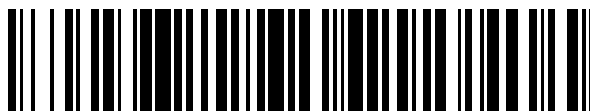


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 596**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 67/287 (2006.01)

C07C 51/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/EP2015/062892**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15727005 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3154928**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y derivados del mismo**

30 Prioridad:

10.06.2014 EP 14171751

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

28.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRETTA, ROBERTA;
VISCARDI, CARLO FELICE;
DELOGU, PIETRO;
NARDELLI, ALFONSO;
SGUASSERO, STEFANO y
DI GIORGIO, FERNANDA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 790 596 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

Procedimiento para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y derivados del mismo

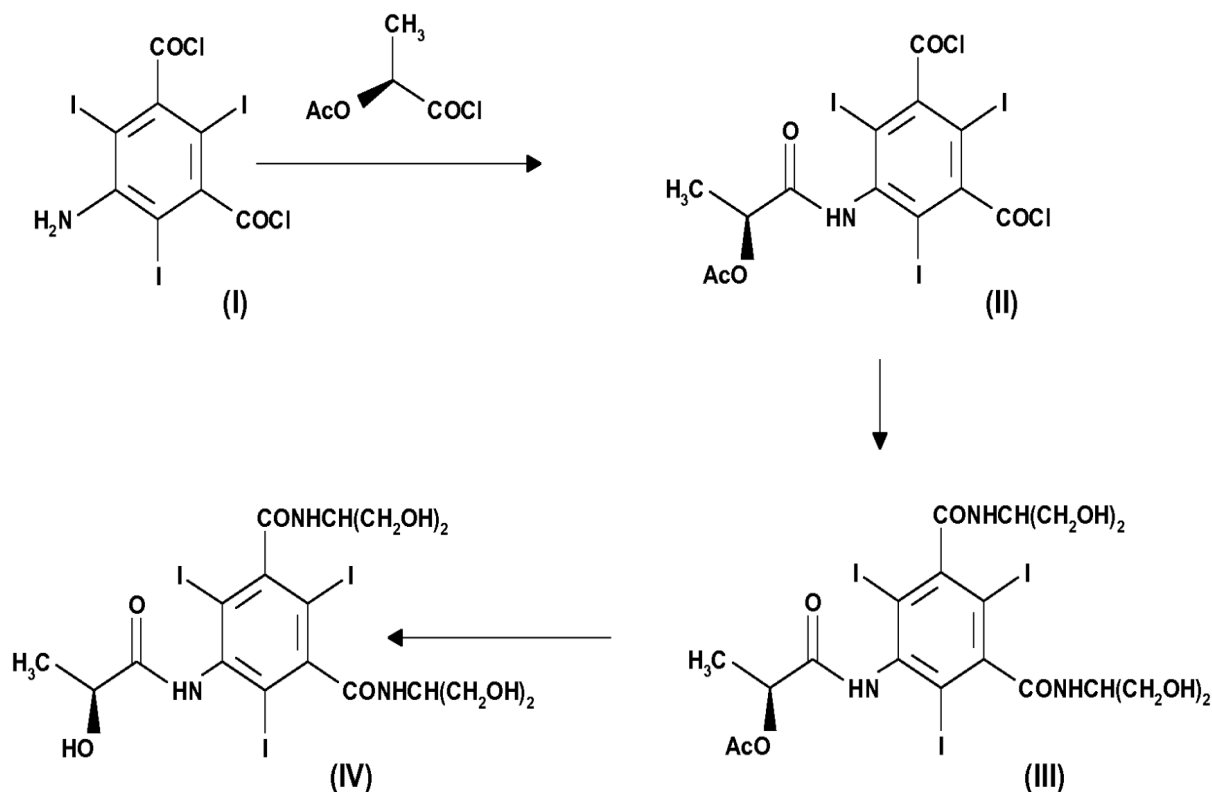
- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un reactivo clave en la síntesis de agentes de contraste para compuestos yodados para rayos X.

Antecedentes de la invención

- 10 El lopamidol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, No. 5073) (*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[[*(2S)*-2-hidroxi-1-oxopropil]-amino]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida, es un agente de contraste ampliamente utilizado para investigaciones diagnósticas por rayos X.

- 15 Su síntesis se conoce desde los años ochenta y se divulga, por ejemplo, en el documento GB1472050. Desde entonces se han desarrollado procesos alternativos para su preparación, por ejemplo partiendo de ácido 5-nitroisoftálico, que se reduce adecuadamente dando el derivado amino correspondiente, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, y después se yoda en el anillo de benceno para formar el derivado 2,4,6-triyodo correspondiente. Este, por ejemplo en presencia de cloruro de tionilo, se convierte después en el dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico correspondiente (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/037458, WO 20 96/037459, WO 96/016927 y WO 96/036590).

- 25 El proceso para la síntesis de lopamidol partiendo del dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) y sus variantes (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/037460, US 5,362,905, WO 97/047590, WO 98/24757, WO 98/028259 y WO 99/058494) puede representarse esquemáticamente de la forma siguiente:



- 30 (I) se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (II) en presencia de cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo. El compuesto intermedio de fórmula (II) así preparado se convierte después en acetil-lopamidol de fórmula (III) en presencia de 2-amino-1,3-propanodiol (serinol).

- Al final, la hidrólisis del compuesto de fórmula (III) y la purificación subsiguiente del producto obtenido permiten aislar lopamidol, compuesto de fórmula (IV) (Farmacopea Europea 6.0 Ed. 01/2008: 1115).

- 35 Aunque se hayan divulgado y utilizado diferentes variantes de proceso para la preparación de lopamidol, uno de los reactivos clave, común a todas las síntesis, sigue siendo el cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo, cuya pureza es

crucial para alcanzar los requerimientos de la farmacopea sobre el producto terminado final.

La preparación de este reactivo se divulga, por ejemplo, en el documento EP773925, en el que el reactivo de partida es lactato de sodio, en presencia de HCl y anhídrido acético, en ácido acético; el intermedio de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico así obtenido se clora después con cloruro de tionilo dando el cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo correspondiente. El lactato de sodio, disponible comercialmente pero bastante caro, tiene que transformarse *in situ*, al comienzo, en ácido láctico mediante la adición de ácido clorhídrico gaseoso, y después acetilarse. La adición de HCl conduce a la formación de cloruro de sodio que debe eliminarse por medios mecánicos, generalmente por filtración. Estas etapas se han resumido en el documento EP2230227 (discusión de la técnica anterior).

La técnica anterior también divulga unas pocas variantes de la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y su cloración. Por ejemplo, Zhang J. et al. *Fine and Specialty Chemicals*, 2011, 6:26-29, divulgan la preparación de cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo partiendo de ácido láctico, utilizando cloruro de acetilo como agente acetilante. Sus reducidos rendimientos no permiten un desarrollo a escala industrial.

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

El documento US 2.399.595 describe algunos enfoques para la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico haciendo reaccionar ácido láctico puro con diversas mezclas de ácido acético y/o anhídrido acético, típicamente en presencia de catalizadores ácidos (HCl o ácido sulfúrico) y/o disolventes orgánicos (benceno). En el único ejemplo en el que se utiliza una solución acuosa (80%) de ácido láctico, esta se hace reaccionar con ácido acético en presencia de benceno y ácido sulfúrico concentrado.

El documento US 2004/0110974 describe la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico partiendo de ácido láctico al 85% en ácido acético y con H₂SO₄ en modo continuo; el agua se elimina por medio del ácido acético, que también se utiliza como agente acetilante. Según este proceso, se utiliza un gran exceso de ácido acético para minimizar la dimerización.

Testa E. et al., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1962, 660: 135-143 describen en la página 139 una preparación a escala de laboratorio de ácido 2-acetiloxipropiónico mediante el calentamiento a reflujo durante 1 hora de ácido láctico y anhídrido acético.

Buisson D. et al., *Tetrahedron asymmetry*, 1999, 10 (15): 2997-3002 describen la acetilación del ácido láctico para dar ácido 2-acetiloxipropiónico seguida de una etapa de cloración para dar cloruro de acetiloxipropionilo en presencia de cloruro de tionilo.

El documento WO 2014/090650 divulga un proceso para preparar ácido (S)-2-acetiloxipropiónico que comprende destilar agua a partir de una solución acuosa de ácido (S)-láctico con una contracorriente de ácido acético alimentada en continuo al sistema, haciendo reaccionar ácido (S)-láctico en ácido acético con anhídrido acético y recuperando el ácido (S)-2-acetiloxipropiónico mediante destilación de ácido acético.

El solicitante ha descubierto ahora un nuevo procedimiento para preparar ácido (S)-2-acetiloxipropiónico en el que los únicos reactantes empleados son una solución acuosa de ácido (S)-láctico y anhídrido acético. El procedimiento de preparación comprende, en particular, introducir solo anhídrido acético y ácido (S)-láctico sustancialmente anhidro en el entorno de reacción de una instalación de preparación, formándose ácido acético *in situ* (esencialmente como un subproducto de la reacción de acetilación entre anhídrido acético y ácido (S)-láctico). Según la invención, el ácido acético formado *in situ* se emplea ventajosamente como una corriente de vapor para la destilación de agua por arrastre de vapor desde la solución de ácido (S)-láctico alimentada a la instalación de preparación, con el fin de proporcionar el ácido (S)-láctico esencialmente anhidro deseado al entorno de reacción.

Sumario de la invención

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico en una instalación de preparación que comprende una sección de destilación (A) y una sección de reacción (B), en la que la sección de destilación (A) comprende una parte superior y una parte inferior conectada a dicha sección de reacción (B), comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

- a. alimentar en continuo una solución acuosa de ácido (S)-láctico a la parte superior de la sección de destilación (A);
- b. alimentar anhídrido acético a la sección de reacción (B);
- c. hacer reaccionar ácido (S)-láctico con anhídrido acético en la sección de reacción (B), formando así ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y ácido acético;

d. evaporar una mezcla del ácido acético formado y del anhídrido acético sin reaccionar desde la sección de reacción (B);

5 e. alimentar la mezcla vaporizada de la etapa d a la sección de destilación (A) para destilar agua por arrastre de vapor de la solución acuosa de ácido (S)-láctico que fluye en contracorriente a través de dicha sección de destilación (A) hacia la sección de reacción (B), de forma que una mezcla de (S)-ácido láctico sustancialmente anhidro y ácido acético penetre en la sección de reacción (B) desde la parte inferior de la sección de destilación (A);

10

f. recuperar el ácido (S)-2-acetiloxipropiónico de la sección de reacción (B);

g. recoger una solución acuosa diluida de ácido acético en la parte superior de la sección de destilación (A).

15 Según una forma de realización preferida, la sección (B) de la instalación comprende dos subsecciones separadas (B') y (B''), en la que la subsección (B') se dedica esencialmente a realizar la reacción entre ácido (S)-láctico y anhídrido acético, mientras que la subsección (B'') se dedica esencialmente a evaporar ácido acético y anhídrido acético sin reaccionar y alimentarlos a la sección de destilación A.

20 El ácido (S)-2-acetiloxipropiónico así obtenido puede someterse después a cualquier reacción de cloración según la técnica, para obtener el cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo deseado.

Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 representa un dibujo esquemático de los principios generales del proceso y la instalación para realizar el procedimiento de la invención.

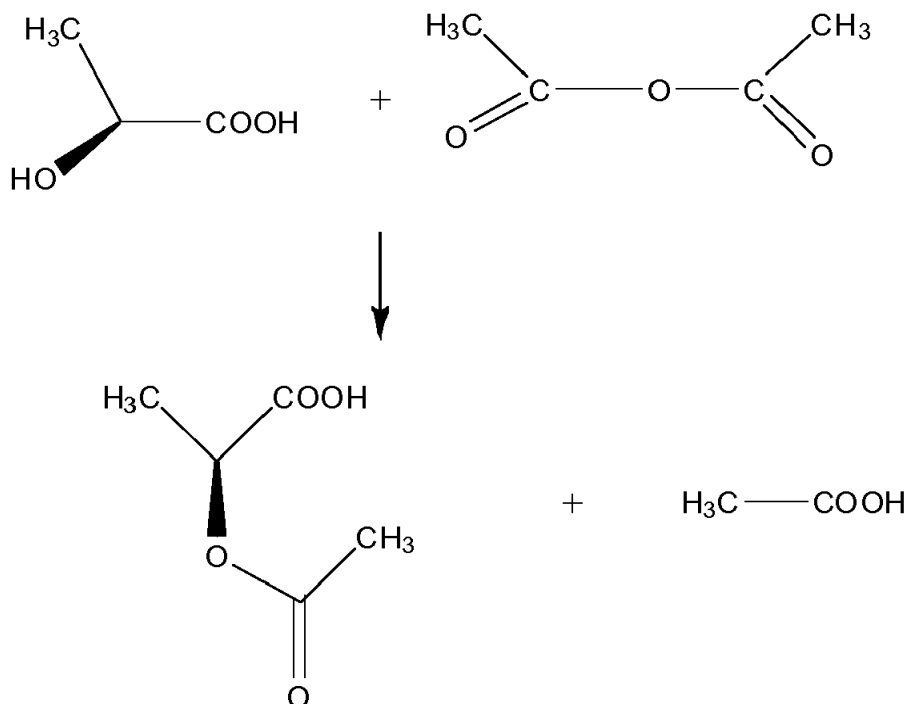
Las figuras 2 a 7 representan diversas formas de realización de una instalación para realizar el procedimiento de la invención.

30

Descripción detallada de la invención

El esquema de reacción siguiente ilustra la reacción entre ácido (S)-láctico y anhídrido acético para proporcionar ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y ácido acético como subproducto:

35



40

Aunque aparentemente es bastante simple sobre el papel y, en cierta medida, a escala de laboratorio, la síntesis de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico partiendo de ácido (S)-láctico se vuelve extremadamente compleja cuando se extrapola a una producción a gran escala, en particular cuando se utilizan soluciones acuosas de ácido (S)-láctico como material de partida.

De hecho, para producir cantidades elevadas de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico de alta calidad estándar, tanto la eliminación preliminar del agua como la reacción de acetilación son críticas. De hecho, debe evitarse la posible polimerización concurrente de ácido (S)-láctico, que reduce significativamente los rendimientos y genera subproductos que deben eliminarse para evitar una importante carga económica y ambiental.

En particular, el ácido (S)-láctico comercial está comúnmente disponible a escala industrial como una solución acuosa (disponible comercialmente generalmente en concentraciones del 30%, el 50% o el 88-90%). Como ha observado el solicitante, se debe eliminar el agua antes de añadir anhídrido acético al entorno de reacción, para evitar la reacción del anhídrido acético con el agua, lo que aumentaría significativamente la cantidad de anhídrido acético necesaria para completar la reacción. Sin embargo, esta eliminación no se puede realizar mediante una simple destilación de agua, dado que el ácido (S)-láctico se condensa dando su dímero en las condiciones aplicadas durante la destilación (es decir, altas temperaturas y concentraciones elevadas de ácido (S)-láctico), reduciéndose así el rendimiento y la pureza del producto final.

El procedimiento de preparación de la presente invención permite realizar la acetilación de ácido L-láctico con anhídrido acético aprovechando en particular el ácido acético generado en la reacción como producto secundario, para eliminar el agua y evitar la dimerización del ácido (S)-láctico y la hidrólisis del anhídrido acético, tal como se describe con todo detalle más adelante.

La figura 1 muestra un dibujo esquemático de una instalación de preparación para llevar a cabo el proceso según la invención, en la que la sección de destilación (A) y la sección de reacción (B), así como las subsecciones B' y B'', se identifican junto con los respectivos flujos principales de materiales.

La sección de destilación (A), que típicamente puede comprender una columna de destilación, se alimenta en continuo desde la parte superior con una solución acuosa de ácido (S)-láctico 101. El procedimiento de la presente invención permite utilizar soluciones comerciales de ácido (S)-láctico, es decir, aquellas disponibles a una concentración comprendida entre el 20 y el 90% (p/p), preferentemente inferior a aproximadamente el 60% (dado que a una concentración más elevada estas soluciones pueden contener cantidades indeseablemente elevadas de ácido (S)-láctico en forma dimérica). De forma más preferida, se utiliza una solución acuosa de ácido (S)-láctico a del 40% al 50% (p/p). La columna de destilación está equipada preferentemente con una cantidad adecuada de bandejas de destilación (por ejemplo, al menos cinco bandejas) o con materiales de empaquetamiento.

En función de la forma de realización específica, la sección de reacción (B) puede constituir una parte integral con la sección de destilación (A) (tal como se ilustra, por ejemplo, con más detalle en la figura 2) o, preferentemente, constituye un elemento independiente de la instalación de preparación.

El anhídrido acético 102 se alimenta a la sección de reacción (B), particularmente en la subsección (B') que se dedica esencialmente a realizar la reacción entre anhídrido acético y ácido (S)-láctico, fluyendo este último hacia la sección de reacción B junto con ácido acético procedente de la parte inferior de la sección (A) como una mezcla líquida (indicada mediante la flecha "a" en el esquema). La relación molar entre el anhídrido acético y el ácido (S)-láctico está comprendida preferentemente en el intervalo de 1,01 a 1,5, de forma más preferida de 1,05 a 1,25. La alimentación de anhídrido acético puede ser continua o discontinua, tal como se ilustra más detalladamente en las formas de realización específicas.

Las condiciones de reacción (en particular la temperatura y la concentración de ácido (S)-láctico) serán tales que se minimice la dimerización no deseada del ácido (S)-láctico. La temperatura de reacción es, por lo tanto, preferentemente de 50 °C a 100 °C, de forma más preferida de 60 °C a 80 °C. La concentración de ácido (S)-láctico en la mezcla líquida que fluye a la sección de reacción B desde la parte inferior de la sección (A) se mantiene preferentemente inferior al 60% (p/p), de forma más preferida entre el 15% y el 50% (p/p) y de forma incluso más preferida entre el 20% y el 40% (p/p).

La sección de reacción (B), y particularmente la subsección B', comprende medios adecuados para llevar a cabo la reacción, preferentemente un reactor de tanque agitado y/o un reactor de flujo de tapón, opcionalmente en combinación con una bomba de reactor.

La sección de reacción (B) puede comprender además un lecho fijo de un catalizador ácido sólido, con grupos de intercambio catiónico unidos a una fase sólida, es decir, una matriz, ya sea polimérica o reticular, que es inerte en las rigurosas condiciones de la reacción de acetilación. Los catalizadores ácidos preferidos son los ácidos de Bronsted o de Lewis en fase sólida. En particular, de entre el primer tipo, se prefieren las resinas catiónicas, de forma incluso más preferida resinas sulfónicas en forma ácida, tales como, por ejemplo, Amberlyst™ 15 Dry, que es la más preferida. Las zeolitas y las montmorillonitas pertenecen al segundo tipo de catalizadores ácidos heterogéneos, tales como, por ejemplo, Montmorillonit K10 y Nafion™, Montmorillonit NR 50. Se prefieren las resinas de tipo Amberlyst™ 15 Dry, ya que están disponibles comercialmente en forma anhidra. Se pueden utilizar otras resinas catiónicas fuertes con una matriz de tipo reticular, en su forma seca, con resultados comparables. Los gránulos de catalizador pueden estar soportados por una rejilla horizontal en un recipiente que se alimenta desde la

parte superior y se descarga desde la parte inferior.

La sección de reacción (B) está diseñada preferentemente para permitir una retención de líquido suficiente para completar la reacción de acetilación antes de que la mezcla alcance la subsección B". Esto se logra mediante un diseño adecuado de los componentes internos de la columna y/o añadiendo dispositivos de reacción en el exterior de la(s) columna(s) (tal como se ilustra, por ejemplo, en las figuras 4 y 5). La retención de líquido dentro de la columna se puede obtener aplicando alguna acción sobre los componentes internos bien conocida por cualquier experto en destilación y rectificación, tal como aumentando la altura de los rebosaderos de las bandejas y/o insertando bandejas de chimenea. Las bandejas de chimenea están equipadas preferentemente con rebosaderos paralelos diseñados para forzar el líquido a lo largo de un canal plegado. Alternativamente, la retención de líquido deseada se puede obtener mediante un diseño adecuado de la sección de reacción B utilizando tanques de reacción/evaporación dispuestos en paralelo, tal como se ilustra, por ejemplo, en las figuras 6 y 7.

La subsección (B"), conectada a la subsección (B') con la que opcionalmente puede constituir una parte integral, está dedicada esencialmente a la evaporación de ácido acético y anhídrido acético sin reaccionar por medio de cualquier medio de evaporación adecuado, por ejemplo, un calderín, opcionalmente en combinación con una columna de destilación. La salida de vapor de la subsección B" puede o bien conectarse a la subsección B' (de forma que los vapores pasen en primer lugar por el entorno de reacción y después vayan a la sección de destilación (A)) o bien, preferentemente, conectarse directamente a la sección de destilación A (flecha "b" en el esquema). Según una forma de realización de la invención, los vapores pueden alimentarse a la parte inferior de la sección A desde la subsección B' y la subsección B". Como apreciará el experto, las temperaturas en la etapa de evaporación pueden depender de muchos parámetros, incluido el diseño específico del dispositivo utilizado en la subsección B", la presión negativa aplicada al mismo y el progreso de la etapa de evaporación, tal como se indica con más detalle en los ejemplos.

Una mezcla vaporizada del ácido acético formado *in situ* y el exceso de anhídrido acético sin reaccionar, generada por el calor suministrado a la subsección de destilación (B"), junto con el calor de reacción producido en la subsección (B'), fluye desde la sección B a la sección (A). El ácido acético vaporizado progresivamente por arrastre de vapor el agua de la solución acuosa de ácido (S)-láctico que se alimenta en continuo en la parte superior de la sección de destilación (A), mientras que el contenido de anhídrido acético en los vapores que fluyen aguas arriba a través de la columna disminuye progresivamente. En particular, un número suficiente de etapas de contacto en equilibrio (o bandejas teóricas) minimiza el contacto directo entre el agua y el anhídrido acético (y, por lo tanto, su hidrólisis) en la sección de destilación A para limitar o evitar sustancialmente el mezclado de agua con anhídrido acético en la sección A, mientras evita sustancialmente que el agua penetre en la sección de reacción B. A la salida de la parte inferior de la sección de destilación fluye, por lo tanto, ácido (S)-láctico sustancialmente anhídrido (típicamente con un contenido de agua inferior al 1% p/p, preferentemente inferior al 0,5% p/p y de forma incluso más preferida inferior al 0,1% p/p) a la sección de reacción B, junto con ácido acético a reflujo y anhídrido acético. Tal como se ha mencionado anteriormente, la concentración de ácido (S)-láctico en la mezcla líquida que fluye desde la sección de destilación A a la sección de reacción B se controla preferentemente para minimizar la formación indeseada de subproductos (en particular ácido (S)-láctico dimérico). Después se recupera ácido (S)-2-acetiloxipropiónico (103) sustancialmente puro de la parte inferior de la sección B, particularmente la subsección B", mientras que el agua procedente de la solución acuosa de ácido (S)-láctico se recoge como una solución acuosa diluida de ácido acético (104) en la parte superior de la sección (A), por cualquier medio adecuado, por ejemplo por medio de un condensador. La cantidad de ácido acético recogido es aproximadamente equimolar con respecto a la cantidad de ácido (S)-láctico alimentado a la instalación, particularmente cuando el anhídrido acético se utiliza en cantidades equimolares o en un ligero exceso con respecto al ácido (S)-láctico. En formas de realización preferidas, la totalidad sustancial del ácido acético formado *in situ* se evapora mientras que la totalidad sustancial del exceso de anhídrido acético no se hidroliza y, por lo tanto, se somete a reflujo en la sección de reacción. La salida de vapor está conectada preferentemente a una bomba de vacío, para mantener la instalación de preparación a una presión negativa general, preferentemente en el intervalo de 5 a 200 mbar, preferentemente entre 10 y 100 mbar.

En la primera puesta en marcha del proceso, las retenciones de la instalación de preparación se llenan preferentemente con una pequeña cantidad de anhídrido acético o ácido acético, esencialmente para evitar que el agua alcance la sección de reacción (B) antes de alcanzar las condiciones de estado estacionario del proceso en continuo. Los reinicios posteriores de la instalación generalmente no requieren este llenado preliminar, siempre que las respectivas retenciones de la instalación no se vacíen.

El procedimiento según la presente invención permite obtener ácido (S)-2-acetiloxipropiónico con rendimientos generales relativamente altos (típicamente de al menos el 99%) y una pureza elevada (típicamente de aproximadamente el 93%, HPLC, estando representadas las impurezas principalmente por ácido acético residual y anhídrido acético y por los compuestos diméricos ya presentes en la solución acuosa de ácido L-(S)-láctico utilizada para el proceso).

Estos resultados se logran evitando pérdidas de rendimiento derivadas de la reacción entre anhídrido acético y agua y de la reacción de dimerización del ácido (S)-láctico, en ausencia de cualquier disolvente o material auxiliar.

Las figuras siguientes ilustrarán con más detalle algunas formas de realización específicas de la instalación para llevar a cabo el procedimiento de preparación de la invención.

5 La figura 2 muestra una forma de realización de una instalación de preparación adecuada para un proceso según la invención en la que la sección de destilación (A) y la sección de reacción (B) constituyen una parte integral. La instalación comprende en particular una columna de destilación 201 que se alimenta en la parte superior con la solución de ácido (S)-láctico 101 y en su sección central con anhídrido acético 102. La columna comprende preferentemente en su sección inferior 201b (sección de reacción) un material interno adecuado para facilitar/optimizar las condiciones de reacción y la evaporación de ácido acético y anhídrido acético sin reaccionar
10 (típicamente empaquetamiento estructurado de alta capacidad hidráulica fabricado de un material resistente a la corrosión adecuado, por ejemplo, grafito o aleaciones metálicas, tales como aleación de níquel-cromo-molibdeno-tungsteno). Por ejemplo, se puede utilizar MellapakPlus™ con Hastelloy® C-22® como empaquetamiento estructurado. También pueden estar previstos elementos de retención de líquido 201c (por ejemplo, bandejas de chimenea) en la sección central de la columna 201, mientras que la sección superior 201a (sección de destilación por arrastre de vapor) contiene medios para optimizar el contacto líquido/vapor y la destilación de agua por arrastre de vapor, tal como un empaquetamiento estructurado de alta eficacia de separación fabricado de un material resistente a la corrosión adecuado, por ejemplo grafito, acero inoxidable u otras aleaciones metálicas, tales como aleación de níquel-cromo-molibdeno-tungsteno; ventajosamente, puede utilizarse el mismo MellapakPlus™ con Hastelloy® C-22® como empaquetamiento estructurado).

20 La instalación ilustrada en la figura 2 comprende además un calderín 203 para calentar la mezcla en la parte inferior de la columna 201 y evaporar ácido acético y exceso de anhídrido acético desde el mismo. Se recupera ácido (S)-2-acetiloxipropiónico 103 de la parte inferior de la columna 201 mientras se evaporan ácido acético y agua desde la parte superior de la misma por medio de un sistema que comprende un condensador 205, un tambor de condensador 206 y una bomba de vacío 207, y finalmente se descartan como una solución acuosa de ácido acético 104. Opcionalmente está conectado un calderín adicional 204 a la columna, a fin de reducir el trabajo del calderín 203.

30 La figura 3 muestra una forma de realización alternativa de una instalación de preparación ilustrada en la figura 2 en la que la sección de destilación (A) y la sección de reacción (B) se proporcionan como elementos separados. La instalación comprende, en particular, una columna de destilación 304 (sección de destilación) para la destilación por arrastre de vapor de agua de la solución acuosa de ácido (S)-láctico 101, que se alimenta a la parte superior de la columna. El ácido (S)-láctico anhídrido de la parte inferior de la columna 304 se alimenta junto con anhídrido acético 102 en la parte superior de la columna 305 (sección de reacción). A su vez, los vapores de ácido acético y de anhídrido acético que salen de la parte superior de la columna. 305 se alimentan a la parte inferior de la columna 304. Los otros elementos y flujos de la instalación son tal como se ilustran en la figura 2.

40 La figura 4 muestra una forma de realización alternativa de una instalación de preparación en la que la sección de reacción B de la instalación está separada en dos subsecciones B' y B". La subsección B' comprende, en particular, un tanque de reactor 408 al que se alimenta la mezcla de ácido (S)-láctico 101 y ácido acético (desde la parte inferior de la columna de destilación 401) junto con anhídrido acético 102. El tanque de reactor puede ser, por ejemplo, un tanque de reactor agitado con camisa. La mezcla de reacción se alimenta a un reactor de lecho fijo 409 por medio de una bomba de reactor 411 después de pasar a través de un refrigerador 410 (que reduce la temperatura de la mezcla típicamente a aproximadamente 35 °C-55 °C). Las resinas adecuadas para el lecho fijo
45 son aquellas que se han ilustrado anteriormente.

La mezcla de reacción procedente del reactor 409 se alimenta después a la parte superior de la columna de destilación 402, en la que se evaporan ácido acético y el exceso de anhídrido acético. La mezcla evaporada se alimenta desde la parte superior de la columna 402 a la parte inferior de la columna de destilación 401 para la destilación por arrastre de vapor de agua de la solución acuosa de ácido (S)-láctico que fluye a contracorriente. La columna de destilación 401 está equipada con medios para optimizar el contacto líquido/vapor y la destilación de agua por arrastre de vapor, tales como un empaquetamiento estructurado de alta eficacia de separación tal como se ha mencionado anteriormente. Tal como se muestra en la figura 4, la instalación puede comprender también una tubería que conecta la parte superior del reactor 408 con la parte inferior de la columna 401. De esta forma, se puede evaporar ventajosamente una determinada cantidad de ácido acético y de anhídrido acético sin reaccionar directamente desde el tanque de reactor 408 (por ejemplo, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% p/p de la cantidad evaporada total) y alimentarla a la parte inferior de la columna de destilación 401.

60 Como anteriormente, de esta forma se recupera ácido (S)-2-acetiloxipropiónico 103 de la parte inferior de la columna 402 mientras que se evaporan ácido acético y agua desde la parte superior de la columna 401 y se descartan en forma de una solución acuosa de ácido acético 104.

65 En la presente descripción y en las figuras y los ejemplos siguientes, los números 301, 302 y 303 identifican las corrientes principales respectivas del proceso, es decir, la corriente líquida 301 de la mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético que fluye desde la sección de destilación a la subsección del reactor; la corriente líquida 302 de la mezcla de reacción que fluye desde la subsección del reactor a la subsección de evaporación; y la corriente de

vapor 303 que fluye desde la subsección de evaporación a la sección de destilación.

La figura 5 muestra una forma de realización alternativa de una instalación de preparación de la figura 4. A este respecto, la subsección de reacción B' comprende un tanque de reactor 408 tal como se ha descrito anteriormente, que está conectado (a través de la bomba del reactor 411) a un reactor de flujo de tapón 501 y después a la columna de evaporación 402. El resto de la instalación y de los flujos de materiales es tal como se describe en la figura 4.

La figura 6 muestra una forma de realización adicional en la que la subsección de reacción B' y la subsección de evaporación B" se representan en paralelo como tanques de reacción 601 y 602 respectivos, preferentemente tanques de reactor agitados con camisa. Según esta forma de realización, los dos tanques pueden utilizarse alternativamente y de forma intercambiable como subsección de reacción B' y subsección de evaporación B" para llevar a cabo cíclicamente un proceso según la invención, en combinación con la columna de destilación 401. Por motivos de claridad, en el dibujo de la figura 6, las flechas continuas indican las tuberías en las que tiene lugar el flujo másico principal del proceso, mientras que las flechas discontinuas indican las tuberías en las que no se produce flujo másico o este no es significativo.

En particular, según un primer ciclo del proceso, el primer tanque 601, que se alimenta en continuo con una mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético procedente de la columna 401 y con anhídrido acético 102 (flechas en negrita dirigidas al tanque 601) realiza la reacción de acetilación. Al mismo tiempo, el segundo tanque 602 (que contiene una mezcla de una reacción de acetilación previa sustancialmente terminada) está dedicado esencialmente a la evaporación de ácido acético y anhídrido acético sin reaccionar desde la mezcla. La mezcla evaporada se alimenta así desde la parte superior del tanque 602 (flecha continua) a la parte inferior de la columna de destilación 401, para destilar por arrastre de vapor el agua de la solución acuosa de ácido (S)-láctico 101 que se alimenta en continuo en la parte superior de la columna de destilación 401. En formas de realización preferidas, además del flujo principal de la mezcla vaporizada de ácido acético y anhídrido acético desde el tanque de evaporación 602, también se alimenta una determinada cantidad de la mezcla vaporizada procedente del tanque del reactor 601 (preferentemente del 15% al 40%, de forma más preferida del 20 al 30% del flujo de vapor total) a la parte inferior de la columna 401 (flecha discontinua desde el tanque 601).

Una vez que el ácido acético y el anhídrido acético se evaporan al nivel residual deseado desde el tanque 602, puede recuperarse ácido (S)-2-acetiloxipropiónico 103 desde la parte inferior del tanque. En este punto comienza un ciclo de proceso posterior: conmutando las válvulas que controlan las tuberías de carga, la mezcla de ácido (S)-láctico/ácido acético junto con anhídrido acético se puede alimentar al tanque 602, mientras el tanque 601 ahora se dedica esencialmente a la evaporación de ácido acético y anhídrido acético.

Como la funcionalidad de los dos tanques es totalmente intercambiable, el experto apreciará que, aunque es preferible conmutar entre las funciones de los dos tanques al finalizar la reacción de acetilación o cerca de la finalización de la misma, esta conmutación, no obstante, puede efectuarse en cualquier etapa de progreso adecuada de la reacción de acetilación.

Para controlar mejor las diferentes funciones de los tanques, es preferible emplear más de dos tanques, por ejemplo tres tanques paralelos tal como se ilustra en la forma de realización de la figura 7.

La instalación ilustrada en figura 7 es esencialmente la misma que la ilustrada en la figura 6, con la única diferencia de que contiene un tanque adicional 703.

Según un primer ciclo de esta forma de realización, el tanque 701 ("tanque de reacción") se dedica esencialmente a realizar la reacción de acetilación en modo discontinuo. Para este fin, el reactor 701 se ha alimentado previamente con la mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético procedente de la columna 401 y con anhídrido acético 102. El segundo tanque 702 ("tanque de evaporación") se dedica esencialmente a la evaporación de la mezcla de ácido acético y anhídrido acético desde una mezcla de reacción completa; la mezcla de vapores se alimenta en continuo a la parte inferior de la columna 401. El tercer tanque 703 ("tanque de recogida") se dedica entonces esencialmente a recoger la mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético que fluye en continuo desde la columna 401. Al final del ciclo de proceso (es decir, cuando la reacción de acetilación en el tanque 701 se ha completado sustancialmente o está cerca de completarse y la totalidad sustancial de ácido acético y anhídrido acético se ha evaporado del tanque 702), puede recuperarse ácido (S)-2-acetiloxipropiónico 103 de la parte inferior del tanque de evaporación 702. Las válvulas que controlan las tuberías de carga, por lo tanto, se conmutan para modificar las funciones respectivas de los tres tanques para comenzar un ciclo de proceso posterior: el tanque 701 se convierte esencialmente en un "tanque de evaporación" para alimentar la columna 401 con la mezcla vaporizada de ácido acético y anhídrido acético; el tanque 702 se convierte en un "tanque de recogida" para recoger la mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético procedente de la columna 401; finalmente, el tanque 703 (que ya contiene la mezcla de ácido (S)-láctico y ácido acético previamente recogida de la columna 401) se alimenta con anhídrido acético 102 y se convierte en un "tanque de reacción".

Como apreciará el experto, la forma de realización anterior se puede realizar con más de tres tanques de reactor en

paralelo, para aumentar aún más la flexibilidad del proceso de fabricación.

El ácido (S)-2-acetiloxipropiónico obtenido según el presente procedimiento de preparación se puede clorar posteriormente según procedimientos de preparación conocidos (tal como se describe por ejemplo en el documento EP0773925), por ejemplo con cloruro de tionilo para dar el correspondiente cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo, que después se purifica, por ejemplo por destilación.

La reacción de cloración se lleva a cabo preferentemente en un reactor que comprende una serie de al menos 2 reactores CSTR (reactor de tanque agitado continuo), en el que cada elemento está equipado con su propia unidad de condensación y su propia salida de gas independiente que permite el reflujo del cloruro de tionilo condensado en cada unidad, asegurando así una concentración adecuada de cloruro de tionilo en cada sección de la planta.

La conversión del ácido (S)-2-acetiloxipropiónico en cloruro es superior al 80%, preferentemente superior al 90%, de forma incluso más preferida superior al 95%, y esto se logra con un tiempo de residencia de aproximadamente 3 horas. Esto se logra mediante el uso de reactores de cloración en una serie de 2 e incluso de forma más preferida de al menos 3, 4, 5 o 6 CSTR, cada uno equipado con su propia unidad de condensación y su propia salida de gas independiente y con reciclaje de SOCl_2 al reactor de cloración de partida.

La reacción de cloración c) también produce ácido clorhídrico y anhídrido sulfuroso (HCl y SO_2) como subproductos que salen del reactor en forma de gas. También el cloruro de tionilo produce vapores, recuperados, tal como se ha divulgado anteriormente, por una o más unidades de condensación. En realidad, mientras que el ácido clorhídrico y el anhídrido sulfuroso deben eliminarse, el cloruro de tionilo se recupera, se condensa de nuevo y se recicla al elemento de partida.

En una forma de realización preferida, los gases ácidos procedentes del reactor de cloración y de la columna de destilación siguiente se tratan antes de su emisión para reducir las cantidades de ácido clorhídrico, anhídrido sulfuroso, cloruro de acetilo y posibles trazas de cloruro de tionilo.

La reacción de cloración del ácido (S)-2-acetiloxipropiónico en continuo, en particular por medio de la cascada CSTR, es particularmente ventajosa en comparación con el proceso discontinuo por al menos dos razones: la producción de gases ácidos tiene lugar a un caudal constante, lo que permite que el sistema de reducción de cantidades funcione en condiciones estacionarias con una clara ventaja para la seguridad del proceso; además, el cloruro de tionilo, que también es extremadamente peligroso, se recupera y se recicla sin dispersiones ni pérdidas significativas.

El cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo se aísla después a partir de la mezcla obtenida al final de la reacción de cloración, preferentemente por destilación, que se realiza en dos etapas. En consecuencia, se eliminan en primer lugar las impurezas de bajo punto de ebullición, después las de alto punto de ebullición, tales como el ácido 2-acetiloxipropiónico residual y los oligómeros del cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo.

El cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo se obtiene así como un producto sustancialmente puro después de la segunda destilación, con cantidades mínimas de impurezas (cloruro de tionilo: $\leq 1,0\%$; cloruro de acetilo: $\leq 0,2\%$; cloruro de lactilo/otros: $\leq 2,0\%$) y por lo tanto es 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 continuo, llevado a cabo en una planta industrial (producción > 80 kg/h, preferentemente > 100 kg/h, hasta 500 kg/h) tiene típicamente un rendimiento general superior al 90% y, por lo tanto, es adecuado para una producción a gran escala de cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo, con el mismo grado de pureza del producto final que se ha logrado con procedimientos industriales anteriores, y adecuado para la producción de lopamidol en conformidad a la Farmacopea Europea actualmente en vigor.

Los ejemplos siguientes ilustrarán algunas formas de realización específicas de las invenciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Simulación de un proceso realizado en una instalación según la figura 4

El proceso según la invención, en la forma de realización mostrada en la figura 4, se simuló utilizando ASPEN PLUS®. Los datos de equilibrio vapor-líquido se calcularon utilizando las ecuaciones UNIFAC HOC, que demostraron ser precisas en la reproducción de conjuntos de datos experimentales de equilibrio vapor-líquido.

Las reacciones se calcularon sobre la base de las constantes de velocidad medidas experimentalmente.

La instalación simulada se alimentó con aproximadamente 230 kg/h de una solución acuosa comercial de ácido (S)-

ES 2 790 596 T3

láctico que contenía aproximadamente 102 kg/h de ácido (S)-láctico (44% p/p), junto con 6,1 kg/h de su dímero. Esta escala es adecuada para una producción a escala industrial de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico.

5 La instalación simulada se alimentó con aproximadamente 163 kg/h de anhídrido acético, que corresponden a aproximadamente 1,13 mol/mol de ácido (S)-láctico (aproximadamente 1,10 mol/mol cuando se hace referencia a la suma de ácido (S)-láctico y su dímero).

10 El volumen del reactor agitado 408 se estableció en 1000 l; el volumen del lecho catalítico 409 se estableció en 50 l. La velocidad de reacción en el lecho catalítico se calculó utilizando la velocidad constante tal como se determinó experimentalmente a escala de laboratorio en un lecho de Rohm & Haas Amberlyst 15®.

15 La presión de la parte superior de la columna 401 se estableció en 35 mbar, mientras que la presión de la parte inferior de la columna 402 se estableció en 50 mbar: a la columna 401 se le asignaron ocho placas teóricas, mientras que a la columna 402 se le asignó una placa teórica. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C en el refrigerador 410 antes de alimentarla al lecho catalítico 409.

La tabla 1 siguiente indica los flujos molares y másicos calculados para las corrientes principales en la planta.

20 En particular, 103 es la corriente de producto: la comparación entre esta corriente y la corriente 101 muestra que la conversión de ácido (S)-láctico a ácido (S)-2-acetiloxipropiónico está prácticamente completa. Las potencias calculadas para el calderín 403 y el reactor 408 son 41 y 39 kW respectivamente.

25 La tabla 1 también muestra las temperaturas calculadas para las corrientes principales. Las condiciones de presión y temperatura son fácilmente realizables a escala industrial, así como el tamaño del equipo.

Tabla 1.

Número de corriente (véase la figura 5)		101	301	104	102	302	103	303
Fase:		Líquido	Líquido	Líquido	Líquido	Líquido	Líquido	Vapor
Flujo molar de componente								
Ácido láctico	kmol/h	1,13	1,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ácido acético	kmol/h	0,00	1,18	1,28	0,00	2,31	0,06	2,24
Anhídrido acético	kmol/h	0,00	1,59	0,00	1,28	1,73	0,07	1,67
H ₂ O	kmol/h	6,75	0,00	6,70	0,00	0,00	0,00	0,00
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	kmol/h	0,00	0,00	0,00	0,00	1,13	1,13	0,00
Ácido (S)-2-lactoiloxipropiónico (dímero)	kmol/h	0,04				0,02	0,00	
Dímero acetilado	kmol/h	0,00				0,02	0,03	
Flujo másico de componente								
Ácido láctico	kg/h	101,8	101,8	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
Ácido acético	kg/h	0,0	70,6	76,6	0,0	138,4	3,6	134,8
Anhídrido acético	kg/h	0,0	162,8	7,3	130,7	176,2	6,7	170,2
H ₂ O	kg/h	121,6	0,0	120,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	kg/h	0,0	0,1	0,0	0,0	149,2	149,1	0,1
Ácido (S)-2-lactoiloxipropiónico (dímero)	kg/h	6,1				2,7	0,5	
Dímero acetilado	kg/h	0,0				4,2	7,0	
Flujo molar								
	kmol/h	7,92	3,90	7,98	1,28	5,20	1,29	3,91
Flujo másico								
	kg/h	229,5	335,3	204,6	130,7	470,8	167,1	305,0
Temperatura								
	° C	25	62	20	25	70	114	42

Ejemplo 2

30

Simulación de un proceso realizado en una instalación según la figura 5

La aplicación del proceso que se lleva a cabo según la invención, en la forma de realización mostrada en la figura 5, se simuló utilizando ASPEN PLUS® con las mismas relaciones de equilibrio de vapor-líquido del ejemplo 1. El dispositivo se alimentó con las mismas corrientes del ejemplo 1.

El volumen del reactor agitado 408 se mantuvo a 1000 l; el volumen del reactor 10 se estableció en 300 l.

La presión de la parte superior de la columna 401 se estableció en 50 mbar, mientras que la presión de la parte inferior de la columna 402 se estableció en 70 mbar: a la columna 401 se le asignaron diez placas teóricas, mientras que a la columna 402 se le asignaron dos placas teóricas.

La composición de las corrientes y las potencias del calderín y del reactor no cambian significativamente en comparación con el ejemplo 1: la temperatura de la parte inferior de la columna 402 se mantuvo a 130 °C en este caso, obteniendo una mayor concentración de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico (93%).

Ejemplo 3

Preparación a escala piloto de ácido (S)-2-acetiloxipropiónico

Se alimentó una solución comercial al 50% de ácido (S)-láctico en agua, que contenía el 46,5% de monómero de ácido (S)-láctico y 3,2% (p/p) de dímero, a la décima bandeja, comenzando la cuenta desde la cabeza, de una columna de destilación Oldershaw que tenía un diámetro de 5 cm, equipada con 30 bandejas perforadas. Se alimentó una corriente de anhídrido acético al calderín de termosifón, que tiene una retención de líquido de 1,5 l. Los caudales de las dos alimentaciones fueron, respectivamente, de 544 y 750 g/h. La presión y la temperatura de la cabeza de la columna fueron respectivamente de 32 mbar y 37 °C. El destilado se condensó y se recogió (es decir, no se sometió a reflujo ningún destilado a la parte superior de la columna).

El caudal del destilado fue de aproximadamente 600 g/h. El producto de cabeza contenía solo agua y ácido acético.

La mezcla obtenida del calderín con un caudal de aproximadamente 690 g/h contenía el 42,7% de ácido acético y el 57,3% restante contenía los porcentajes de producto (p/p) siguientes:

Ácido (S)-láctico	14,77%
Dímero de ácido (S)-láctico + anhídrido acético residual	7,78%
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	71,69%
Dímero de ácido (S)-láctico acetilado	5,75%

Este producto se enfrió a 45 °C y se alimentó a una columna de vidrio que tenía un diámetro de 4 cm, equipada con una camisa termostática y un disco de vidrio poroso en la parte inferior, que contenía 30 g de Amberlyst® 15, una resina sulfónica en su forma ácida con 4,7 meq/g de grupos sulfónicos. La temperatura de salida del reactor era de 75 °C y se obtuvo una solución que contenía el 43,5% de ácido acético y el 56,5% restante contenía:

Ácido (S)-láctico	0,17%
Anhídrido acético residual	4,13%
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	88,77%
Dímero de ácido (S)-láctico acetilado	6,92%

La solución obtenida se alimentó a una columna de destilación Oldershaw que tenía un diámetro de 3 cm, equipada con 5 placas perforadas equipada con un reactor con camisa de vidrio de 600 ml agitado como calderín; la alimentación se realizaba en la primera placa (comenzando la cuenta desde la cabeza), con una velocidad de 600 g/h. La temperatura del calderín era de aproximadamente 130 °C y la presión de 59 mbar.

El producto de cabeza estaba constituido por anhídrido acético y ácido acético; el caudal del destilado fue de 318 g/h.

El producto, obtenido del calderín con un caudal de 390 g/h, tenía la composición (% p/p) siguiente:

Ácido acético	1,50
Ácido (S)-láctico	0,0
Anhídrido acético residual	0,5
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	90,91

Dímero de ácido (S)-láctico acetilado

7,09

El rendimiento global del ciclo fue del 96%.

Ejemplo 4

5

Simulación de un proceso realizado en una instalación según la figura 7

10

La aplicación del proceso que se lleva a cabo según la invención, en la forma de realización mostrada en la figura 7, se simuló numéricamente con las mismas relaciones de equilibrio de vapor-líquido del ejemplo 1. El dispositivo se alimentó con las mismas corrientes del ejemplo 1.

En este ejemplo, tres tanques agitados con camisa realizan un ciclo que comprende:

15

- una etapa en la que el tanque se carga con la solución de ácido (S)-láctico y ácido acético procedente de la parte inferior de la columna 401;

- una etapa de reacción, en la que el anhídrido acético se carga en el tanque y se hace reaccionar con ácido (S)-láctico

20

- una etapa de destilación, en la que el ácido acético y el exceso de anhídrido acético se destilan desde el tanque, y la corriente de vapor resultante se alimenta a la parte inferior de la columna 401.

En un momento dado, cada uno de los reactores realiza una etapa diferente.

25

La columna 401 se alimenta en continuo desde su parte superior con una solución de ácido (S)-láctico, que contiene el 40% de ácido (S)-láctico y el 3% de dímero en peso (solución comercial típica), y desde la parte inferior con el vapor de ácido acético + anhídrido acético producido secuencialmente por 1 de los 3 tanques agitados con camisa anteriores; la columna descarga continuamente el líquido de la parte inferior a uno de los 3 tanques agitados con camisa anteriores.

30

El volumen de los tanques con camisa agitada 701, 702 y 703 se mantuvo a 3000 l.

35

La presión superior de la columna 401 se estableció en 50 mbar: a la columna 401 se le asignaron 10 placas teóricas.

40

La puesta en marcha se realiza cargando 1400 - 2000 l de ácido acético en el tanque 702 agitado con camisa: el tanque 702 se calienta por medio de vapor y el vapor se dirige a la columna 401. Cuando la temperatura en la parte superior de la columna 401 aumenta, lo que indica que los vapores de ácido acético han llenado el equipo, la alimentación de solución de ácido (S)-láctico se inicia y se aumenta gradualmente a 183,4 kg/h, y el vapor a la camisa del tanque 702 se ajusta para controlar el caudal del destilado (corriente N° 104) a 275 kg/h.

45

El líquido de la parte inferior de la columna, compuesto por ácido (S)-láctico y ácido acético se recoge en un tanque agitado con camisa 701 (tiempo 0). Después de 5 horas, la cantidad de solución recogida en el tanque 701 alcanza 1400 kg: en este punto, la corriente de líquido desde la parte inferior de la columna 401 se conmuta al tanque 703; simultáneamente, se añaden 497 kg de anhídrido acético en el tanque 701, comenzando así la reacción de acetilación. Después de 3 h (8 h desde el tiempo 0), la reacción se completa y el tanque agitado con camisa 701 se calienta con vapor para comenzar la destilación: el vapor generado por destilación, que consiste en ácido acético y anhídrido acético, se dirige a la columna 401 y se controla tal como se ha descrito anteriormente para el tanque 702.

50

Tan pronto como se inicia la destilación desde el tanque (8), se cierra el vapor a la camisa del tanque 702 y el tanque está listo para recibir el líquido de la parte inferior de la columna. A 10 h a partir del tiempo 0, la corriente de líquido desde la parte inferior de la columna 401 se conmuta del tanque 703 al tanque 702; simultáneamente, se añaden 497 kg de anhídrido acético en el tanque 703, comenzando así la reacción de acetilación en el tanque 703. A 13 h a partir del tiempo 0, la reacción de acetilación en el tanque 703 se completa y el tanque agitado con camisa 703 se calienta con vapor para comenzar la destilación. Al mismo tiempo, la cantidad residual de ácido acético y anhídrido acético presente en el reactor 701 es demasiado baja como para proporcionar un caudal de vapor suficiente y la temperatura ha alcanzado 114 °C: la destilación se detiene desconectando el flujo de vapor a la camisa y la solución contenida en el reactor, que consiste esencialmente en ácido (S)-2-acetiloxipropiónico, se enfría a 50 °C y después se recoge en el tanque de producto, mientras el tanque agitado con camisa 701 está listo para reiniciar el ciclo desde el principio. Se puede iniciar un nuevo ciclo idéntico 15 h después del tiempo 0.

60

El rendimiento general es del 98% (referido al ácido S-láctico). La composición de la cantidad de las corrientes (con referencia al segundo o siguiente ciclo de producción) por lote se indica en la tabla siguiente: la productividad se puede calcular teniendo en cuenta que, según la disposición descrita, el dispositivo produce un lote cada 5 horas.

Los detalles del proceso se presentan en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Número de corriente (véase la figura 7)		101	102	301	303	104	103
Fase:		Líquido	Líquido	Líquido	Vapor	Líquido	Líquido
Cantidades molares de componente							
Ácido acético	kmol	0,00	0,00	18,45	22,65	4,20	0,34
Anhídrido acético	kmol	0,00	4,87	7,17	7,17	0,00	0,32
Ácido (S)-láctico	kmol	4,49	0,00	4,49	0,00	0,00	0,09
Ácido (S)-2-lactoiloxipropiónico (dímero)	kmol	0,15	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00
Dímero acetilado	kmol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	kmol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,40
H ₂ O	kmol	27,11	0,00	0,00	0,00	27,11	0,00
Cantidades másicas							
Ácido acético	kg	0,0	0,0	1107,9	1360,2	252,2	20,7
Anhídrido acético	kg	0,0	497,1	732,4	732,4	0,0	33,1
Ácido (S)-láctico	kg	404,6	0,0	404,6	0,0	0,0	8,1
Ácido (S)-2-lactoiloxipropiónico (dímero)	kg	23,8	0,0	23,8	0,0	0,0	0,5
Dímero acetilado	kg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	29,4
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	kg	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	581,4
H ₂ O	kg	488,6	0,0	0,0	0,0	488,6	0,0
Cantidades molares							
Cantidad molar	kmol	31,75	4,87	30,26	29,83	31,31	5,31
Cantidad másica	kg	917,0	497,1	2268,8	2092,6	740,8	673,2
Temperatura							
	° C	25	25	62	62 - 114	20	50

5

Ejemplo 5

Ejemplo comparativo (documento US 2.399.595)

10 La acetilación se realizó según el procedimiento descrito en el documento US 2.399.595, utilizando una solución al 88% de ácido (S)-láctico acuoso, que es la concentración más alta disponible comercialmente.

Se añadió ácido sulfúrico (0,4 ml) a 150 g de ácido (S)-láctico acuoso al 88% manteniendo la mezcla con agitación y la temperatura por debajo de 25 °C; después se añadió lentamente anhídrido acético (250 g).

15

La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a reflujo durante 1 h.

Al final se añadió 1 g de acetato de sodio y la mezcla se filtró.

20 El exceso de anhídrido acético y el ácido acético, formado como subproducto de reacción, se eliminaron por destilación (85 °C, 20 mbar) y el producto obtenido tenía la composición siguiente:

Componente	% (mol/mol)
Ácido (S)-2-acetiloxipropiónico	55,1
Dímero de ácido (S)-láctico acetilado	32,7
Trímero de ácido (S)-láctico acetilado	9,7
Otras impurezas	2,5

La comparación entre los resultados del presente ejemplo y el ejemplo 3 muestra que la acetilación directa del ácido

(S)-láctico requiere un gran exceso de anhídrido acético (1,64 equivalentes en lugar de 1,25) y proporciona un producto altamente contaminado con impurezas oligoméricas, a menos que se realice según a la presente invención.

5 Ejemplo 6

Cloración del ácido (S)-2-acetiloxipropiónico

10 Se alimentó ácido (S)-2-acetiloxipropiónico, obtenido tal como se describe en el ejemplo 3, junto con cloruro de tionilo a una serie de 3 reactores continuos de aproximadamente el mismo volumen, cada uno equipado con su propia unidad de condensación de reflujo. El condensado de cada unidad de condensación se sometió a reflujo completamente al reactor agitado correspondiente. El volumen total de los 3 reactores fue de 4000 ml.

15 El caudal de alimentación de la solución al primer reactor fue de aproximadamente 800 g/h. En el primer reactor también se alimentó cloruro de tionilo a un caudal de aproximadamente 900 g/h. La relación molar de alimentación entre cloruro de tionilo y ácido acetiloxipropiónico fue de 1,37 moles/mol.

20 Una vez alcanzado el estado estacionario, la temperatura del primer reactor fue de aproximadamente 60 °C, la del segundo de 66 °C y la del tercero de 74 °C.

25 El producto de cloración bruto obtenido se dirigió a aproximadamente 0,35 kg/h a la decimotercera bandeja de una primera columna Oldershaw de destilación continua que tiene un diámetro de 30 mm, que contiene 25 bandejas perforadas, que trabaja a una presión de cabeza de 25 Torr, operada con una tasa de reflujo de aproximadamente 3:1, en la que los productos ligeros de cabeza, cloruro de acetilo y cloruro de tionilo, se eliminaron obteniendo del calderín un cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo desprovisto de productos volátiles. La temperatura de la cabeza era de aproximadamente 35 °C, mientras que la temperatura de la parte inferior era de aproximadamente 88 °C. El producto del calderín se alimentó a la vigésima bandeja partiendo desde la cabeza de una segunda columna de destilación continua que tiene un diámetro de 30 mm, que contiene 25 placas perforadas, separando en la cabeza un producto con un ensayo del 99,7% (cromatografía de gases). La relación de reflujo se ajustó a 2:1, la presión de la cabeza se mantuvo a 11 Torr, mientras que la temperatura de la parte inferior era de aproximadamente 90 °C.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar ácido (S)-2-acetiloxipropiónico en una instalación de preparación que comprende una sección de destilación (A) y una sección de reacción (B), en la que la sección de destilación (A) comprende una parte superior y una parte inferior conectada a dicha sección de reacción (B), comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:
- 10 a. alimentar en continuo una solución acuosa de ácido (S)-láctico a la parte superior de la sección de destilación (A);
- b. alimentar anhídrido acético a la sección de reacción (B);
- 15 c. hacer reaccionar ácido (S)-láctico con anhídrido acético en la sección de reacción (B), formando así ácido (S)-2-acetiloxipropiónico y ácido acético;
- d. evaporar una mezcla del ácido acético formado y del anhídrido acético sin reaccionar desde la sección de reacción (B);
- 20 e. alimentar la mezcla vaporizada de la etapa d a la sección de destilación (A) para destilar agua por arrastre de vapor de la solución acuosa de ácido (S)-láctico que fluye en contracorriente a través de dicha sección de destilación (A) hacia la sección de reacción (B), de forma que una mezcla de (S)-ácido láctico sustancialmente anhidro y ácido acético penetre en la sección de reacción (B) desde la parte inferior de la sección de destilación (A);
- 25 f. recuperar el ácido (S)-2-acetiloxipropiónico de la sección de reacción (B);
- g. recoger una solución acuosa diluida de ácido acético en la parte superior de la sección de destilación (A).
- 30 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sección (B) de la instalación comprende dos subsecciones separadas (B') y (B''), dedicándose esencialmente la subsección (B') a realizar la reacción entre ácido (S)-láctico y anhídrido acético, y dedicándose esencialmente la subsección (B'') a la evaporación y la alimentación de ácido acético y anhídrido acético sin reaccionar a la sección de destilación A.
- 35 3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la instalación se encuentra a presión negativa.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la presión es de 5 mbar y 200 mbar.
- 40 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solución acuosa de ácido (S)-láctico tiene una concentración del 20% al 90% (p/p) de ácido láctico.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la solución acuosa de ácido (S)-láctico tiene una concentración inferior al 60% (p/p) de ácido láctico.
- 45 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar entre anhídrido acético y ácido láctico en la etapa c es de 1,01 a 1,5.
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla vaporizada de la etapa d se alimenta en continuo a la sección de destilación (A).
- 50 9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección de reacción B comprende al menos dos tanques de reactor agitados con camisa.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección de reacción B comprende al menos tres tanques de reactor agitados con camisa.
- 55 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido (S)-láctico se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de un catalizador ácido sólido.
- 60 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además la etapa de hacer reaccionar ácido (S)-2-acetiloxipropiónico con cloruro de tionilo para dar cloruro de (S)-2-acetiloxipropionilo.

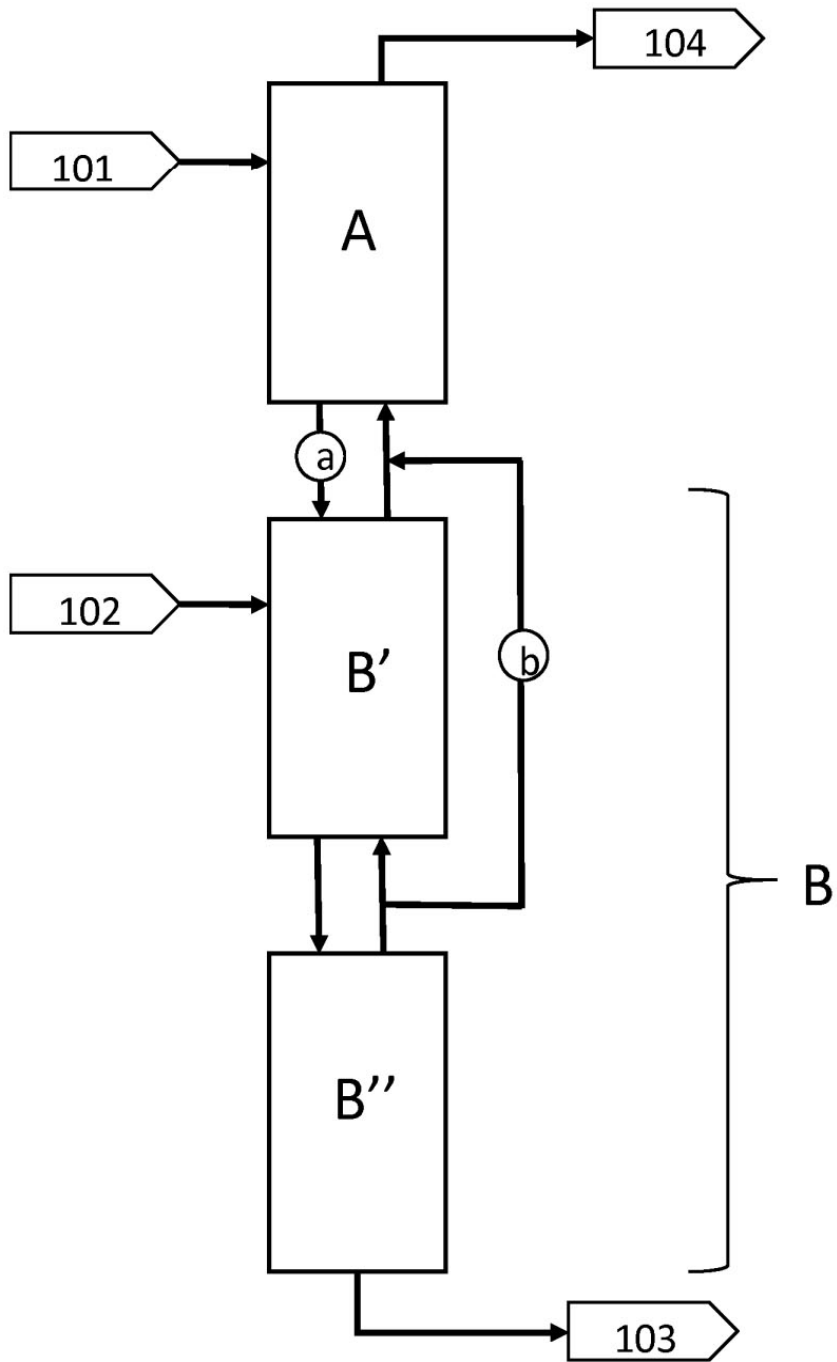


Figura 1

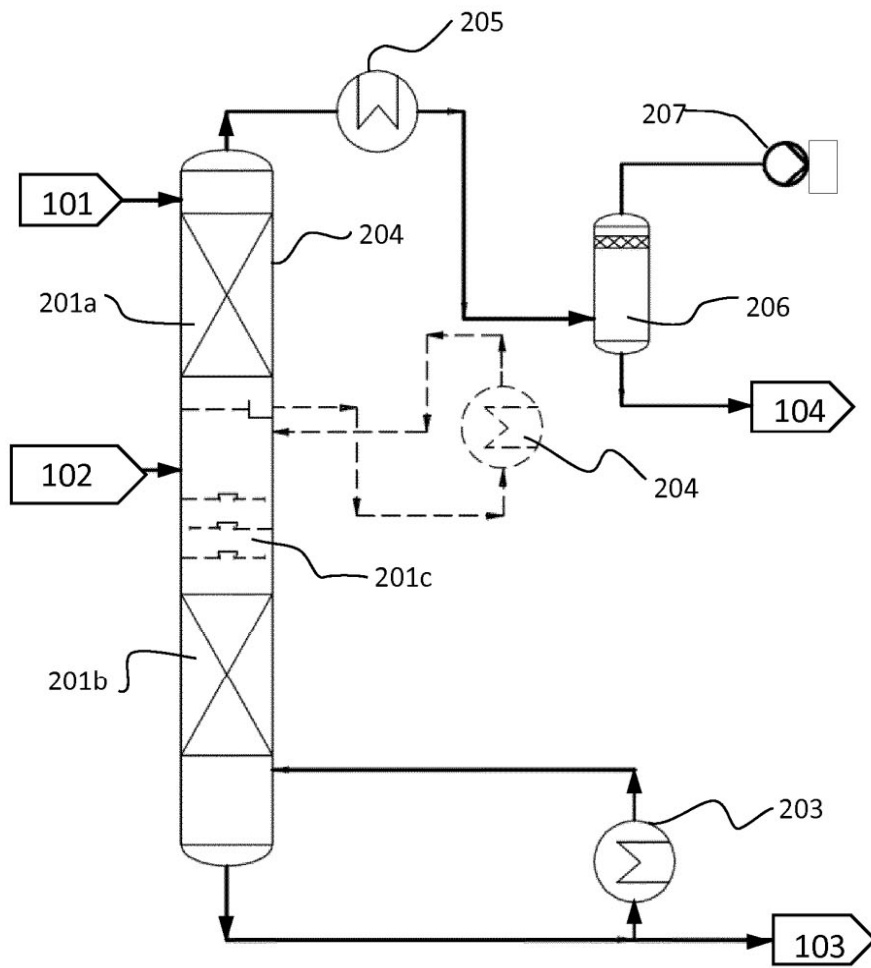


Figura 2

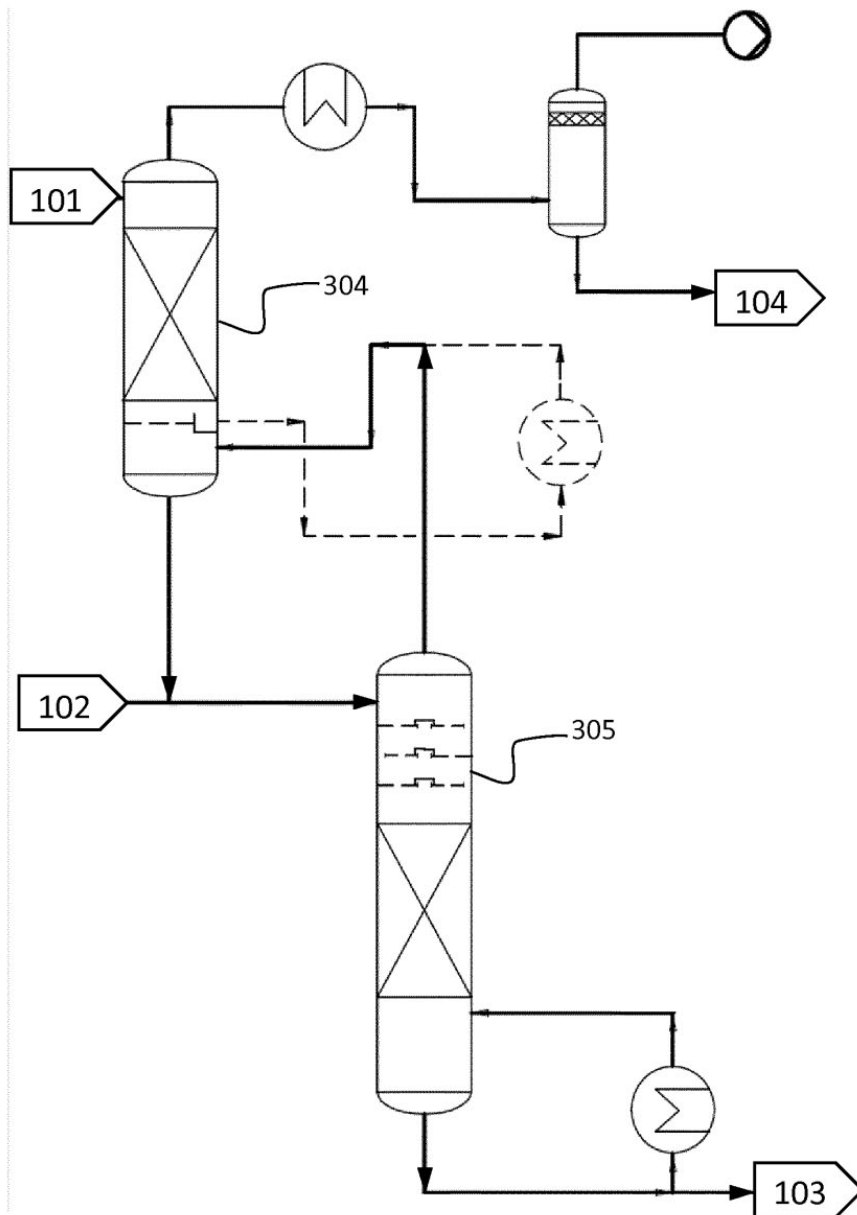


Figura 3

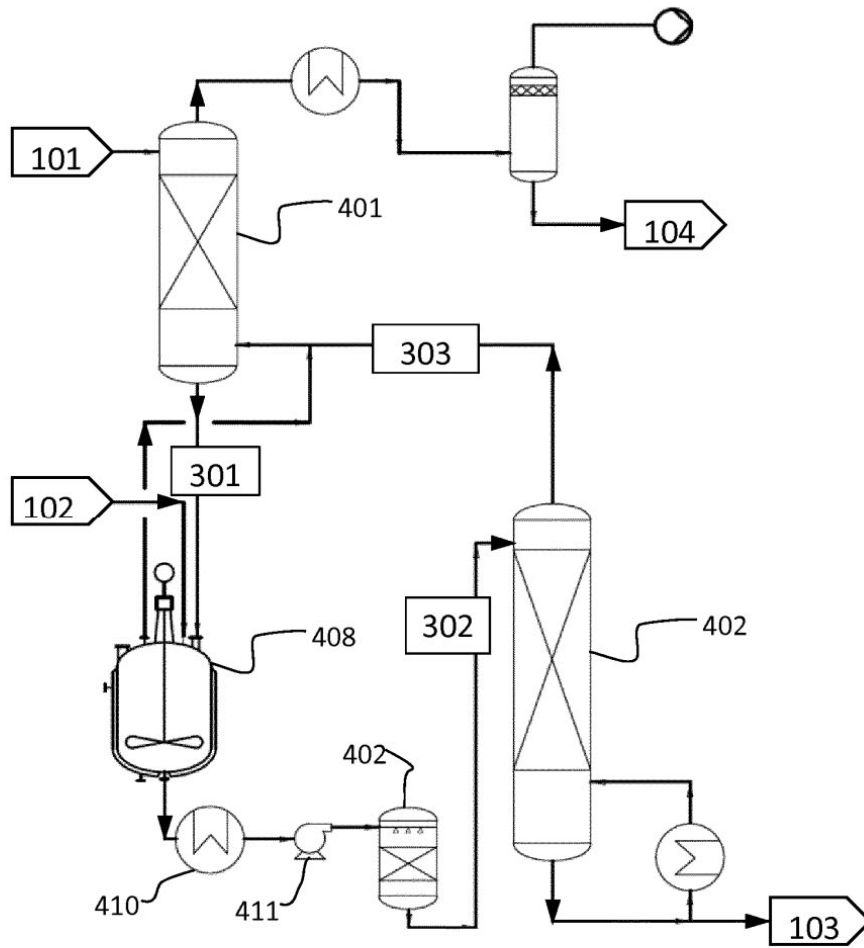


Figura 4

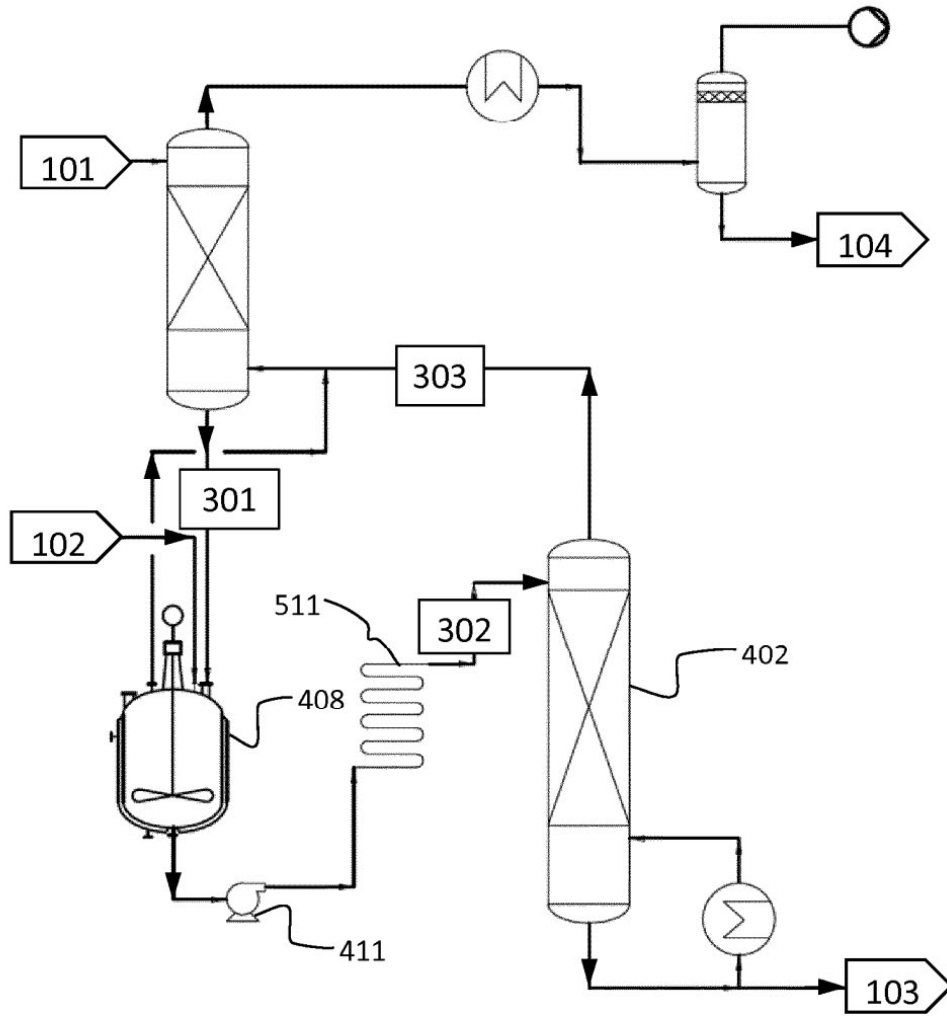


Figura 5

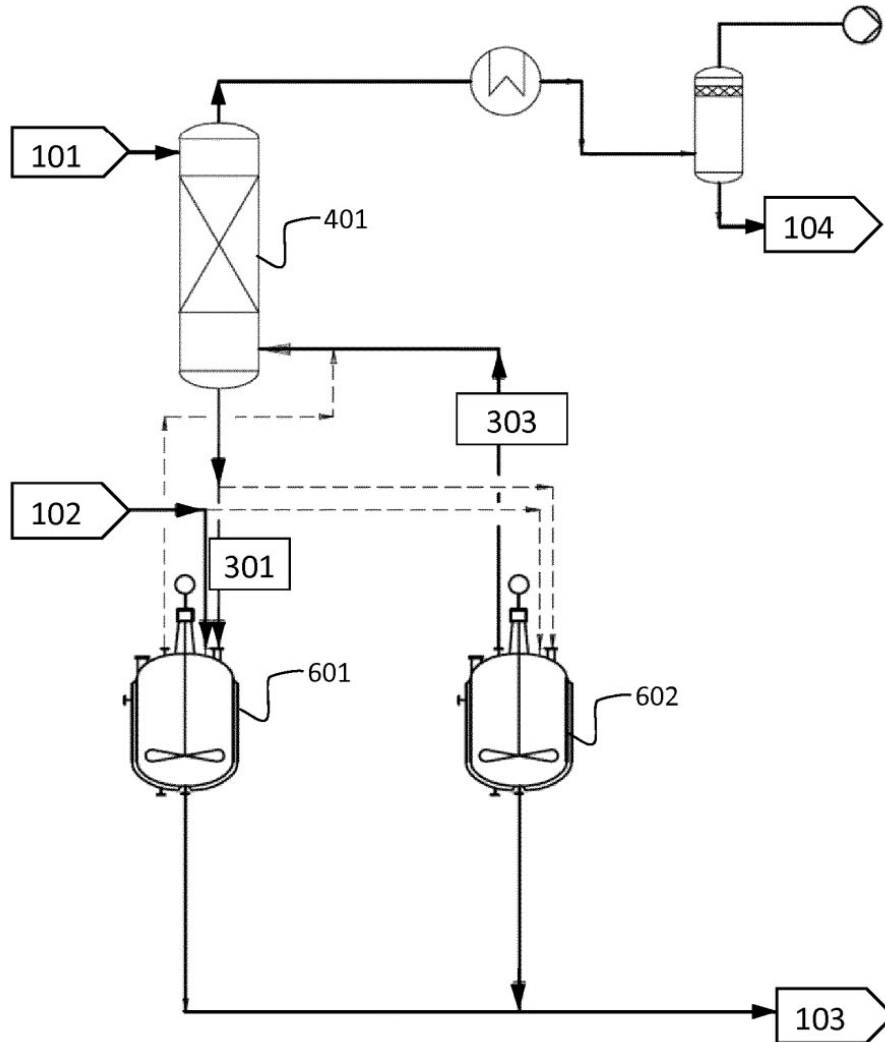


Figura 6

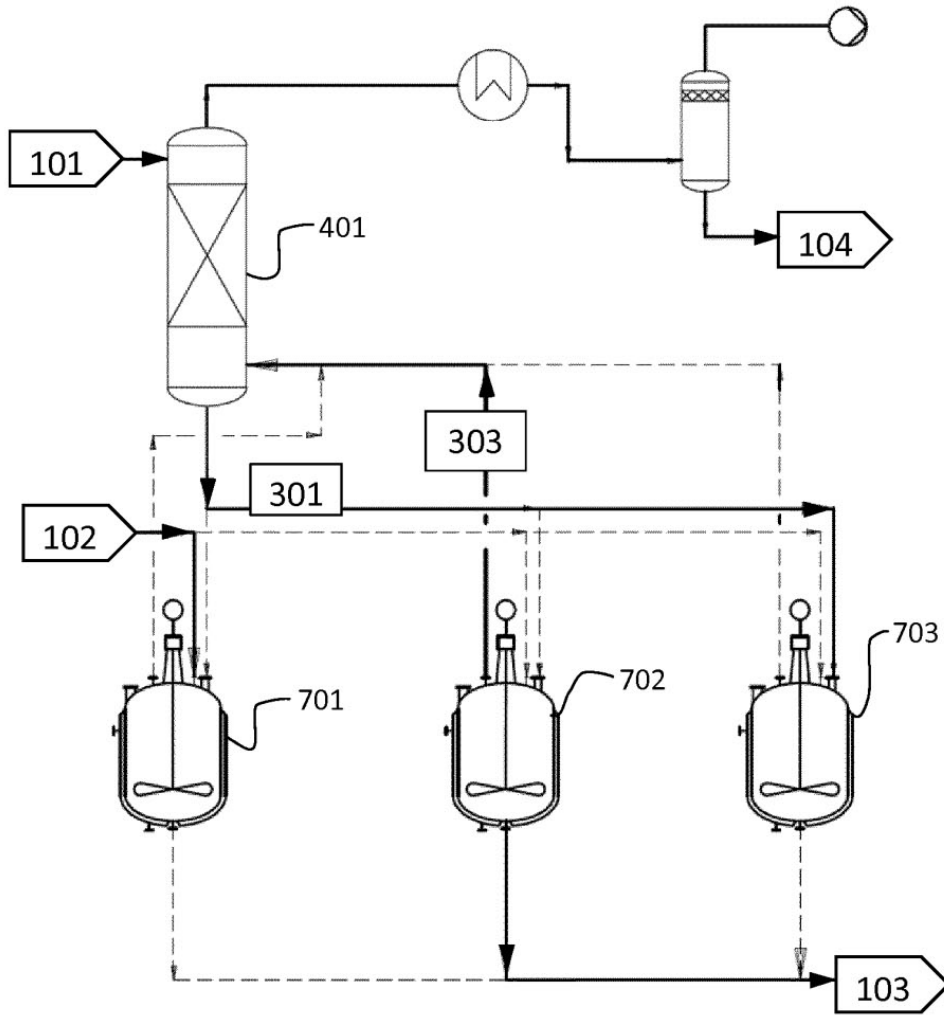


Figura 7