



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 645**

(51) Int. Cl.:
C07C 253/14 (2006.01)
C07C 253/34 (2006.01)
C07C 255/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03730322 .9**
(86) Fecha de presentación : **21.05.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1506161**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

(54) Título: **Proceso continuo para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados.**

(30) Prioridad: **22.05.2002 GB 0211715**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(73) Titular/es: **Phoenix Chemicals Limited**
34 Thursby Road, Croft Business Park
Bromborough, Wirral CH62 3PW, GB

(72) Inventor/es: **Proctor, Lee David y**
Warr, Antony, John

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

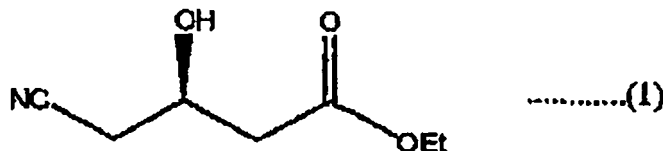
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso continuo para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados.

La presente invención se refiere a un proceso continuo para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados.

Los β -cetoésteres hidrogenados y cianados resultan útiles como intermedios farmacéuticos. Un intermedio especialmente útil es el éster de ácido (R)-etilo-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico de la fórmula (1)



que se utiliza en la preparación de agentes hipolipidémicos. Existe una serie de informes sobre la preparación de este compuesto y de compuestos de este tipo. Por ejemplo, en JP-A-2001114739 se divulga un método para la producción de ésteres de alquilo inferior de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico a partir de ésteres de alquilo inferior de ácido (S)-4-halógeno-3-hidroxi-4-oxobutírico mediante una reacción de cianación que incluye una destilación tras la filtración de una fase solvente orgánica que se obtiene extrayendo y separando el éster de alquilo inferior del ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico de un líquido de reacción tras la cianación.

En EP-A-1077212 se divulga un proceso para la producción de derivados de ácido acético 6-cianometilo-1,3-dioxona-4 que comprende el tratamiento de un derivado 3,5-dihidróxido-6-halo-hexano con un agente de cianación y la formación de un acetal de un diol mediante el uso de un agente de formación de acetal.

En JP-A-19970254804 se divulga un método para la purificación de un éster de alquilo inferior de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico crudo, formado a partir de la cianación de un éster de alquilo inferior de ácido (S)-4-cloro-3-hidroxi-4-oxobutírico mediante la destilación en presencia de un solvente. En la patente japonesa nº 2001302607 se divulga un proceso para la cianación de un halogenohidroxi-4-oxobutirato a una temperatura comprendida entre 90°C y 120°C en un solvente orgánico o en un solvente orgánico acuoso mixto.

En JP-A-19990018144 se divulga un método para la producción de un éster de alquilo inferior de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico que comprende llevar a cabo una reacción de cianación en un ácido (S)-4-halógeno-3-hidroxi-4-oxobutírico y posteriormente añadir un ácido y regular el pH de la solución de reacción.

En JP A-2001122841 se divulga un método para la producción de un éster de alquilo inferior de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico que comprende la cianación del correspondiente éster de alquilo inferior de ácido (S)-4-halógeno-3-hidroxi-4-oxobutírico y, posteriormente, la extracción repetida del producto de reacción mediante el uso de un solvente orgánico.

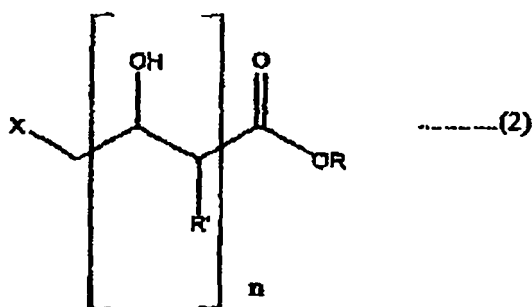
En la patente japonesa nº 2001114738 se divulga un método para la cianación de ésteres de alquilo inferior de ácido (S)-4-halógeno-3-hidroxi-4-oxobutírico y la extracción del producto de reacción mediante un solvente orgánico.

En JP-A-2001114739 se divulga un proceso para la fabricación de ésteres de alquilo inferior de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico a partir de la cianación de ésteres de alquilo inferior de ácido (S)-4-halo-3-hidroxi-4-oxobutírico, seguida por la extracción del éster formado a partir de la solución de reacción, el filtrado de la fase solvente orgánica y la destilación.

En WO-A-00/46186 se divulga un proceso para la preparación de derivados de éster de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico mediante la cianación y esterificación secuencial de la sal ácida (S)-3,4-epoxibutírica como material de partida.

A pesar de que se han llevado a cabo investigaciones exhaustivas de métodos para la producción de derivados de éster de ácido (R)-4-ciano-3-hidroxi-4-oxobutírico, todavía existe la necesidad de diseñar un proceso comercial más eficaz. Todos los procesos en el estado anterior de la técnica adolecen de una o varias de las siguientes desventajas: un rendimiento inadecuado; una tasa de conversión baja; el uso de reactivos o solventes costosos y/o innecesarios; problemas en el ámbito de la purificación; falta de estereoselectividad; adecuación únicamente para su preparación en laboratorios; u otra falta de adecuación para operaciones a escala comercial. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados, en particular un proceso continuo para dicha cianación que se pueda realizar a escala comercial.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso continuo para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados de la fórmula (II) (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquenilo, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente;

y en la que X es seleccionada alternativamente de entre el flúor, el cloro, el bromo, el yodo, los mesilatos, los tosilatos, los sulfonatos de ésteres, el tetraalquilamonio y otros grupos salientes apropiados; y

n está comprendida entre 1 y 4. Este proceso comprende:

- (a) el suministro de una zona de cianación;
- (b) el mantenimiento de una zona de cianación a una temperatura de entre 20°C y 200°C y a una presión de entre 500 milibares y 500 bares que resulten eficaces para la cianación de un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);
- (c) el suministro continuo a la zona de cianación de un sustrato que comprenda un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);
- (d) el suministro continuo a la zona de cianación de un cianuro;
- (e) el contacto del sustrato con el cianuro en la zona de cianación durante un periodo de residencia inferior a 8 minutos que produzca de forma eficaz al menos la cianación parcial del β -cetoéster hidrogenado; y
- (f) la extracción continua de la zona de cianación de un flujo de productos que comprenda un β -cetoéster cianado.

La zona de cianación se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, preferentemente entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 150°C, prefiriéndose aún más entre aproximadamente 90°C y 120°C.

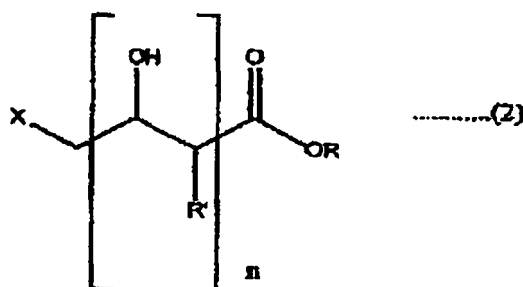
La zona de cianación se mantiene a una presión de entre aproximadamente 500 milibares y 200 bares.

El cianuro preferentemente es un cianuro de metal alcalino, por ejemplo un cianuro de sodio. La equivalencia de cianuro (es decir, los moles de cianuro por mol de β -cetoéster hidrogenado) se mantiene preferentemente en un cociente molar de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 4,0, aunque es preferible que se encuentre entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 3,0.

Preferentemente, en el proceso de la invención, el flujo de productos que se extrae continuamente de la zona de cianación se enfría constantemente antes de ser extraído. Este paso se puede llevar a cabo en un reactor independiente de enfriamiento ("quenching") y el ácido acético glacial constituye un agente de enfriamiento apropiado. Sin embargo, otros ácidos apropiados de enfriamiento pueden ser el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido clorhídrico o el ácido fosfórico.

El periodo de residencia de la mezcla de productos de reacción en la zona de cianación es sustancialmente inferior a 8 minutos, por ejemplo inferior a aproximadamente 7 minutos, preferentemente inferior a aproximadamente 6 minutos, e idóneamente inferior a aproximadamente 5 minutos. Se prefieren periodos de residencia de entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 300 segundos, preferentemente entre aproximadamente 22 segundos y aproximadamente 60 segundos.

El β -cetoéster hidrogenado tiene la fórmula (II) (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquenoilo, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente;

y en la que X puede ser seleccionada alternativamente de entre el flúor, el cloro, el bromo, el yodo, los mesilatos, los tosilatos, los sulfonatos de ésteres, el tetraalquilamonio y otros grupos salientes apropiados; y

n está comprendida entre 1 y 4.

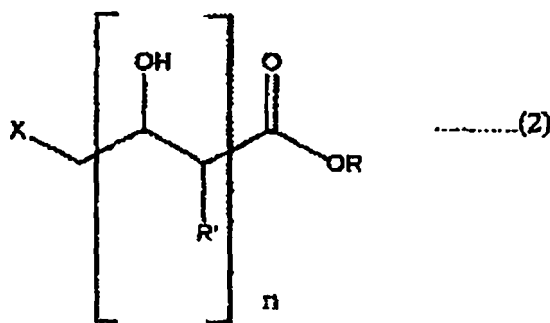
El β -cetoéster puede tener de uno a cuatro grupos cetónicos y puede, por ejemplo, ser un β , δ -dicetoéster.

El proceso de la presente invención se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un solvente acuoso que puede proporcionarse a la zona de cianación en combinación con el β -cetoéster hidrogenado. Preferentemente, este solvente es agua. Preferentemente se añade a la mezcla de reacción una pequeña cantidad de material ácido. Preferentemente se añade dicho material ácido (por ejemplo, ácido acético o un ácido mineral) en una cantidad que resulte eficaz para impulsar el equilibrio en una solución acuosa entre CN^- y HCN a favor de CN^- .

El producto se purifica adecuadamente mediante un proceso de destilación al vapor.

La zona de cianación puede ser de cualquier forma o tamaño apropiados y puede ser adaptada a partir de un intercambiador de calor de casco y tubo.

Se puede producir el material de partida para el proceso de la invención por cualquier medio conocido. Sin embargo, se prefiere la generación de este material de partida por un proceso continuo. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un proceso continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva y cianación posterior de los β -cetoésteres. Los β -cetoésteres hidrogenados tienen la fórmula (II) (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquenoilo, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente;

y en la que X puede ser seleccionada alternativamente de entre el flúor, el cloro, el bromo, el yodo, los mesilatos, los tosilatos, los sulfonatos de ésteres, el tetraalquilamonio y otros grupos salientes apropiados; y

n está comprendida entre 1 y 4. Este proceso comprende:

[A] el suministro de una zona de hidrogenación catalítica mantenida a una temperatura y presión que resulten eficaces para la hidrogenación catalítica de los β -cetoésteres;

[B] el suministro de una zona de cianación mantenida a una temperatura de entre 20°C y 200°C y a una presión de entre 500 milibares y 500 bares que resulten eficaces para la cianación de un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);

[C] el suministro continuo a la zona de hidrogenación catalítica de un sustrato que comprende un β -cetoéster que va a ser hidrogenado, un catalizador eficaz para la hidrogenación enantioselectiva del β -cetoéster e hidrógeno;

[D] el contacto entre el sustrato, el catalizador y el hidrógeno en la zona de hidrogenación durante un periodo de residencia que resulte efectivo para que se produzca al menos una hidrogenación catalítica enantioselectiva parcial del β -cetoéster;

[E] la retirada continua de la zona de hidrogenación de una mezcla de productos de reacción que comprende el β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente de la fórmula (2), el β -cetoéster sin reaccionar, el catalizador y el hidrógeno;

[F] el suministro de la mezcla de productos de reacción a una zona de separación y la separación de al menos parte del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente de la mezcla de los productos de reacción;

[G] la retirada del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente separado como un producto intermedio;

[H] el suministro opcional de al menos parte del material restante desde la zona de separación a la zona de hidrogenación;

[I] el suministro continuo del producto intermedio desde el paso [G] a la zona de cianación.

[J] el suministro continuo de un cianuro a la zona de cianación;

[K] el contacto del β -cetoéster hidrogenado con el cianuro en la zona de cianación durante un periodo de residencia inferior a 8 minutos que produzca de forma eficaz al menos la cianación parcial del β -cetoéster hidrogenado; y

[L] la extracción continua de la zona de cianación de un flujo de productos que comprenda un β -cetoéster cianado.

Preferentemente, la zona de hidrogenación se mantiene a una presión mínima aproximada de 75 bares, se prefiere como mínimo aproximadamente 90 bares, y se prefiere aún más como mínimo aproximadamente 100 bares. En un proceso preferido de acuerdo con esta invención, la zona de hidrogenación se mantiene a una presión de entre aproximadamente 100 bares y aproximadamente 150 bares.

Preferentemente, la zona de hidrogenación catalítica se mantiene a una temperatura mínima aproximada de 75°C, prefiriéndose una temperatura mínima aproximada de 90°C, y prefiriéndose aún más una temperatura mínima aproximada de 100°C. En un proceso preferido de acuerdo con esta invención, la zona de hidrogenación catalítica se mantiene a una temperatura comprendida entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 150°C.

El proceso de la invención puede llevarse a cabo sin un solvente. Sin embargo, es posible utilizar un solvente en determinados procesos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, se puede seleccionar un solvente de entre el etanol/diclorometano y el metanol/etanol. Un sistema solvente especialmente preferido es la acetona/metanol.

El catalizador de hidrogenación es cualquier catalizador efectivo para la hidrogenación enantioselectiva de los β -cetoésteres, aunque se prefiere un BINAP u otro catalizador ligando de bisarilo basado en bisfosfina, por ejemplo $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+[\text{RuCl}\{\text{p-MeO-BINAP}\}_2\{\mu\text{-Cl}\}_3]^-$, $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+\text{RuCl}(\text{p-MeO-BINAP})_2(\mu\text{-Cl})_3$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-MeO-BINAP})]$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-Tol-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{m-Tol-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(3,5\text{-t-Bu}_2\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-Cl-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-F-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(3,5\text{-(Me)}_2\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{H}_8\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIMOP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{FUMOP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIFUP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIPHEM})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{MeOI-BIPHEP})]\text{I}$, $[\text{RuCl}_2(\text{tetraMe-BITIANP})(\text{DMF})_n]$, $[\text{RuCl}_2(\text{BITIANP})(\text{DMF})_n]$, $[\text{RuBr}_2(\text{BIPHEMP})]$, $[\text{RuBr}_2(\text{MeO-BIPHEMP})]$, $[\text{RuCl}(\text{BI}_2\text{NAP})](\text{MeCN})$, $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{p-TolBINAP})]_2(\text{MeCN})$, $[\text{RuCl}_2(\text{MeO-BIPHEP})]_2(\text{MeCN})$, $[\text{RuCl}_2(\text{BIPHEP})]_2(\text{MeCN})$, $[\text{RuCl}_2(\text{BIPHEMP})]_2$ o $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-Mealilo})_2(\text{MeO-BIPHEP})]$ o una combinación de dos o más de los mismos.

El proceso de la invención resulta especialmente útil para la fabricación de compuestos intermedios que pueden utilizarse en la elaboración de fármacos estatinas, como por ejemplo Atorvastatin (Lipitor), Fluvastatin (Lescol) y Rosuvastatin (Crestor). Los métodos existentes para la fabricación de la unidad asimétrica en dichos fármacos se describen, por ejemplo, en WO-A-98/04543, US 5292939 y US 6114566.

Un requisito fundamental en la fabricación de β -cetoésteres hidrogenados simétricamente es el denominado “exceso enantiomérico” en el producto del enantiómero deseado sobre el enantiómero no deseado. En el proceso de la invención, el exceso enantiomérico en el producto es preferiblemente superior a aproximadamente el 95%, se prefiere más que sea superior a aproximadamente el 96%, se prefiere aún más que sea superior a aproximadamente el 97% e idóneamente debería ser superior a aproximadamente el 98%, por ejemplo aproximadamente un 99% o una cantidad superior.

En el proceso de la invención, la relación molar entre sustrato/catalizador en la zona de hidrogenación es preferentemente como mínimo aproximadamente 15.000:1, se prefiere que sea como mínimo aproximadamente 20.000:1, se prefiere aún más que sea como mínimo aproximadamente 30.000:1, e idóneamente debería ser como mínimo apro-

ES 2 281 645 T3

ximadamente 40.000:1, por ejemplo 50.000:1 o más. También se pueden tomar en consideración en el proceso de la invención relaciones molares entre el sustrato/catalizador de hasta aproximadamente 65.000:1 o incluso mayores.

A continuación se describe en mayor detalle el proceso de la invención, haciéndose referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La Figura 1 representa un diagrama esquemático de una planta construida y configurada para operar de acuerdo con el proceso de la invención.

Por lo que respecta a la Figura 1, se muestra en la misma una zona de cianación que se calienta por medio de un intercambiador de calor (2). En este ejemplo, la zona de cianación (1) se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 120°C. A través de las líneas 3, 4 y 5 se suministra a la zona de cianación (1) un sustrato que comprende, en este ejemplo, (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxibutirato en agua. En la línea 6 se suministra cianuro de sodio, el cual pasa a través de las líneas 4 y 5 a la zona de cianación (1). Preferiblemente se añade un material ácido, como por ejemplo ácido acético, en la línea 6a. La reacción de cianación se produce dentro de la zona de cianación (1) y en la línea 7 se extrae, tras un periodo de residencia apropiado, un flujo de productos que comprende R-etilo-4-ciano-3-hidroxibutirato. Los periodos de residencia apropiados en el reactor pueden oscilar entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 300 segundos, preferentemente entre aproximadamente 20 segundos y aproximadamente 80 segundos. El flujo de productos se enfría mediante un ácido suministrado en la línea 8.

Cabe destacar que la configuración de la planta, el sistema de tuberías, las válvulas de control, las bombas, las válvulas de descarga, los controladores de flujo y otros componentes del equipamiento normal se ilustran únicamente a modo de ejemplo y que el proceso de la invención no está limitado a la configuración esquemática de la planta que se muestra en la Figura 1.

La planta ilustrada en la Figura 1 se utilizó en un proceso de cianación continuo, tal y como se describe en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

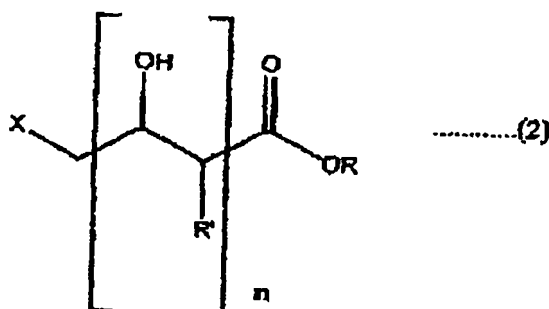
Se cargó un primer tanque de alimentación con una solución acuosa de 14,7% (p/p) de cianuro de sodio y un segundo tanque de alimentación con (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxibutirato. Ambos tanques estaban conectados mediante un sistema de tuberías a un reactor que se calentó a 105°C y se mantuvo a una presión atmosférica. Se alimentó la solución de cianuro de sodio de forma continua al reactor a través de una bomba a una velocidad de flujo de 0,14 ml/minuto. También se alimentó el (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxibutirato de forma continua al reactor a través de una bomba a una velocidad de flujo de 0,80 ml/minuto. A estas velocidades de flujo el periodo de residencia en el reactor de la mezcla de producto de reacción combinada fue de 48 segundos. Se enfrió el flujo de productos crudos que salen del reactor de forma continua mediante la adición de una solución que comprendía un 6,9% (p/p) de ácido acético glacial en acetato de etilo a una velocidad de flujo de 0,94 ml/minuto. Se obtuvo el aislamiento del producto mediante la separación de la fase de acetato de etilo, seguida de una evaporación a ~30 milibares y ~60°C. El rendimiento activo del (R)-etilo-4-ciano-3-hidroxibutirato fue de un 67,4%.

Ejemplo 2

Se cargó un primer tanque de alimentación con una solución acuosa de 15% (p/p) de cianuro de sodio, un segundo tanque de alimentación con una solución acuosa de 80% (p/p) de ácido acético y un tercer tanque de alimentación con (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxibutirato. Se mezclaron las soluciones de cianuro de sodio y de ácido acético con una relación molar de 21:1 utilizando un elemento de reactor de flujo de pistón con un periodo de residencia de 1,4 segundos a temperatura ambiente. Se alimentó esta mezcla de forma continua a un elemento de reactor de flujo de pistón de dos fases que también contaba con una alimentación continua de (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxibutirato, de forma que la relación molar entre el cianuro y el sustrato fuera de 2:1. El elemento de reactor de dos fases consistía en un pre-mezclador inicial con un periodo de residencia de 4,5 segundos y un mezclador secundario con un periodo de residencia de 72 segundos, y ambos elementos de mezcla estaban contenidos dentro de un medio de transferencia de calor, de tal manera que la temperatura de reacción se mantuvo entre 105°C y 110°C. A continuación se enfrió continuamente la mezcla utilizando un 80% de ácido acético adicional en un elemento de reactor de flujo de pistón con un periodo de residencia de 4,0 segundos a temperatura ambiente. Se ajustó la velocidad del flujo del ácido de enfriamiento para mantener la corriente de flujo de producto crudo a un pH comprendido entre 5,0 y 5,5. El producto crudo se obtuvo como una solución acuosa, la cual se sometió a una destilación por vapor para eliminar contaminantes. A continuación se extrajo el residuo acuoso con diclorometano y se aisló el ácido resultante (R)-4-ciano-3-hidroxibutírico en un rendimiento químico de 80% tras la evaporación de solvente y una sencilla destilación al vacío.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso continuo para la cianación de β -cetoésteres hidrogenados que tienen la fórmula (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alqueno, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente;

y en la que X puede ser seleccionada alternativamente de entre el flúor, el cloro, el bromo, el yodo, los mesilatos, los tosilatos, los sulfonatos de ésteres, el tetraalquilamonio y otros grupos salientes apropiados; y

n está comprendida entre 1 y 4; este proceso comprende:

- (a) el suministro de una zona de cianación;
- (b) el mantenimiento de la zona de cianación a una temperatura de entre 20°C y 200°C y a una presión de entre 500 milibares y 500 bares que resulten eficaces para la cianación de un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);
- (c) el suministro continuo a la zona de cianación de un sustrato que comprenda un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);
- (d) el suministro continuo a la zona de cianación de un cianuro;
- (e) el contacto del sustrato con el cianuro en la zona de cianación durante un periodo de residencia inferior a 8 minutos que produzca de forma eficaz al menos la cianación parcial del β -cetoéster hidrogenado; y
- (f) la extracción continua de la zona de cianación de un flujo de productos que comprenda un β -cetoéster cianado.

2. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zona de cianación se mantiene a una temperatura comprendida entre 80°C y 150°C.

3. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la zona de cianación se mantiene a una temperatura comprendida entre 90°C y 120°C.

4. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 3, en el que el cianuro adopta la forma de un cianuro de metal alcalino.

5. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el cianuro es un cianuro de sodio.

6. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, en el que la equivalencia del cianuro expresada en moles de cianuro por mol de β -cetoéster hidrogenado se mantiene en un cociente molar comprendido entre 1,0 y 4,0.

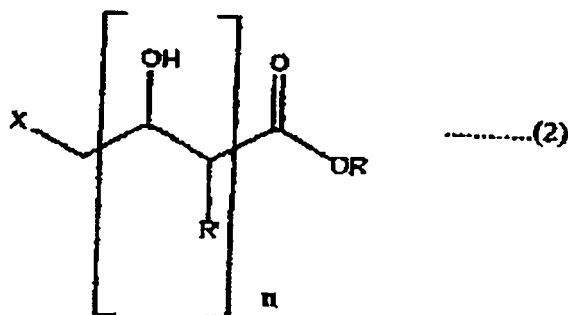
7. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la equivalencia del cianuro se mantiene en un cociente molar comprendido entre 2,0 y 3,0.

8. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 7, en el que la reacción de cianación se lleva a cabo en presencia de un solvente acuoso.

9. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 8, en el que el flujo de productos extraído continuamente en el paso (f) se enfría con ácido.

10. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 9, en el que el flujo de productos se somete a una destilación al vapor para obtener el producto purificado deseado.

11. Un proceso continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva y la cianación posterior de β -cetoésteres, en la que el β -cetoéster hidrogenado posee la fórmula (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquenoilo, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o los grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente;

y en la que X puede ser seleccionada alternativamente de entre el flúor, el cloro, el bromo, el yodo, los mesilatos, los tosilatos, los sulfonatos de ésteres, el tetraalquilamonio y otros grupos apropiados alquilo, arilo, alquenoilo, aralquilo o alcarilo sustituidos opcionalmente o grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente; y

n está comprendida entre 1 y 4; este proceso comprende:

[A] el suministro de una zona de hidrogenación catalítica mantenida a una temperatura y presión que resulten eficaces para la hidrogenación catalítica de los β -cetoésteres;

[B] el suministro de una zona de cianación mantenida a una temperatura de entre 20°C y 200°C y a una presión de entre 500 milibares y 500 bares que resulten eficaces para la cianación de un β -cetoéster hidrogenado de fórmula (2);

[C] el suministro continuo a la zona de hidrogenación catalítica de un sustrato que comprende un β -cetoéster que va a ser hidrogenado, un catalizador eficaz para la hidrogenación enantioselectiva del β -cetoéster e hidrógeno;

[D] el contacto del sustrato, el catalizador y el hidrógeno en la zona de hidrogenación durante un periodo de residencia que sea efectivo para que se produzca al menos una hidrogenación catalítica enantioselectiva parcial del β -cetoéster;

[E] la retirada continua de la zona de hidrogenación de una mezcla de productos de reacción que comprenda el β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente de la fórmula (2), el β -cetoéster sin reaccionar, el catalizador y el hidrógeno;

[F] el suministro de la mezcla de productos de reacción a una zona de separación y la separación de al menos parte del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente de la mezcla de los productos de reacción;

[G] la retirada del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente separado como un producto intermedio;

[H] el suministro opcional de al menos parte del material restante desde la zona de separación a la zona de hidrogenación;

[I] el suministro continuo del producto intermedio desde el paso [G] a la zona de cianación.

[J] el suministro continuo de un cianuro a la zona de cianación;

[K] el contacto del β -cetoéster hidrogenado con el cianuro en la zona de cianación durante un periodo de residencia inferior a 8 minutos que produzca de forma eficaz al menos la cianación parcial del β -cetoéster hidrogenado; y

[L] la extracción continua de la zona de cianación de un flujo de productos que comprenda un β -cetoéster cianado.

