

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 723**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/12** (2006.01)

**C07C 57/58** (2006.01)

**C07D 213/75** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2017** **E 17193118 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** **EP 3381886**

54 Título: **Un proceso para producir ácidos carboxílicos a partir de alcoholes terciarios bajo flujo continuo**

30 Prioridad:

**31.03.2017 EP 17164391**

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

**22.07.2020**

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)  
Via Pian Scairolo 9  
6912 Lugano- Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**FADINI, LUCA;  
FRASCA, GIONATA;  
MONGBANZIAMA, YVAN y  
ALLEMANN, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 774 723 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

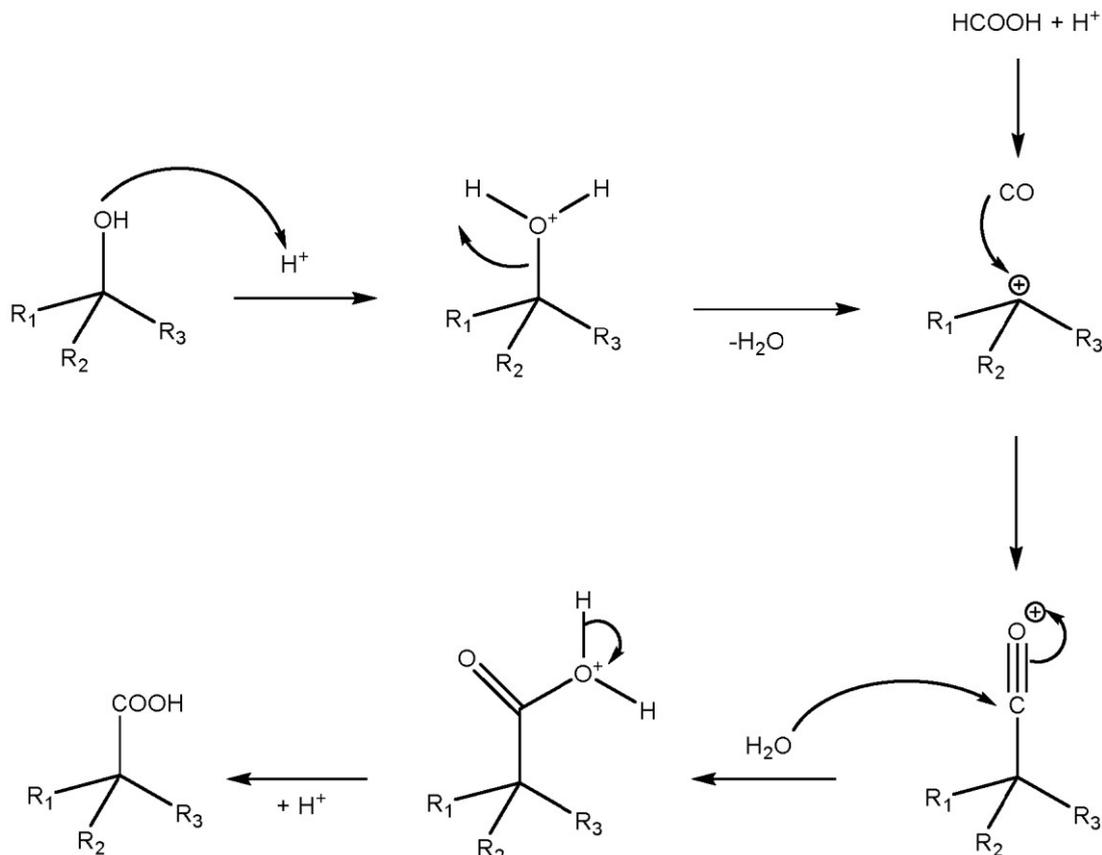
Un proceso para producir ácidos carboxílicos a partir de alcoholes terciarios bajo flujo continuo

5 ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La carbonilación de alcoholes y alquenos se ha estudiado desde hace más de 60 años e implica la inserción de una fracción de carbonilo en un sustrato alcohólico. Se han desarrollado dos maneras principales para obtener los productos carboxílicos: la vía del catalizador metálico, (Reppe, W.; Kröper, H.; v. Kutepow, N.; Pistor, H. J., *Carbonylierung III. Umsetzung von Alkoholen und offenen Äthern mit Kohlenoxyd zu Carbonsäuren*. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1953, 582 (1), 72-86) y la forma del catalizador de ácido con la primera síntesis de Koch y Haaf, que se conoce como la reacción de Koch-Haaf (Koch, H., *Carbonsäure aus Olefinen, Kohlenoxyd und Wasser*. *Brennstoff-Chemie* 1955, 36(21/22), 321-328).

15 En la vía del catalizador metálico, el alcohol entra en un ciclo catalítico en el que una inserción de monóxido de carbono proporciona el ácido carboxílico correspondiente después de inactivar con agua. Aunque eficiente, la vía del catalizador metálico presenta algunas características que limitan su explotación industrial: en particular, requiere el uso de metales catalizadores como el cobalto, el rodio, el iridio, el rutenio y el paladio que tienen un impacto ambiental significativo; la reacción también necesita alta temperatura (>100° C) y presión (>20bar), es decir, condiciones de proceso costosas, que requieren reactores especialmente adaptados.

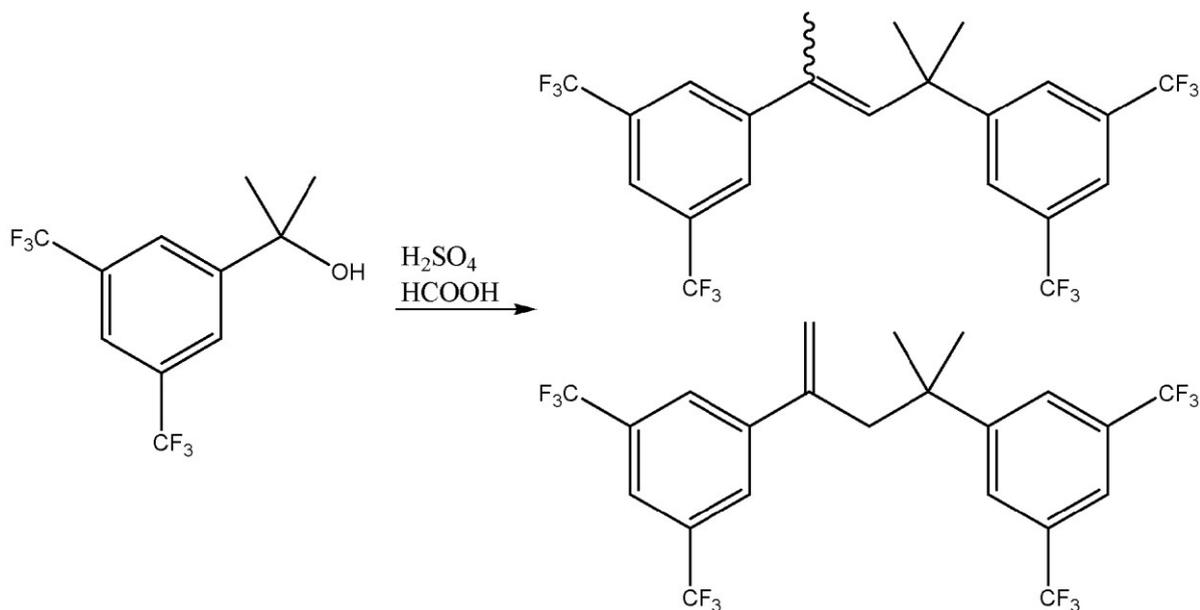
25 La reacción de Koch-Haaf es bien conocida cuando se desean compuestos carboxílicos terciarios. Esta reacción usa la degradación del ácido fórmico por un ácido fuerte para generar el monóxido de carbono; este último reacciona con el carbocatión formado para proporcionar el producto carboxílico. El mecanismo detallado de esta reacción implica cinco pasos, presentados en el siguiente esquema:



60 En el primer paso, la fracción de alcohol es protonada por medio de ácidos fuertes y luego se libera una molécula de agua, lo que da la formación del carbocatión. Además de catalizar la reacción, el ácido fuerte también permite la formación in situ de monóxido de carbono por la reacción de Morgan; el monóxido de carbono realiza un ataque nucleofílico en el carbocatión, lo que da como resultado la formación de una fracción carbonilo (carbono electrófilo) en la molécula. Finalmente, el agua ataca al carbonilo y, con la pérdida de un protón, se obtiene el ácido carboxílico. Se han informado ampliamente de problemas con la reacción de Koch-Haaf provocados por la inestabilidad del carbocatión obtenido después del segundo paso del mecanismo; como consecuencia, además del

65

ácido carboxílico deseado, pueden sintetizarse productos de dimerización y/u otros productos secundarios, debido a varios reordenamientos del carbocatión (Koch, H.; Haaf, W., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1958, 618 (1), 251-266). Por ejemplo, usando pentan-2-ol como reactivo, se han encontrado tres ácidos carboxílicos diferentes: ácido 2-pentanocarboxílico, ácido 3-pentanocarboxílico y ácido 2-metil-2-butancarboxílico (Haaf, W., *Chemische Berichte-Recueil* 1966, 99(4), 1149). Se ha informado de problemas importantes de reordenamiento mediante el uso de varios cicloalcanoles sustituidos con terc-alquilo (Peters, J.A.; Bekkum, H.V., *Recueil* 1971, 90, 65-80). Kock y Haaf ya habían notado la formación de ácidos carboxílicos con nueve carbonos usando 2-butanol como sustrato, así como ácidos carboxílicos con once carbonos cuando se ha usado 2-metil-2-butanol como material de partida (Koch, 1958, op.cit). Más recientemente, Hoffmann et al. (*Journal of Organic Chemistry* 2006, 71 (5), 2000-2008) observaron la formación de dos productos dímeros a partir de la síntesis de ácido 2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-2-metilpropiónico de acuerdo con el ácido fuerte usado:



Un problema adicional en la reacción de Koch-Haaf consiste en el hecho de que los reactivos provienen de diferentes fases: típicamente se forma un sistema líquido-líquido-gas donde el alcohol está en la fase orgánica, el monóxido de carbono está en la fase gaseosa, y el ácido fuerte estaba en la fase acuosa. El sistema multifásico obtenido dificulta asegurar un contacto uniforme entre los reactivos, lo que da como resultado dificultades para establecer relaciones molares más eficaces reproducibles entre ellos. En general, se usan intervalos de 2-4 equivalentes de HCOOH y 8-12 equivalentes de ácido sulfúrico por equivalente de alcohol, siendo necesaria la gran cantidad de ácido sulfúrico para asegurar su doble papel en la formación del ácido carboxílico y luego en la formación de monóxido de carbono; sin embargo, se informó de bajos rendimientos del producto deseado, debido a la formación de productos secundarios.

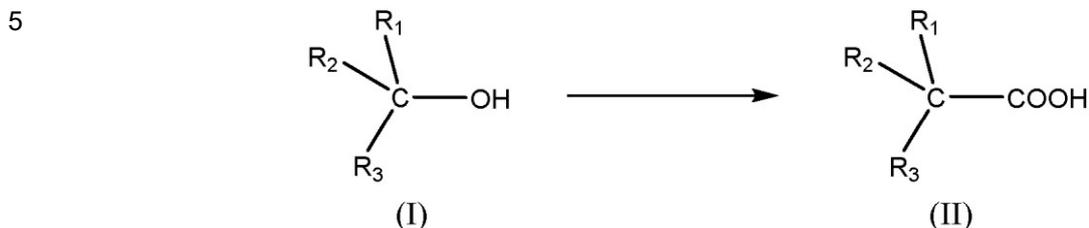
Desde los años 2000, se han descrito formas alternativas de realizar la síntesis de Koch-Haaf, reemplazando el ácido fuerte por líquidos iónicos ácidos, así como ácidos sólidos catalizados como Nafion-H, trifluorometanosulfonato de plata y H-zeolitas: cf: *Catal. Commun.* 2006, 7 (7), 450-453; *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2002, 179 (1-2), 271-277; *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* 2003, (16), 2070-2071; sin embargo, el gran exceso de ácido fuerte, usado a gran escala, dio una gran cantidad de desechos de ácidos; además, estos procesos todavía necesitaban alta presión (de 50 a 90 bar) así como alta temperatura (de 150 a 200° C). La publicación *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2011, 7, 1288-1293, describe una reacción de Koch-Haaf sobre adamantanos realizada en un microrreactor fabricado con hastelloy tolerante a los ácidos.

En general, la formación de productos secundarios no deseados sigue siendo un problema significativo que limita la aplicabilidad industrial de la reacción de Koch-Haaf, ya que reduce el rendimiento del producto objetivo e implica altos costes para su purificación; la reacción de Koch-Haaf sigue siendo generalmente no aplicable a alcoholes para obtener los ácidos carboxílicos correspondientes a costes industriales razonables, y siguen sin encontrarse soluciones adecuadas caso por caso; al mismo tiempo, las modificaciones de la síntesis que implican, por ejemplo, el uso de presiones muy altas, aunque interesantes desde un punto de vista teórico, no son una alternativa conveniente para procesos industriales de bajo coste.

## SUMARIO

65

Se ha ideado ahora un nuevo proceso para obtener un ácido carboxílico de fórmula (II) a partir de un alcohol terciario de fórmula (I), en el que R1, R2 y R3 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.



15 El proceso se caracteriza por la reacción de dicho alcohol (I) con una combinación de ácido fórmico con un ácido fuerte, en donde

- a) dicho ácido fuerte es  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , que está presente en una cantidad de por lo menos 15 equivalentes molares por equivalente de compuesto (I);
- 20 b) la reacción se lleva a cabo en un reactor de microflujo a una temperatura de por lo menos  $50^\circ\text{C}$ , y con un tiempo de residencia dentro del reactor de por lo menos 50 segundos.

25 La cantidad máxima de equivalentes para el ácido fuerte no es crítica para la presente invención: como referencia, los valores máximos posibles podrían ser, por ejemplo, 18, 20, 23 o 25 equivalentes, por equivalente de compuesto (I). Esta síntesis es particularmente eficaz cuando el alcohol terciario de fórmula (I) es un derivado de alcohol bencílico, particularmente uno halogenado; entre ellos, un compuesto preferido de fórmula (I) es 2-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol; el ácido carboxílico correspondiente de fórmula (II) es un producto intermedio útil en la síntesis del compuesto antagonista de NK-1 netupitant.

### 30 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

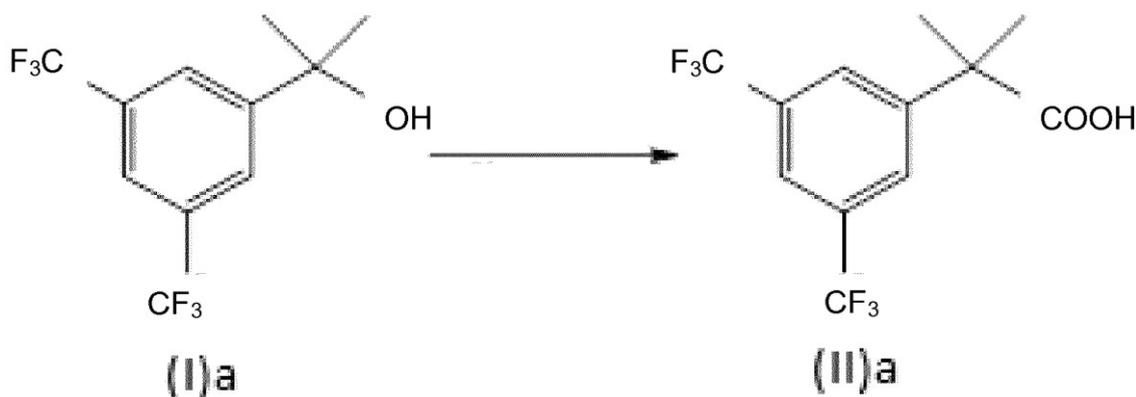
Figura 1: Influencia de la temperatura sobre el rendimiento del derivado carboxílico (datos del Ejemplo 1)

35 Figura 2: Influencia de la cantidad de equivalentes de ácido trifluoroacético sobre el rendimiento del derivado carboxílico (datos del Ejemplo 1)

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 En la fórmula (I) anteriormente definida, los sustituyentes R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de grupos arilo opcionalmente sustituidos o alquilo opcionalmente sustituidos; preferiblemente dichos grupos alquilo son grupos alquilo C1-10; preferiblemente, dichos sustituyentes opcionales son grupos  $\text{CF}_3$ .

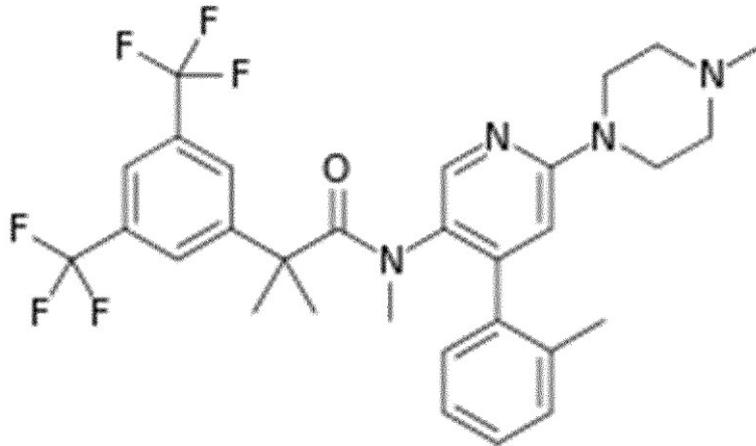
45 Preferiblemente, el alcohol de fórmula (I) es un alcohol bencílico, es decir, alcohol de bencilo opcionalmente sustituido en uno o más de sus átomos de carbono; más preferiblemente el alcohol de bencilo contiene uno o más átomos de halógeno. De acuerdo con una realización más preferida, el alcohol (I) y el ácido correspondiente (II) tienen, respectivamente, las estructuras (Ia) y (IIa):



65 El compuesto de fórmula (Ia), 2-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol, también se identifica en la presente como 11-NETU; el derivado carboxílico correspondiente de la fórmula (II)a también se identifica en la presente como

12-NETU.

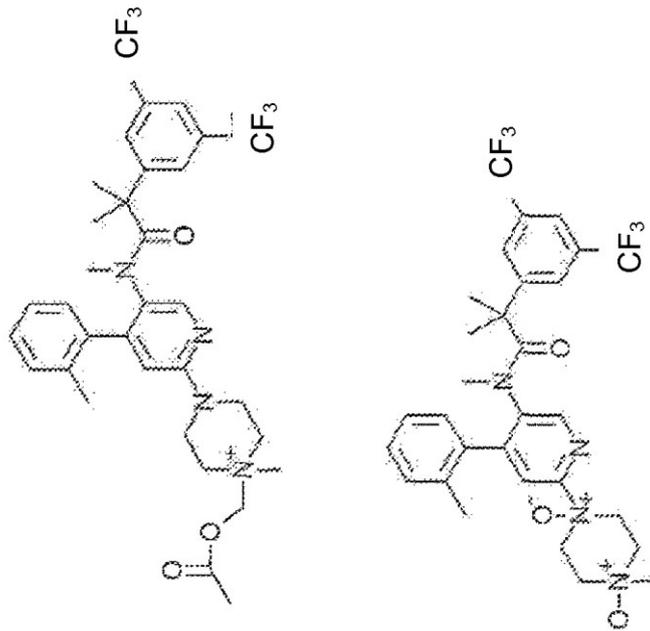
5 El compuesto de fórmula (II) una es un producto intermedio útil para la síntesis del fármaco antagonista de NK-1 netupitant y derivados del mismo. Por consiguiente, el proceso de la presente invención es parte de un procedimiento sintético para obtener netupitant, que tiene la estructura (III) y también se conoce como 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetil-N-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]propanamida)

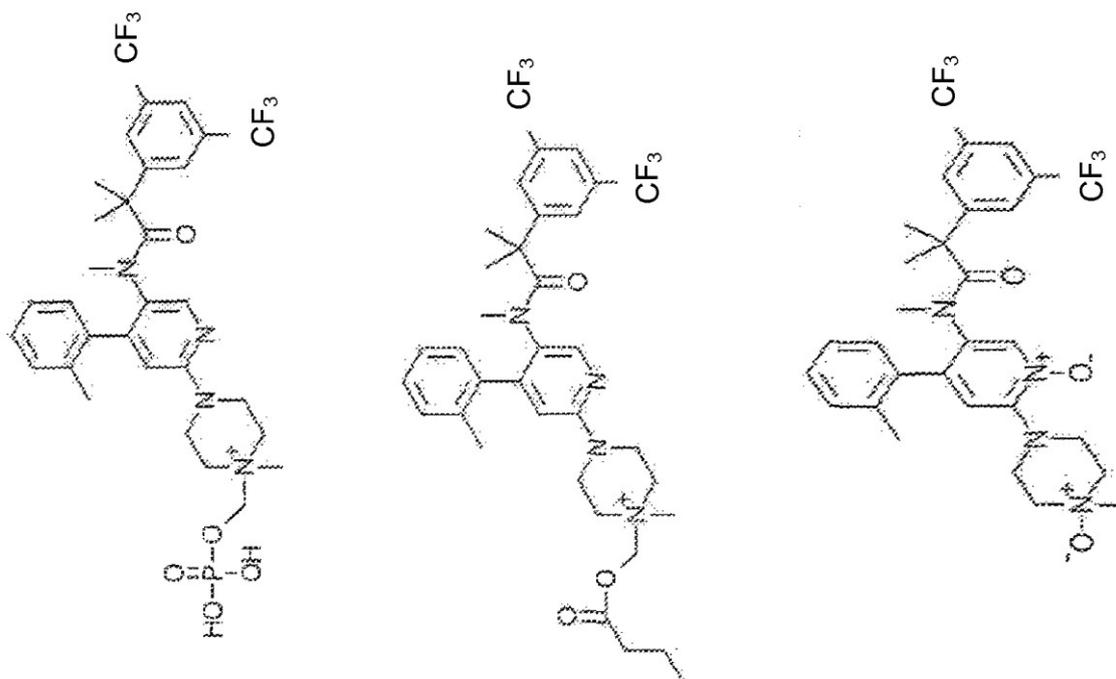


(III)

o un derivado del mismo. Preferiblemente, dicho derivado de netupitant es un éster de netupitant y/o un derivado de N-óxido. Más preferiblemente, el derivado se elige entre los compuestos que tienen las estructuras siguientes:

35





De acuerdo a la invención, el proceso se realiza en un reactor de microflujo. Los reactores de microflujo son bien conocidos en la técnica y se analizan, por ejemplo, en la publicación *Materials Science and Engineering*, Volumen 39, Nº 2 (2014), págs. 89-101. Los reactores de microflujo también pueden caracterizarse como reactores de flujo continuos (como contraposición a reactores por lotes): incluyen canales de sección pequeña (con diámetro típicamente de 100  $\mu\text{m}$  a 1 mm) a través de los cuales se bombea la mezcla de reactivos fluida. Además del flujo laminar estándar, la sección pequeña de los canales, asociada a la estructura y el montaje de los canales, promueve movimientos turbulentos, transversales y/o de convección en el fluido que pasa, con el resultado de una homogeneización más exhaustiva y más rápida de la mezcla de reactivos, en comparación con la agitación tradicional en reactores por lotes. Las características anteriores son especialmente ventajosas cuando la mezcla de reactivo a reaccionar es multifásica, es decir, particularmente difícil de mezclar y homogeneizar. El tipo típico de flujos generados dentro de estos reactores son el "flujo slug" (en el que tiene lugar un movimiento de la mezcla convectiva dentro de secciones o "slug" del fluido durante su flujo a través de los canales, y el "flujo paralelo" en el que la mezcla se produce principalmente por difusión entre fases de flujo adyacentes. Los reactores de microflujo permiten una transferencia de masa y calor facilitada, más rápida y más reproducible, y un control mejorado de los parámetros del proceso; que son suministrados normalmente como unidades modulares que pueden ser fácilmente montadas entre sí para formar sistemas a escala mayor, permitiendo un escalamiento fácil y reproducible del proceso. Ejemplos de reactores de microflujo son los reactores "tipo Asia" (de Syrris Asia), o los reactores H-Cube, o-Cube, X-Cube, X-Cube flash (de ThalesNano Inc.). Para realizar reacciones de gas-líquido en microflujo, se han desarrollado varios diseños de canales, como los conocidos comúnmente en la técnica. El primer diseño es un tubo simple (teflón, acero inoxidable, vidrio, etc.) donde el diámetro interior puede variar de acuerdo con las necesidades. En este diseño, pueden lograrse dos regímenes de flujo diferentes: además del flujo segmentado ("flujo slug"), se genera un flujo anular, en el que se usa una alta velocidad de gas, que empuja el líquido contra la pared de los microcanales, lo que da como resultado una capa de líquido muy delgada (*Angewandte Chemie Edición Internacional* 2009, 48 (26), desde 4744-4746.; *Advanced Synthesis & Catalysis* 2009, 351 (18), 3260-3268). Un diseño adicional basado en el mismo principio que el flujo anular es el microreactor de caída de película (*Journal of Fluorine Chemistry* 2000, 105 (1), 117-128; *Chemical Engineering Journal* 2015, 262, 1168-1174): el líquido forma una capa delgada en micro-canales y fluye por gravedad, mientras que el gas fluye en corriente o en contracorriente en frente de la fase líquida. Un diseño adicional más es el denominado microreactor de malla (*Catalysis Today* 2007, 125 (1-2), 34-39; *Industrial & Engineering Chemistry Research* 2008, 47 (23), 8995-9005; *Lab on a Chip* 2003, 3 (3), 180-186): este está hecho de una malla de metal o de cerámica fina para separar el flujo de líquido en varios microcanales y produce un contacto continuo entre el gas y la fase líquida. Un diseño adicional usa una membrana de polímero permeable a los gases, que separa el flujo líquido y el flujo gaseoso. El ejemplo más popular es el tubo en el diseño de tubo que usa una membrana de teflón AF-2400 de fluoropolímero amorfo, que es altamente permeable a gases como el ozono, hidrógeno, oxígeno, monóxido de carbono, etc. pero esta membrana tiene una permeabilidad a los líquidos muy baja o incluso nula (*Angewandte Chemie Edición Internacional* 2011, 50 (5), 1190-1193; *Organic Process Research & Development* 2015, 19 (7), 812-818): este diseño puede trabajar en el modo convencional con gas fuera de la membrana permeable o en modo inverso con el gas dentro de la membrana

(Organic Process Research & Development 2013, 17 (6), 927-933).

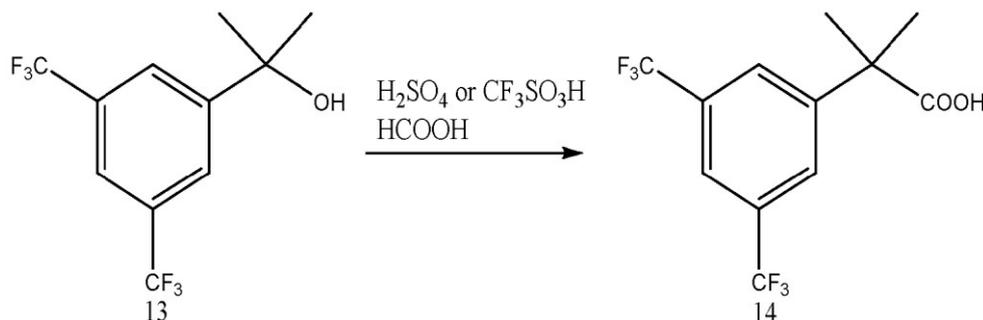
Los reactores de microflujo preferidos usados en la invención son aquellos que permiten un flujo segmentado. Una clase especial de reactores de flujo segmentados, particularmente preferida para el propósito de la presente invención, ha sido desarrollado por Corning con el nombre de reactores Corning® Advanced-Flow™ (AFR): se describen en los siguientes enlaces: <https://www.Corning.com/worldwide/en/innovation/Corning-emerging-innovations/advanced-flow-reactors.html>; ver también [http://www.corning.com/media/worldwide/Innovation/documents/General%20Brochure WEB.pdf](http://www.corning.com/media/worldwide/Innovation/documents/General%20Brochure%20WEB.pdf) (ambos consultados el 30 de marzo de 2017). Estos reactores poseen un diseño de canales especial con forma de corazón. Esta estructura permite una mezcla exhaustiva entre las fases a lo largo del reactor a la vez que se mantiene un buen control del intercambio de calor. Además de esta tecnología, Corning ha desarrollado AFR de escala de laboratorio a la producción para reproducir los mismos resultados de la G1 AFR a la G4 AFR.

De acuerdo con una realización preferida adicional, dicho reactor de microflujo es un reactor de bobina como se describe, por ejemplo, en: <http://www.interchim.fr/cat/AccessoiresFlowSyn.pdf>; el conocimiento general común sobre los reactores de bobina se resume, por ejemplo, por Darvas, Dormán Hessl en "Flow Chemistry", Ed. De Gruyter, 2014, vol. 1, pp.106-108. En el diseño más simple, el reactor de bobina es un tubo de sección pequeña (típicamente en acero inoxidable o material polimérico como, por ejemplo, PTFE, PEEK, PS, ETFE, etc.) con diámetros de por ejemplo. 1/32", 1/16", 1/8", etc.; estos sistemas típicamente muestran unas proporciones de superficie a volumen altas y son fácilmente modulable en secciones más grandes, o pueden añadirse nuevas secciones como se requiera para el escalamiento. La disposición de bobina también permite el ajuste de bucles conectables a través de los cuales pueden tener lugar pasos de la reacción progresivos independientes y/o se añaden reactivos separados. Los reactores de bobina también pueden consistir de una sección de tubería pequeña (por ejemplo, 1 mm de diámetro) enrollada alrededor de un "mandril" metálico. En el proceso de acuerdo con la presente invención, la temperatura de la reacción (pre como temperatura del baño del reactor) es mayor que 50° C, estando comprendida preferiblemente entre 50 y 80° C. El tiempo de residencia dentro del reactor es generalmente por lo menos de 50 segundos, estando comprendido preferiblemente entre 50 y 250 segundos, más preferiblemente entre 80 y 200 segundos. Preferiblemente, el proceso de la invención se lleva a cabo a una contrapresión de hasta 12 bar, más preferiblemente de 5 a 12 bar.

La invención se describe ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1 conversión de 2-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-propan-2-ol (variante de reactor de bobina)



Se disolvió 2-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-propan-2-ol en ácido fórmico en una cantidad adecuada para tener 6 equivalentes de ácido fórmico por equivalente de alcohol (correspondiente a una solución al 59% en peso/peso) La reacción de Koch-Haaf se realizó luego usando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H como ácido fuerte. Mientras que solo se han encontrado trazas del derivado carboxílico deseado (14 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la síntesis tuvo éxito con CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H y se encontró un rendimiento bruto del 41% ha sido encontrado a 50° C para la temperatura del baño. Esta última prueba se realizó una segunda vez y se encontró un rendimiento bruto del 48%. El espectro de <sup>1</sup>H-NMR confirmó que se había obtenido el buen producto.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 11.50 (COOH), 7.84 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 1.68 (s, 6H).

Se realizaron pruebas adicionales para evaluar la influencia sobre el rendimiento de varios parámetros, como la temperatura del baño, la presión en el sistema, el tiempo de residencia, los equivalentes del ácido fuerte así como el equivalente de HCOOH y entender que parámetros tuvieron la mayor influencia sobre la síntesis. Los resultados de las pruebas anteriores, llevadas a cabo entre 30 y 55° C y con presiones de 1 a 5 bar se presentan en la tabla siguiente.

Prueba	Material de partida	Acido fuerte	Generación de CO	Temp. del baño [°C]	Presión [barg]	Tiempo de residencia [s]	Rendimiento como %	Pureza <sup>1</sup> H-NMRI [%]	Rendimiento [%]
14	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (6eq)	HCOOH (6eq)	55	5	92	6	33	2
1	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	30	3	110	5	35	2
17	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (12eq)	HCOOH (6eq)	55	5	100	16	74	12
9	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	45	1	111	20	77	15
11	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	45	5	111	27	79	21
5	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	5	29	31	87	27
4	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	1	26	35	81	28
12	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	3	105	42	85	36
7	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	55	1	92	45	86	39
13	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	3	104	49	81	40
18	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (25eq)	HCOOH (6eq)	55	5	104	47	85	40
6	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	5	106	48	85	41
8	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	3	107	47	87	41
16	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	55	5	240	52	81	43
19	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	55	5	220	54	80	43
3	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	1	101	52	84	44
10	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	55	5	109	59	81	47
2	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	50	4	109	55	88	48
20	11-NETU en HCOOH (25%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (17eq)	55	5	99	57	86	49
15	11-NETU en HCOOH (50%)	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (20eq)	HCOOH (6eq)	55	5	170	57	89	51

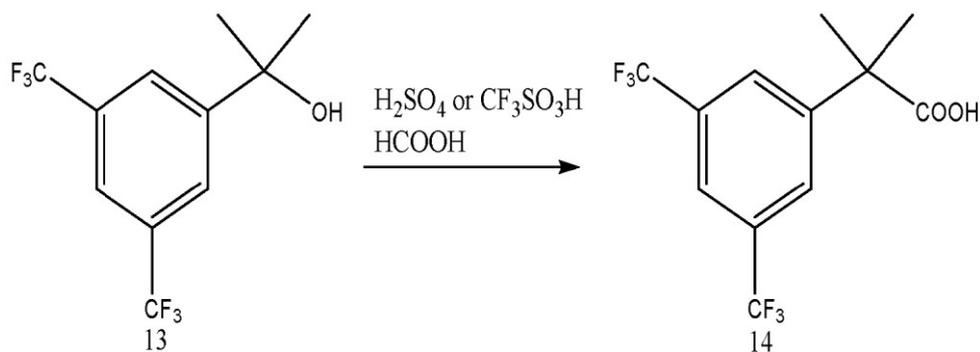
50 La datos en la tabla anterior muestran que la temperatura del baño era uno de los parámetros más influyentes (ver también la Figura 1). En particular, operando a 50° C o más (y usando un exceso suficiente de ácido fuerte como se trata a continuación), el rendimiento de la reacción alcanzó niveles interesantes en el intervalo de aproximadamente el 40-60%. La presión sorprendentemente no tuvo una influencia real sobre el rendimiento; se prefirió sin embargo un valor de presión ya que permitía que el sistema trabajase a las temperaturas más altas a la vez que se mantenía un flujo bien segmentado.

55 Otro parámetro que tuvo una fuerte influencia sobre la síntesis fue el ácido fuerte. En primer lugar, la elección del ácido fuerte fue muy importante. La síntesis se ha realizado con los mismos parámetros, pero usando una vez ácido sulfúrico ácido y otra vez ácido triflico. Se encontró un rendimiento del 41% con CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, mientras que con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solamente se obtuvieron trazas del derivado carboxílico (14). En segundo lugar, los equivalentes de CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H también fueron importantes (ver también la Figura 2). Haciendo uso de 6 equivalentes (prueba 14), se obtuvieron trazas de (14) y con dos veces más equivalentes (prueba 17), el rendimiento aumentó a solamente el 12%. La cantidad de 20 equivalentes dio normalmente un rendimiento del 45±5%. Estos resultados significan que se necesitaba un gran exceso de ácido fuerte para esta síntesis; al mismo tiempo, el uso de más de 20 equivalentes no mejoró el rendimiento de cualquiera adicional (prueba 18). Se descubrió que el tiempo de residencia tenía influencia sobre la síntesis: con un tiempo de residencia demasiado corto, 30s (pruebas 4 y 5), el rendimiento fue de solamente

del 25%

En conclusión, la síntesis de netupitant (14) en el reactor de bobina ha tenido éxito, proporcionando un 51% de rendimiento. La alta solubilidad de la alcohol (13) en HCOOH permitió un microreactor casera muy sencillo con 2 bombas, 1 T-mezclador, una unidad de tiempo de residencia de 8,8 ml (tubo de Teflón) y 1 regulador de contrapresión (configuración 6). Para obtener rendimientos interesantes, la temperatura del baño tenía a ser de por lo menos 50° C. Para el ácido fuerte, el ácido triflico fue con el que se obtuvieron mejores resultados con 20 equivalentes. La presión no tuvo influencia sobre en el rendimiento pero se prefería una presión suficientemente alta. El tiempo de residencia tenía que ser superior a 50 s, típicamente entre 100s y 170s; un tiempo superior no aumentó más el rendimiento.

*Ejemplo 2 Conversión de 2-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-propan-2-ol (variante de reactor Corning)*



En estas pruebas se usó un reactor Corning de flujo bajo, operado a una presión de 11 bar. A lo largo de las pruebas realizadas, la temperatura se mantuvo generalmente por encima de 50° C. En todas las pruebas se usó un tiempo de residencia superior a 50s. El HCOOH se usó en una cantidad de 6 equivalentes con respecto al sustrato alcohólico (13), con la excepción de prueba N° 11 y 12 donde el número total de equivalentes fue respectivamente de 8 y 12). El ácido fuerte usado en todas las pruebas fue CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, con la excepción de las pruebas N°. 3 y 8 (usando respectivamente CF<sub>3</sub>COOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Los resultados de las pruebas se resumen en la tabla siguiente.

ES 2 774 723 T3

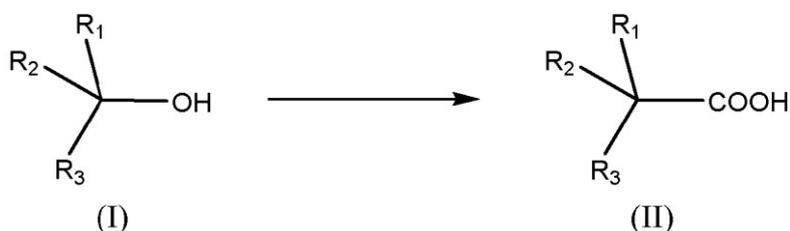
Entrada	Nombre del lote	Acido fuerte	Temp. de camisa [°C]	Tiempo de residencia [s]	Rendimiento como [%]	Pureza (CG) [%]	Prod.1 [kg/kg]	Prod.2 [kg/h]
1	12- NETU/335/2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	40-61.5	155	63	92	0.7	0.0157
2	12- NETU/335/3	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	52.5-61.5	130	67	90	0.75	0.0154
3	12- NETU/335/5	CF <sub>3</sub> COOH	54.4-61.1	155	-	-	-	-
4	12- NETU/335/6	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	62.2-76.7	90	50	80	0.55	0.0113
5	12- NETU/335/8	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	51.1-60.8	100	57	81	0.63	0.0216
6	12- NETU/335/9	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	51.1-60.8	190	69	86	0.76	0.011
7	12- NETU/335/10	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	51.2-61.4	150	63	88	0.68	0.0141
8	12- NETU/335/11	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	51.2-61.4	100	-	-	-	-
9	12- NETU/335/15	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.8-59.5	140	58	91	0.64	0.0132
10	12- NETU/335/16	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.8-59.5	-	60	90	0.66	0.0136
11	12- NETU/335/17	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.8-59.5	-	60	91	0.66	0.0136
12	12- NETU/335/18	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.8-59.5	-	60	91	0.66	0.0136
13	12- NETU/335/19	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.7-59.9	235	70	93	0.77	0.0078
14	12- NETU/335/20	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.7-59.9	-	73	93	0.8	0.0081
15	12- NETU/335/21	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.7-59.9	90	67	92	0.74	0.0228
16	12- NETU/335/22	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	49.7-59.9	-	64	92	0.7	0.0216
17	12- NETU/335/23	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	60.2-76.7	90	62	88	0.68	0.014
18	12- NETU/335/24	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	60.2-76.7	-	65	87	0.72	0.0148
19	12- NETU/335/25	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	60.2-76.7	-	70	84	0.77	0.0078

45 En el caso de las pruebas N° 3 y 8 (usando un ácido fuerte diferente de CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, el derivado carboxílico deseado (14) no podía obtenerse debido a problemas del proceso (insuficiente formación de gases y/o sobrepresión del sistema). En las pruebas de todos los otros casos, el rendimiento fue bastante alto (hasta el 73%), por lo tanto mayor que el obtenido en el reactor de bobina.

50

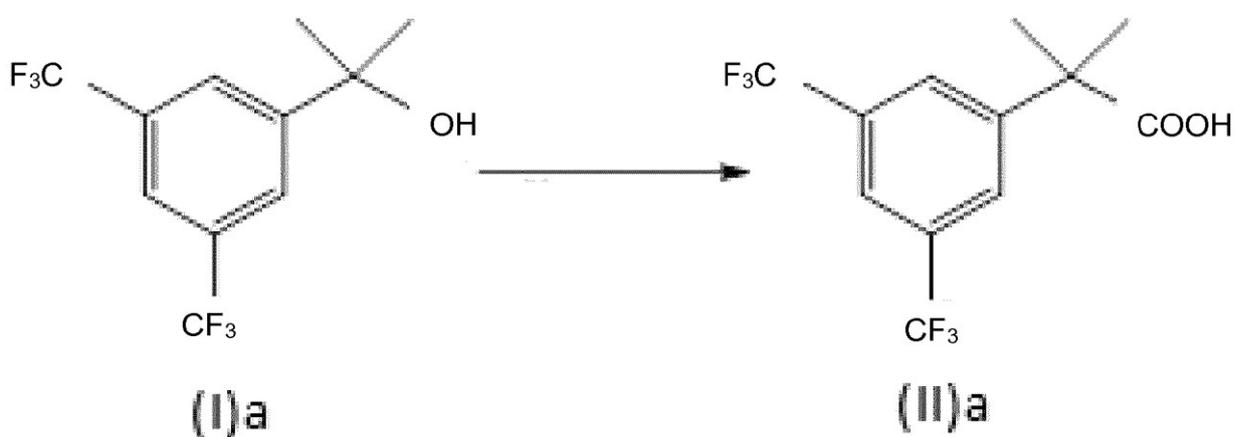
## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un proceso para obtener un ácido carboxílico de fórmula (II) a partir de un alcohol terciario de fórmula (I), en el que R1, R2 y R3 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, por reacción de dicho alcohol (I) con un combinación de ácido fórmico con un ácido fuerte,



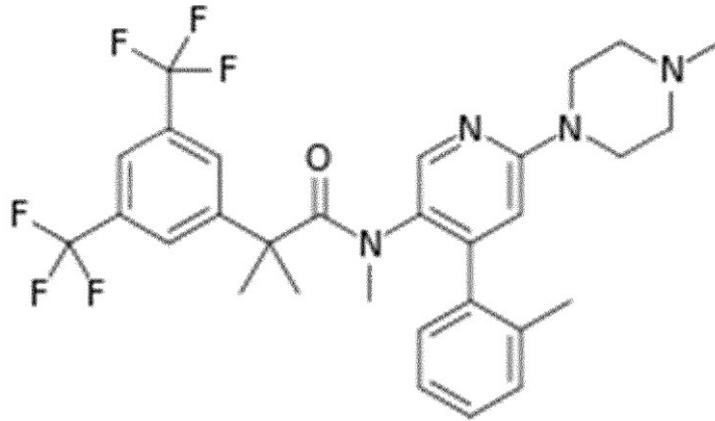
en donde:

- 20 a. dicho ácido fuerte es  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , presente en una cantidad de por lo menos 15 equivalentes molares por equivalente de compuesto (I);
- 25 b. la reacción se lleva a cabo en un reactor de microflujo a una temperatura de por lo menos  $50^\circ\text{C}$  y con un tiempo de residencia dentro del reactor de por lo menos 50 segundos.
- 30 **2.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha temperatura está comprendida entre  $50$  y  $80^\circ\text{C}$ .
- 35 **3.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que dicho tiempo de residencia está comprendido entre 50 y 250 segundos, preferiblemente entre 80 y 200 segundos.
- 40 **4.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, realizado con contrapresión de hasta 12 bar, preferiblemente de 5 a 12 bar.
- 45 **5.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de grupos alquilo C1-10 o arilo opcionalmente sustituidos, dichos sustituyentes opcionales siendo preferiblemente grupos  $\text{CF}_3$ .
- 50 **6.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que dicho alcohol (I) es un alcohol bencílico.
- 55 **7.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que dicho alcohol (I) y ácido (II) tienen respectivamente las estructuras (Ia) y (IIa):



- 60 **8.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que dicha reacción es parte de un procedimiento sintético para obtener un compuesto de fórmula (III) (netupitant) o un derivado del mismo.

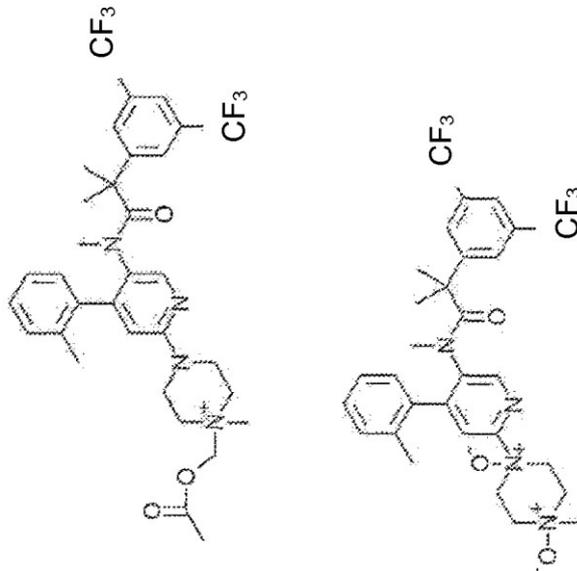
65



(III)

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho derivado netupitant se elige entre los siguientes:

25



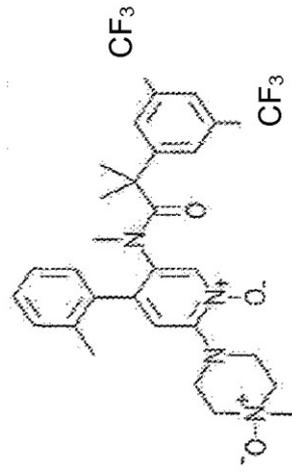
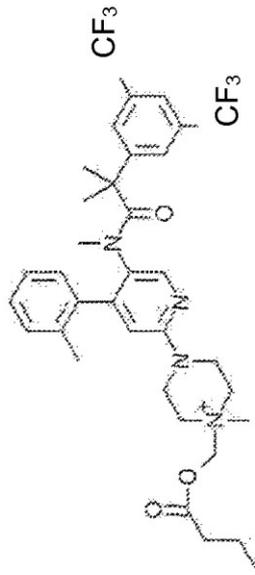
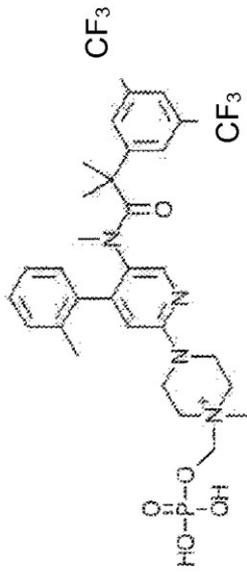


FIGURA 1

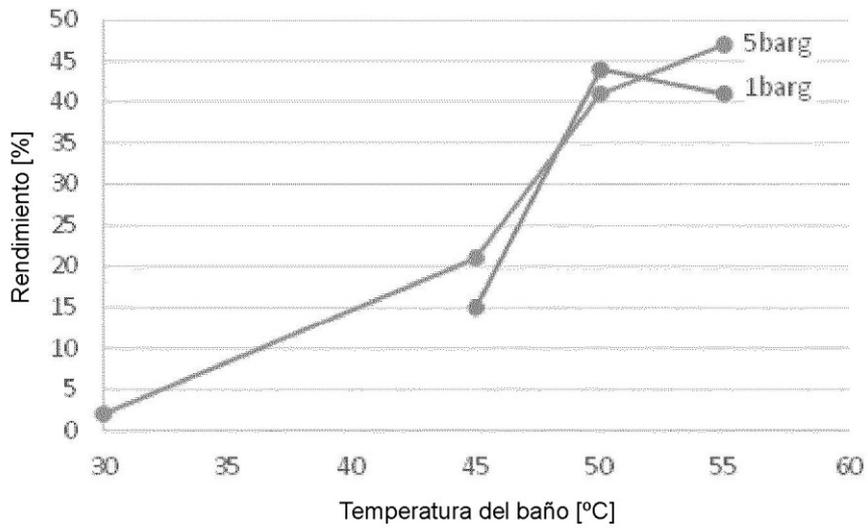


FIGURA 2

