. Esto se alcanza mediante el uso de reactores de cloración en una serie de 2 e incluso más preferiblemente de al menos 3, o 4, o 5, o 6 CSTRs, cada uno dotado de su propia unidad de condensación y su propia salida independiente de gas y con SOCl_2 reciclándose al reactor de cloración de partida. La reacción de cloración c) también produce ácido clorhídrico y anhídrido sulfuroso (SO_2 y HCl , véase la Figura 2) como subproductos que dejan el reactor bajo la forma de gas (Figura 3 [10]). Además el cloruro de tionilo produce vapores, recuperados, como se describe anteriormente, mediante una o más unidades de condensación. De hecho, aunque el ácido clorhídrico y el anhídrido sulfuroso se van a desechar, el cloruro de tionilo se recupera, se condensa de nuevo y se recicla al elemento de partida (Figura 5, condensación de tionilo).

En una realización preferida los gases ácidos que vienen del reactor de cloración y de la siguiente columna de destilación se tratan antes de su emisión para reducir el ácido clorhídrico, anhídrido sulfuroso, cloruro de acetilo y

posibles trazas de cloruro de tionilo, como se muestra en la Figura 5, etapas XIII, XXI, XXIII, según los requisitos de la ley local.

Según este aspecto, la reacción de cloración de ácido (S)-2-acetiloxipropionico en continuo, en particular mediante la cascada de CSTRs, es particularmente ventajosa en comparación con el proceso por lotes por al menos dos razones: la producción de los gases ácidos se da a un caudal constante permitiendo por consiguiente que el sistema de reducción funcione bajo condiciones estacionarias con una clara ventaja para la seguridad del proceso; además, el cloruro de tionilo, que es además extremadamente peligroso, se recupera y se recicla sin dispersión o pérdida significativa (Fig. 5, condensación).

El producto final cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico se aísla de la mezcla que proviene del final de la reacción de cloración c) (Fig. 3 [11] y Fig. 5 XIV) y se purifica, preferiblemente por destilación (etapa d), que se realiza en dos etapas. Por consiguiente, las impurezas de bajo punto de ebullición [12] se eliminan primero, después las de alto punto de ebullición [14], como el ácido 2-acetiloxipropionico residual y los oligómeros de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico (en la Figura 5 etapas XV y XVII).

El producto obtenido después de la segunda destilación tiene las siguientes especificaciones:

Cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico	98,0 – 102,0 %
Cloruro de tionilo	≤ 1,0 %
Cloruro de acetilo	≤ 0,2 %
Cloruro láctico / otros	≤ 2,0 %

y es por consiguiente adecuado para la síntesis de agentes de contraste yodados para uso diagnóstico *in vivo*, según los requisitos de la Farmacopea Europea actualmente en vigor.

Un ciclo de reacción continua, realizado en una planta industrial (producción >80 kg/h, preferiblemente >100 kg/h, hasta 500 kg/h) según la presente invención, etapas a') – d), tiene típicamente un rendimiento total mayor que 90% y es por tanto adecuado para una producción a gran escala.

La parte experimental y los dibujos pretenden integrar la presente descripción, sin representar limitaciones de ella.

En particular en la Figura 1 se esquematizan las reacciones según las etapas a) – c).

En la Figura 2 se describen los co-productos (anhídrido sulfuroso, SO₂, y ácido clorhídrico, HCl) que se forman durante la reacción con cloruro de tionilo (SOCl₂).

El diagrama esquemático del proceso completo, que comprende las etapas a') – d), que lleva a cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico en forma purificada y adecuada para la preparación de lopamidol, se muestra en la Figura 3, donde se describe la realización del proceso continuo según las etapas a') – d).

Las Figuras 4 y 5 describen algunas de las realizaciones preferidas: en particular, la Figura 4 muestra la variante del proceso descrito anteriormente, en que la acetilación se realiza durante la destilación de agua en la etapa a').

En la Figura 5, el diagrama esquemático muestra además los reciclados preferidos. Las corrientes, opcionalmente recirculadas, se han indicado con números con estilo de letra romana según una realización preferida ejemplar; esta figura no representa la realización alternativa de la Figura 4, que sin embargo puede usarse.

Sección experimental

Ejemplo 1. Preparación de ácido láctico en ácido acético.

Una disolución comercial de ácido láctico en agua, que contiene 46,5% de monómero de ácido láctico y 3,2% de dímero, se alimentó al primer plato, comenzando la cuenta desde la cabeza, de una columna de destilación Oldershaw que tiene el diámetro de 5 cm, equipado con 30 platos perforados, en la parte inferior de la cual se alimenta una corriente de ácido acético. Los caudales de las dos alimentaciones fueron, respectivamente, de 1040 y 550 mL/h. La presión de la cabeza de la columna fue 6,67 kPa (50 Torr) y la relación de reflujo 1.

El caudal del destilado fue 550 mL/h. El producto de la cabeza contenía solo agua y trazas de ácido acético, mientras que la composición (% en peso) del producto de la parte inferior de la columna fue la siguiente:

Tabla 1

Componente	% en peso
Ácido láctico	40,0
Dímero de ácido láctico	3,9
Ácido (S)-2-acetiloxipropionico	0,5

Dímero (S)-2-acetiloxipropionico	0,3
Agua	2,8
Ácido acético	51,6

Ejemplo 2: Acetilación del ácido láctico

a. Catálisis homogénea

- 5 Una disolución de ácido láctico en ácido acético, que contenía 51,1% de ácido láctico y 5,9% de oligómeros con una relación de oligómeros/ácido láctico igual a 0,11 se alimentó en un reactor tubular que tenía un volumen de 2,6 L, con un diámetro de 2 cm. El reactor estaba equipado con una camisa termostática. La temperatura del fluido dentro del reactor se mantuvo a 57°C. La disolución se alimentó en el reactor junto con una corriente de anhídrido acético que contenía ácido sulfúrico, a un caudal tal que la relación molar entre anhídrido acético y ácido láctico era de 1,3/1. La concentración de ácido sulfúrico en la mezcla de reacción fue de 0,5% en peso. El tiempo de residencia dentro del reactor fue 89 min y el % de conversión obtenido se mostró en la Tabla 2. El efluente del reactor se dirigió de forma continua a un evaporador, que funcionaba a 0,8 kPa (8 mbar), que tenía un volumen de rehervidor de 2 L, en que la mayoría del ácido acético se eliminó por destilación. La temperatura del rehervidor fue 95°C.

Las composiciones de las corrientes a la salida del reactor de acetilación y a la del evaporador (parte inferior) fueron respectivamente las siguientes:

15 Tabla 2

	Salida del reactor (% en peso)	Salida del evaporador (% en peso)
Ácido láctico	1,06	0,36
Ácido acético	46,8	5,8
Ácido (S)-2-acetiloxipropionico	43,6	59,1
Dímero (S)-2-acetiloxipropionico	7,3	21,3

Por consiguiente, la relación de oligómeros acetilados/ácido acetiloxipropionico a la salida del reactor de acetilación fue 0,17, aunque se aumentó a 0,38 a la salida del evaporador.

b. Catálisis heterogénea

- 20 Una disolución de ácido láctico en ácido acético, que contenía 56,4% de ácido láctico y 6% de oligómeros, con una relación de oligómeros/ácido láctico igual a 0,11, se alimentó en un reactor tubular que tenía un diámetro de 4 cm que contenía 60 g de Amberlist® 15, una resina sulfónica en su forma ácida con 4,7 meq/g de grupos sulfónicos. El reactor estaba equipado con una camisa termostática. La disolución se alimentó en el reactor junto con una corriente de anhídrido acético que contenía ácido sulfúrico, a un caudal de manera que la relación molar entre anhídrido acético y ácido láctico era de 1,38/1. La velocidad espacial fue de 29,8 (g/h)/g de resina en el reactor.

La temperatura del fluido en el reactor fue 47°C.

- 30 El efluente del reactor se envió de forma continua a un evaporador, que funcionaba a 1 kPa (10 mbar), que tenía un volumen de hervidor de 2 L, que separó la mayoría del ácido acético. La temperatura del hervidor fue 84°C. El ácido acético y el anhídrido acético residual se eliminaron con el destilado en la cabeza del evaporador, mientras el ácido (S)-2-acetiloxipropionico y los compuestos pesados se recogieron a la salida del rehervidor.

Las composiciones porcentuales de las corrientes a la salida del reactor de acetilación y del evaporador (parte inferior) fueron las siguientes:

Tabla 3

Componente	Salida del reactor (% en peso)	Salida del evaporador (% en peso)
Ácido láctico	0,6	0
Ácido acético	42,6	7
Dímero de ácido láctico	1,3	0,15
Ácido (S)-2-acetiloxipropionico	51,6	85,7
Trímero de ácido láctico	0	0,08
Dímero acetilado	3,7	6,8
Trímero acetilado	0,16	0,3

Por consiguiente la relación de oligómeros acetilados/ácido acetiloxipropionico fue comparable a la salida del reactor de acetilación y a la salida del evaporador (parte inferior), siendo respectivamente 0,10 y 0,09.

La comparación entre los resultados del Ejemplo 2a y el Ejemplo 2b muestra que la presencia de un catalizador homogéneo que no se elimina al final de la reacción, provocó una cierta dimerización del ácido (S)-2-acetiloxipropionico en el rehervidor evaporador. De forma alternativa, con el catalizador heterogéneo que se mantiene dentro del reactor de acetilación, la mezcla a la salida del reactor está desprovista del catalizador y es estable incluso a temperaturas relativamente altas, tales como las adoptadas en el evaporador. Por tanto usando un catalizador heterogéneo, puede obtenerse ácido (S)-2-acetiloxipropionico con un rendimiento cuantitativo, considerando la suma de la acetilación y la posterior etapa de destilación.

Ejemplo 3: Cloración de ácido acetiloxipropionico.

3.1. Preparación con 3 reactores y una unidad de condensación.

El ácido (S)-2-acetiloxipropionico obtenido desde la parte inferior del evaporador descrito en el Ejemplo 1 se alimentó junto con cloruro de tionilo en una serie de reactores formados por un reactor continuo agitado dotado de una unidad de condensación de reflujo y por dos reactores tubulares horizontales (PFR1 y PFR2) en serie, cuyos gases de reacción se dirigieron a la unidad de condensación del primer reactor agitado. El condensado de cada unidad de condensación se re-dirigió completamente al primer reactor agitado. Los volúmenes útiles de los 3 reactores fueron respectivamente 586, 1380 y 1480 mL, ascendiendo a un volumen total de 3446 mL.

La disolución de ácido acetiloxipropionico contenía, aparte del ácido en sí mismo, 2% en peso de ácido acético, 6% en peso de dímero acetilado y alrededor de 2% de otros productos. El caudal de alimentación de la disolución al primer reactor fue de 524,7 g/h, que corresponde a un caudal de ácido acetiloxipropionico de 522,8 g/h. En el primer reactor se alimentó también cloruro de tionilo a un caudal de 522,8 g/h. La relación molar de alimentación entre el cloruro de tionilo y el ácido acetiloxipropionico resultó ser de 1,24 moles/mol, mientras que la relación entre cloruro de tionilo y la suma de todos los grupos carboxílicos reactivos fue de 1,14 moles/mol.

Con referencia a las condiciones de entrada, teniendo en cuenta la densidad del cloruro de tionilo, el tiempo de permanencia total resultó ser de 4,1 horas. Una vez alcanzado el estado estacionario, las temperaturas de los tres reactores fueron iguales a, respectivamente, 76,4°C, 76,7°C y 71,9°C.

Se midieron las concentraciones residuales de los dos reactivos a la salida de cada reactor, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 4

Posición	Ácido (S)-2-acetiloxipropionico residual	SOCl ₂
CSTR	21,01 %	26,7 %
PFR 1	18,10 %	14,5 %
PFR 2	12,70 %	7,7 %

Por consiguiente, merece la pena notar que con una única unidad de condensación y un tiempo de permanencia de 4 horas la conversión no se completa.

3.2. Preparación con 3 reactores con distintas unidades de condensación.

Se alimentó ácido (S)-2-acetiloxipropionico junto con cloruro de tionilo en una serie de 3 reactores continuos agitados cada uno de ellos dotado de su propia unidad de condensación de reflujo. El condensado de cada unidad de condensación se envió completamente de nuevo al reactor agitado de partida. Los volúmenes útiles de los 3 reactores fueron respectivamente de 40, 38 y 44 mL, ascendiendo a un volumen total de 122 mL.

La valoración de la disolución de ácido (S)-2-acetiloxipropionico fue 98% en este experimento. El caudal de alimentación de la disolución en el primer reactor fue 30,4 g/h. Se alimentó cloruro de tionilo en el primer reactor a un caudal de 28,7 g/h. La relación molar de alimentación entre cloruro de tionilo y ácido acetiloxipropionico fue 1,05 moles/mol.

Con referencia a las condiciones de entrada, teniendo en cuenta la densidad del cloruro de tionilo, el tiempo total de permanencia fue 4,0 horas.

Una vez alcanzado el estado estacionario, las temperaturas de los tres reactores fueron respectivamente: 85, 88 y 85°C.

Las composiciones a la salida de cada reactor se midieron, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 5

Salida	Ácido (S)-2-acetiloxipropionico residual	SOCl ₂
R1	3,4 %	12,4 %
R2	1,8 %	6,5 %
R3	0,8 %	5,5 %

Por consiguiente, con esta configuración del reactor, usando un tiempo de permanencia de 4 horas, lo mismo que en el Ejemplo 3.1, la conversión del ácido (S)-2-acetiloxipropionico (el residuo medido por HPLC) fue casi completa.

5 3.3. Preparación con 6 reactores con distintas unidades de condensación.

Se alimentó ácido (S)-2-acetiloxipropionico junto con cloruro de tionilo en una serie de 6 reactores continuos de aproximadamente el mismo volumen, cada uno dotado de su propia unidad de condensación de reflujo. El condensado de cada unidad de condensación se envió completamente de nuevo al reactor agitado de partida. El volumen total de los 6 reactores fue de 4389 mL.

- 10 La valoración de la disolución de ácido (S)-2-acetiloxipropionico fue 92%. El caudal de alimentación de la disolución en el primer reactor fue de 839 g/h. En el primer reactor se alimentó también cloruro de tionilo a un caudal de 998 g/h. La relación molar de alimentación entre cloruro de tionilo y ácido acetiloxipropionico fue 1,26 moles/mol.

Con referencia a las condiciones de entrada, teniendo en cuenta la densidad del cloruro de tionilo, el tiempo total de permanencia fue 3,03 horas.

- 15 Una vez alcanzado el estado estacionario, la temperatura del primer reactor fue 59°C, la del segundo 66°C y la del cuarto 74°C.

Las composiciones a la salida de cada reactor se midieron, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 6

	% de cloruro de acetilo	% de cloruro de ácido (S)-2-acetiloxipropionico	% de dímero acetilado	% de SOCl ₂	% de ácido acetiloxipropionico residual
Reactor 1	4,05	74,08	0,72	11,10	10,05
Reactor 2	3,60	83,30	0,97	7,60	4,53
Reactor 3	3,20	85,14	1,01	6,30	4,35
Reactor 4	3,20	88,92	1,03	5,40	1,45
Reactor 5	3,10	89,14	0,98	4,60	2,18
Reactor 6	3,08	90,45	1,06	3,60	1,81

- 20 Estos resultados demuestran que, con un número de reactores en serie igual a 6 se obtiene la conversión casi completa del ácido (S)-2-acetiloxipropionico con un tiempo de permanencia de solo 3 horas.

Ejemplo 4: Rectificación de cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo en bruto

- 25 El producto de cloración en bruto obtenido en la preparación 3.1 se dirigió al plato 13º de una primera columna Oldershaw de destilación continua que tenía un diámetro de 2,54 cm (1 pulgada), que tenía 25 platos perforados, funcionando a una presión en la cabeza de 4 kPa (30 Torr), en que los productos ligeros de la cabeza, cloruro de acetilo y cloruro de tionilo, se eliminaron obteniendo del rehervidor un cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo desprovisto de productos volátiles. El producto del propio rehervidor se alimentó al plato 20º empezando desde la cabeza de una segunda columna de destilación continua que tenía un diámetro de 2,54 cm (1 pulgada), que tenía 25 platos perforados, separando por la cabeza un producto con una valoración de 99%.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso continuo para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropionico que comprende las siguientes etapas:
 - a') destilación de agua de una disolución acuosa de ácido láctico a una concentración comprendida de 25 a 60% y sustitución con ácido acético mediante una corriente de ácido acético, o bien en fase líquida o en vapor,
- 5 a) acetilación de ácido láctico en ácido acético con anhídrido acético, en presencia de un catalizador ácido heterogéneo,
b) recuperación del ácido (S)-2-acetiloxipropionico por destilación de ácido acético.
2. El proceso según la reivindicación 1 en el que dicho catalizador ácido heterogéneo se selecciona del grupo que consiste en: un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis.
- 10 3. El proceso según la reivindicación 2 en el que el catalizador ácido heterogéneo es una resina de ácido sulfónico o de forma alternativa cuando es un ácido de Lewis, se selecciona del grupo que consiste en: una zeolita y una montmorillonita.
4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la acetilación a) se realiza en la columna de destilación de agua.
- 15 5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido acético destilado en la etapa b) se recicla a la corriente de ácido acético que entra a la columna de destilación de agua en la etapa a').
6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que la destilación de ácido acético se realiza en dos etapas.
- 20 7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende además la cloración de ácido (S)-2-acetiloxipropionico a cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo en presencia de cloruro de tionilo (SOCl_2) en un modo continuo.
8. El proceso según la reivindicación 7 en el que dicho proceso de cloración se realiza en una serie de al menos 2 reactores equipado cada uno con su propia unidad de condensación para condensar SOCl_2 en el reactor de cloración.

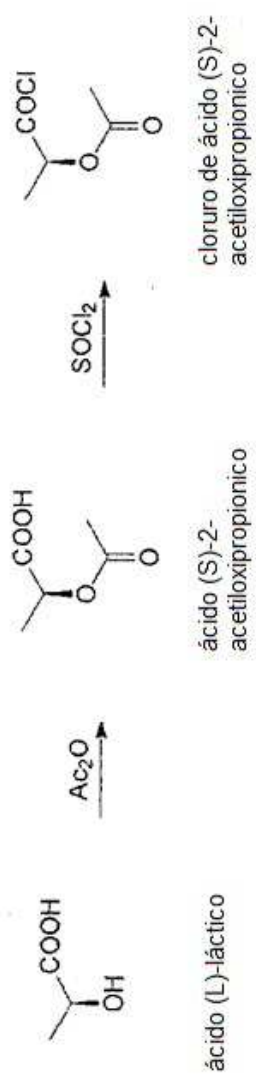


Figura 1

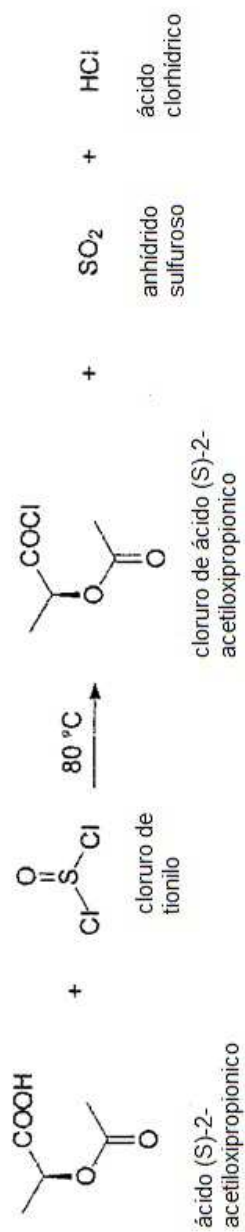


Figura 2

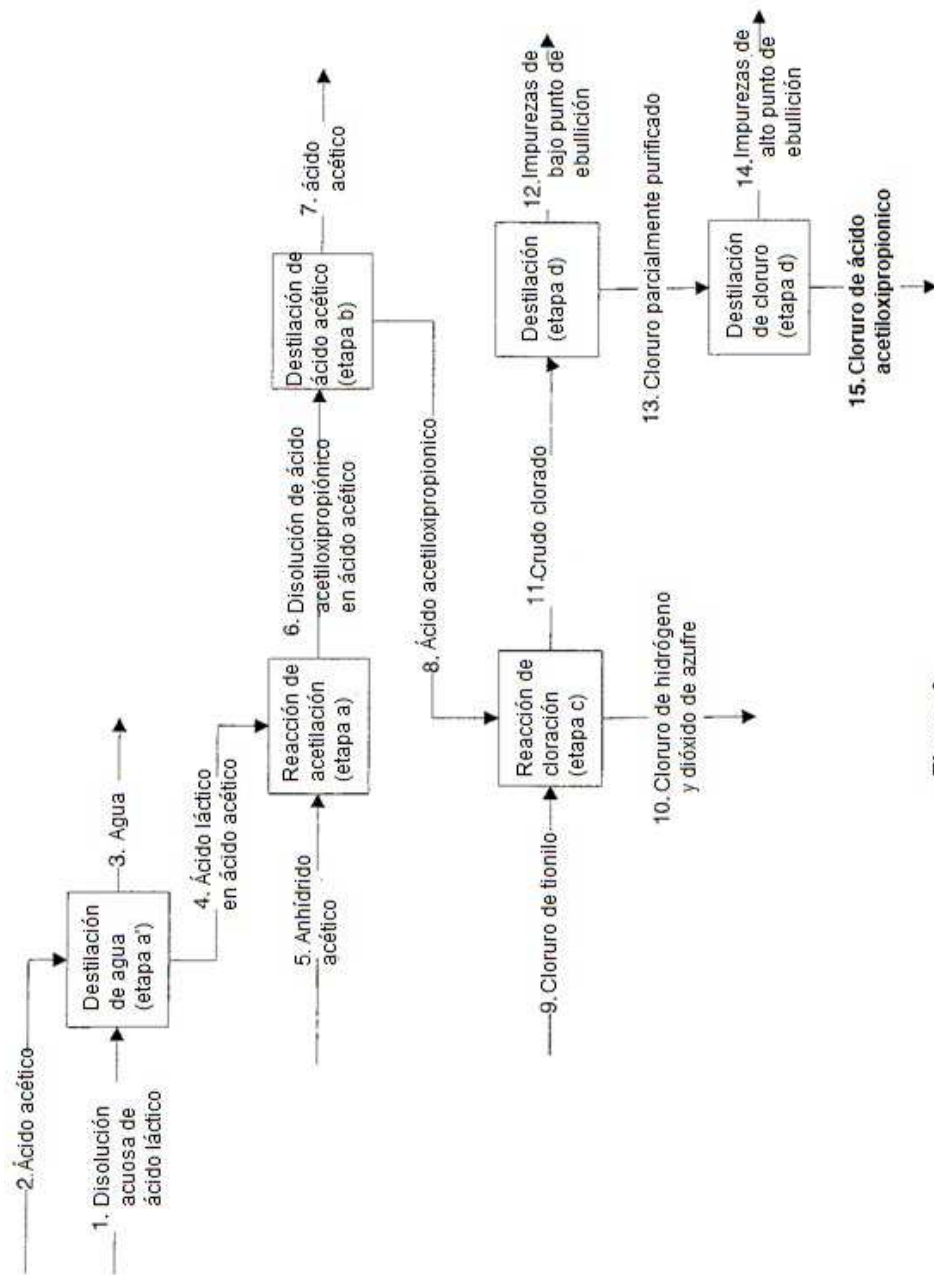


Figura 3

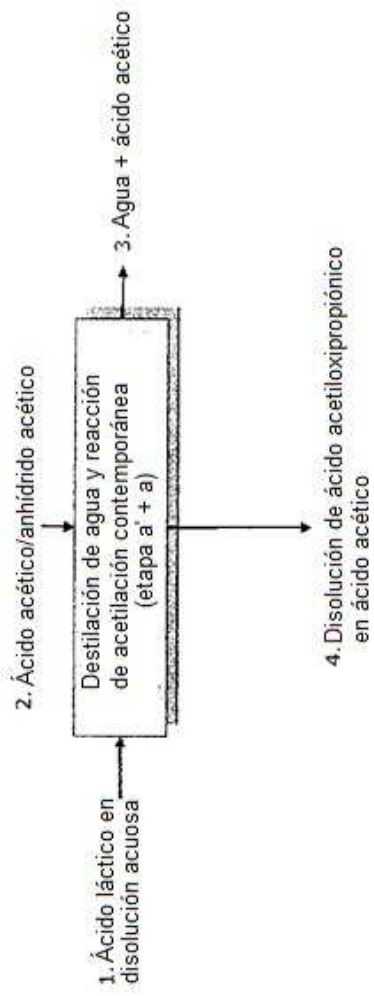


Figura 4

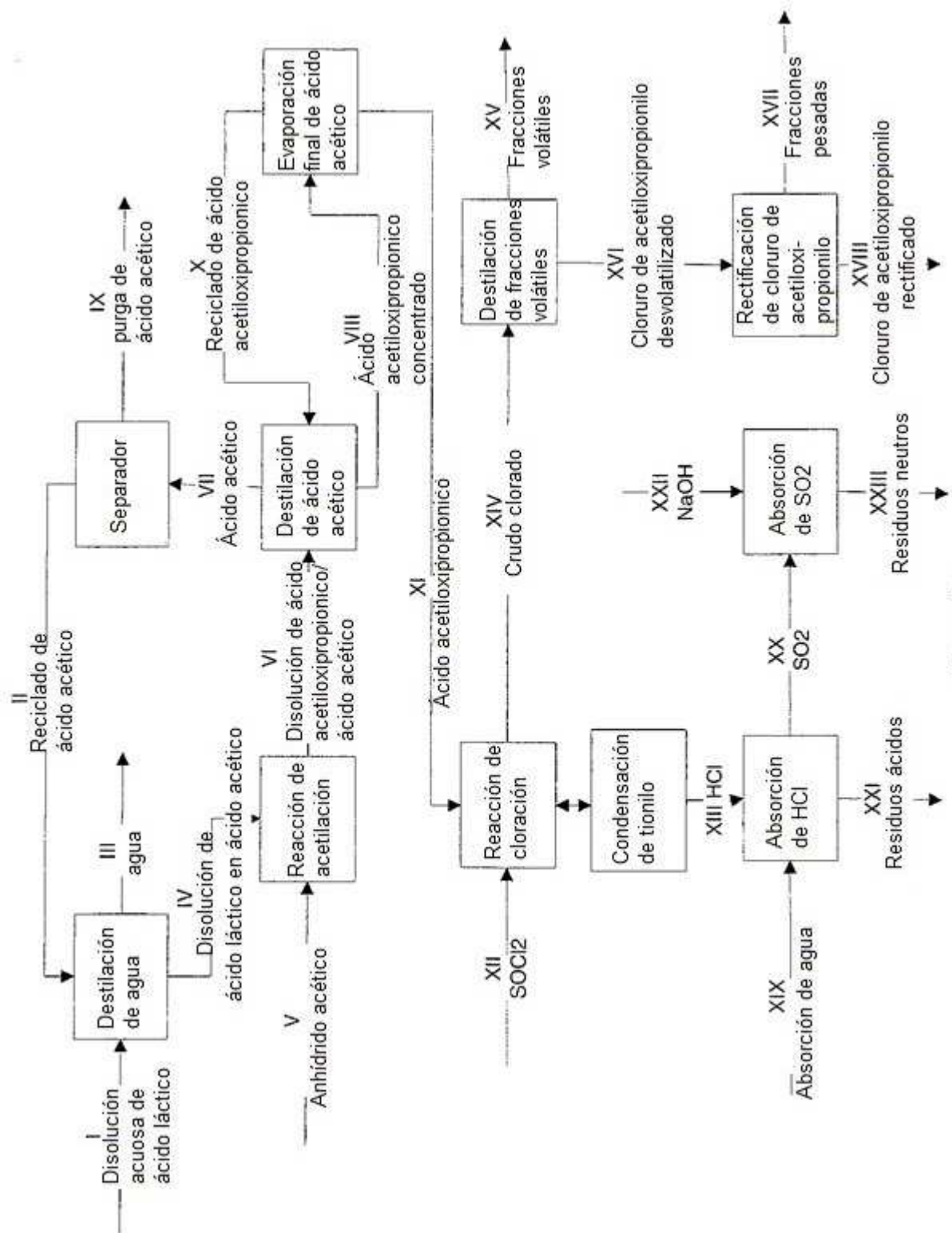


Figura 5