

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 144**

51 Int. Cl.:

C07C 215/28 (2006.01)

C07C 45/63 (2006.01)

C07C 49/233 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2018** **PCT/EP2018/084908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19121379**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2018** **E 18816074 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.09.2021** **EP 3532455**

54 Título: **Síntesis mejorada de acetofenona monoclorada**

30 Prioridad:

18.12.2017 EP 17208144

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

21.03.2022

73 Titular/es:

SIEGFRIED AG (100.0%)
Untere Brühlstrasse 4
4800 Zofingen, CH

72 Inventor/es:

OTT-DOMBROWSKI, SILVIA;
RÜTER, HENNING;
ULRICH, RETO y
ZUMPE, FRANZ

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 901 144 T3

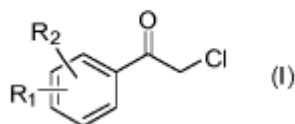
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Síntesis mejorada de acetofenona monoclorada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la síntesis mejorada de acetofenonas cloradas (CAP) de fórmula (I).



CAP

Figura 1

5

En particular, la invención muestra una forma de reducir el uso de disolventes clorados y subproductos volátiles clorados en la síntesis.

R₁ y R₂ pueden ser independientemente H u OH o un alquilo C1-C4 sustituido.

Antecedentes técnicos:

- 10 Las CAP se usan ampliamente en síntesis orgánica como productos intermedios para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (API):

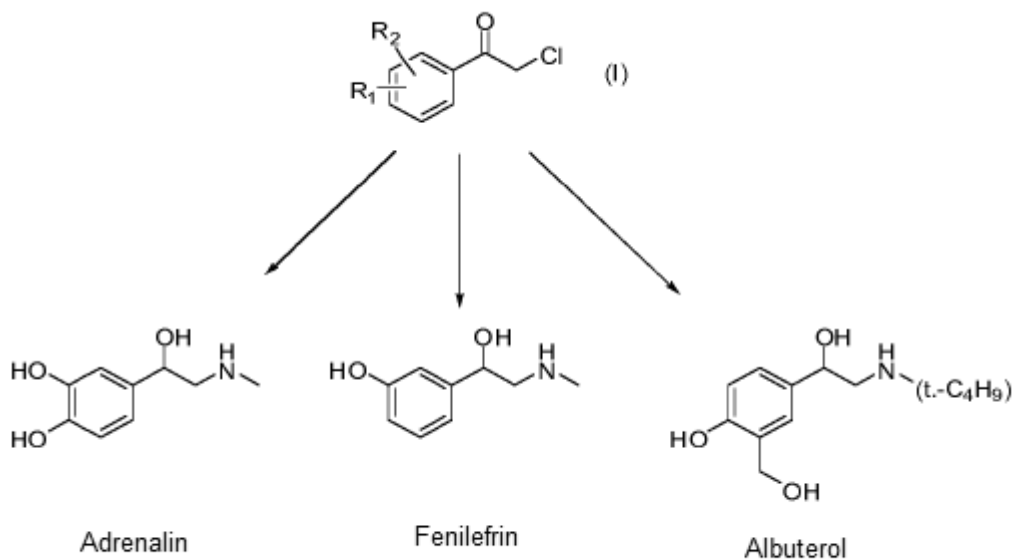
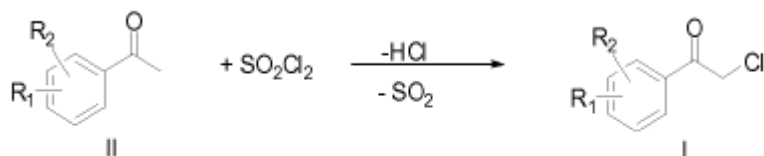


Figura 2

15

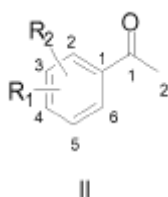
La preparación de alfa-cloro aril cetonas (fórmula I) ha sido una tarea durante varias décadas. (véase, Swamy et al, Chem. Lett. 2012, 41, 432-434). Desde 1963, cuando se reivindicó que para la alfa-cloración de aril cetonas la única forma era usar cloruro de sulfuro, esta reacción se realizó únicamente en disolventes clorados.

La preparación de acetofenonas cloradas se consigue habitualmente mediante cloración de la correspondiente acetofenona sustituida (II) con cloruro de sulfuro.

**Figura 3**

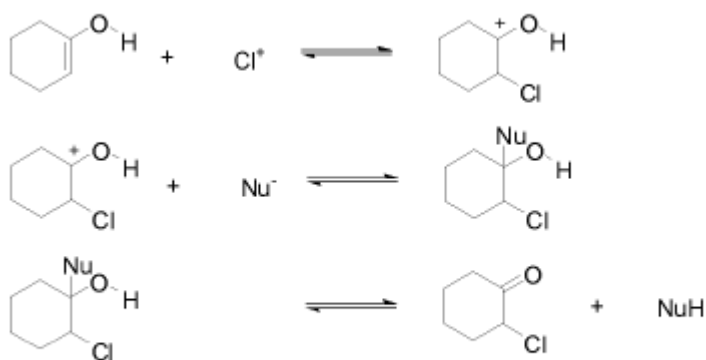
En el documento WO2010031776 se describe que la 3-hidroxiacetofenon, como ejemplo de una acetofenona sustituida, se puede clorar con cloruro de sulfurilo en presencia de 1-10 equivalentes molares de un alcohol. Se ha encontrado que es ventajoso usar diclorometano (cloruro de metileno, DCM) como disolvente para esta reacción.

- 5 La numeración de sustancias de fórmula I y II se realiza según el siguiente esquema:

**Figura 4**

Wyman et al. han probado el benceno para una reacción de cloración, pero sin éxito (J. Org. Chem., 1964, 29 (7), pp 1956-1960)

- 10 También Masilamani and Rogic (J. Org. Chem. 1981, 46, 4486-4489) explican que la alfa-monocloración de cetonas se puede lograr en presencia de un nucleófilo (Nu, tal como metanol) a través de las siguientes etapas:

**Figura 5**

Sin embargo, Masilamani et al. también muestran que pueden ocurrir sustituciones de núcleos si se usa metanol con sistemas aromáticos en diclorometano.

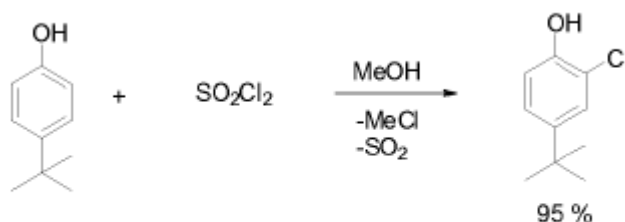


Figura 6

También Guy et al. informan que el cloruro de sulfurilo puede clorar anillos aromáticos activados. Proponen lograr la alfa-monocloración con hexacloro-2,4-ciclohexadienona. (Synthesis, 1982, Vol. 12, pp 1018-1020).

- 5 Wyman et al. han informado de que el compuesto dicloro también está presente en el producto de reacción de cloruro de sulfurilo y fenilacetona (J. Org. Chem., 1964, 29 (7), pp 1956-1960). La cantidad de aproximadamente 3 % (% de área de HPLC) corresponde a los resultados con 3-hidroxiacetofenona.

10 La tabla 1 muestra las impurezas formadas en reacciones secundarias cuando se usa cloruro de sulfurilo como agente clorante para acetofenona. La tabla también muestra la cantidad del producto secundario (como % de área de HPLC) cuando se usa el procedimiento de tecnología de vanguardia en diclorometano. Algunas de estas impurezas son difíciles de separar del producto.

Tabla 1

2-Cloro-1-(2-cloro-3-hidroxi-fenil)-etanona (Núcleo 1)		1 a 2 % de área
2-Cloro-1-(3-hidroxi-4-cloro-fenil)-etanona (Núcleo 2)		1 a 2 % de área
2-Cloro-1-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-etanona (Núcleo 3)		1 a 3 % de área
2,2-Dicloro-1-(3-hidroxi-fenil)-etanol (Cadena lateral)		3 a 7 % de área

- 15 Masilamani et al. posteriormente han propuesto un mecanismo que incorpora un alcohol como nucleófilo (véase anteriormente, J. Org. Chem., 1981, 46 (22), pp 4486-4489). También muestran varios intentos con producto dicloro como subproductos, y sugirieron diclorometano como el disolvente de elección. Los mismos autores también describen en el documento US4310702 que se pueden usar diferentes moderadores, siendo el metanol uno de ellos.

20 Los aspectos medioambientales de las aplicaciones industriales ganan cada vez más peso en las decisiones económicas. Esto se subraya, por ejemplo, con las regulaciones para evitar el material de desecho clorado durante la síntesis química (véase, "31. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung zur Begrenzung der Emissionen flüchtiger organischer Verbindungen bei der Verwendung organischer Lösemittel in bestimmten Anlagen) (31. BIm-SchV)"). Cualquiera que use disolventes clorados está obligado a cambiar estos disolventes siempre que sea posible.

Por lo tanto, se ha tomado la tarea de encontrar una nueva forma de formar acetofenonas cloradas evitando los disolventes clorados y evitando también la formación de subproductos clorados volátiles.

Los enfoques con diferentes agentes clorantes muestran que la tarea no se resuelve adecuadamente. Véase, Swamy et al. in Chemistry Letters, 2012, Vol. 41, Issue 4, pp 432-434 y Guy et al. in Synthesis, 1982, Vol. 12, pp 1018-1020.

Masilamani et al. así como Swamy et al. han publicado en las publicaciones mencionadas anteriormente el uso e influencia de diferentes disolventes en la monocloración de acetofenonas.

5 Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la cloración de derivados de acetofenonas es muy ventajosa en presencia de tolueno. El tolueno no solo es una buena alternativa al diclorometano. También muestra una mejora inesperada con respecto al perfil de impurezas y Quality.

Descripción de la invención

- 10 En esta invención, la 3-hidroxi-acetofenon (HAP) representa de manera ejemplar las diferentes acetofenonas sustituidas. Sin embargo, no parece haber una razón obvia por la que esta reacción no debería funcionar también para otras acetofenonas sustituidas. No hay razones bien fundadas para creer que el experto en la materia no podría, sobre la base de la información proporcionada en la solicitud, extender la enseñanza particular de la descripción a otros sustratos como se describe en la figura 7 en los que R_1 y R_2 pueden ser independientemente H u OH o un alquilo C1-C4 sustituido.

15 mediante el uso de métodos rutinarios de experimentación.

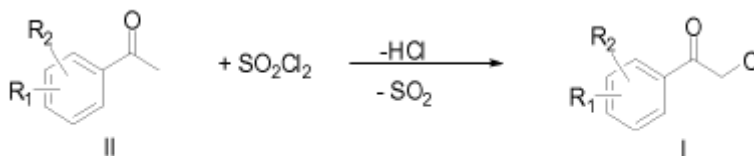


Figura 7

Para intercambiar el disolvente clorado de la reacción, se probó la idoneidad de diferentes disolventes para la reacción de cloruro de sulfuro y 3-hidroxi-acetofenon.

- 20 Como disolventes de elección, se probaron los disolventes que se habían usado en la bibliografía para la cloración con cloruro de sulfuro.

Masilamani et al proponen:

Éter dietílico (Éter), THF, p-dioxano, tetraglyme, SO_2

Swamy et al proponen los siguientes disolventes:

- 25 Metanol, etanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo

En un primer intento se ensayó la compatibilidad entre el cloruro de sulfuro y el disolvente.

Véase, la tabla 9 en el anexo.

- 30 Todas las soluciones excepto el cloruro de sulfuro en diclorometano se volvieron amarillentas después de unos pocos minutos, lo que indica que tuvo lugar una reacción entre el cloruro de sulfuro y el disolvente o la descomposición del cloruro de sulfuro. Con algunos de los disolventes se observó incluso un aumento de la temperatura y/o desprendimiento de gas. Esto subraya por qué se usan hidrocarburos clorados como disolventes de elección para reacciones con cloruro de sulfuro.

También se probó la solubilidad del material de partida en los disolventes con la menor reactividad hacia el cloruro de sulfuro. Un valor de menos de 50 se consideró aceptable porque era aplicable industrialmente.

- 35 La tabla 2 muestra la solubilidad en ml del disolvente que se usará para un gramo de HAP:

Tabla 2

Ejemplo	Disolvente	Disolvente en ml por g de HAP	Otras observaciones
2.1	DCM	22	DCM potencialmente carcinogénico

2.2	Tetraglyme	9	
2.3	Metanol	10	
2.4	Etanol	20	
2.5	Acetona	46	
2.6	Acetonitrilo	6	

Todos los disolventes parecían ser utilizables con respecto a la solubilidad del material de partida. La tabla 3 muestra la reacción de HAC en los disolventes elegidos. No se probaron los disolventes que parecen reaccionar con el cloruro de sulfuro:

5

Tabla 3

Ejemplo	Disolvente	Moderador	HPLC [% de área]						observación
			3-HAP	HCAP	Núcleo1	Núcleo2	Núcleo3	Cadena lateral	
4.1	Tetraglyme	MeOH	30.0	62.4	0.2	0.7	0.5	5.7	
4.2	Éter	MeOH	35.0	52.1	1.8	0.5	1.5	2.3	
4.3	Acetonitrilo	MeOH	62.5	23.2	1.7	1.9	0.3	6.5	

Ninguno de los disolventes seleccionados dio una tasa de conversión satisfactoria de hidroxiacetofenona en el correspondiente producto monoclorado.

10

De este modo, en una segunda etapa también se han probado disolventes que no se habían usado antes para la monocloración de fenilacetona. La tabla 4 muestra la solubilidad del material de partida en estos disolventes.

Tabla 4

Ejemplo	Disolvente	Disolvente en ml por g de HAP	Otras observaciones
2.7	MTBE	9	
2.8	Éter	8	
2.9	Ciclohexano	>200	
2.10	n-Heptano	20	
2.11	Tolueno	156	Cloruro de bencilo carcinogénico, también posibilidad de sustituciones de núcleo con SO ₂ Cl ₂
2.12	n-Hexano	23	

15

Según esta evaluación, el tolueno y el ciclohexano se podrían excluir como disolventes de primera elección debido a la baja solubilidad del material de partida en el disolvente. Adicionalmente, se esperaba que el tolueno también fuera clorado por cloruro de sulfuro, ya que el tolueno se puede considerar un anillo aromático activado según Guy et al. Véase anteriormente. Véase también el ejemplo en la figura 6.

El MTBE, el éter, el n-heptano y el n-hexano no mostraron resultados aceptables. Sin embargo, aunque el ciclohexano y el tolueno ya se habían excluido y no deberían haberse usado para la reacción, se usaron ciclohexano y tolueno en las pruebas y, sorprendentemente, la tasa de conversión fue muy buena para la reacción en tolueno.

20

Sin embargo, para estos disolventes la reacción se llevó a cabo en suspensión en lugar de en solución.

Tabla 5

Ejemplo	Disolvente	Moderador	HPLC [% de área]						observación
			3-HAP	HCAP	Núcleo1	Núcleo2	Núcleo3	Cadena lateral	
4.4	MTBE	MeOH	40.0	60.2	0.0	0.5	0.3	3.7	
4.5	Éter	MeOH	31.0	57.0	1.8	0.5	1.5	2.3	
4.6	n-Heptano	MeOH	31.4	42.3	1.2	0.4	0.4	0.9	Muchos otros prod.
4.7	n-Hexano	MeOH	14.7	69.0	0.7	0.5	1.0	5.1	Muchos otros prod.
4.8	Ciclohexano*	MeOH	46.1	52.3	1.0	0.4	0.4	0.9	
4.9	Tolueno*	MeOH	1.2	82.5	0.0	0.4	0.4	0.9	
*material de partida no está completamente disuelto									

Sorprendentemente, el uso de tolueno como disolvente tuvo mucho éxito en la reacción de hidroxiacetofenona con cloruro de sulfurilo. No se observó reacción de tolueno con cloruro de sulfurilo, aunque la tecnología de vanguardia lo indicaría. (véase también K.H. Lee en Tetrahedron, 25, 4363, 1969). Adicionalmente, como una ventaja inesperada, en el producto aislado la impureza que se produce como resultado de la doble cloración de la cadena lateral se reduce extremadamente en presencia de tolueno.

De este modo, con tolueno como disolvente, se podría evitar el uso de un disolvente clorado como DCM en la reacción.

El uso del nuevo disolvente ayuda a evitar los hidrocarburos clorados en el material de desecho industrial. Incluso se podría demostrar que, como una ventaja inesperada, los productos de las sustituciones de núcleos y la doble cloración en la cadena lateral se podrían reducir en el producto aislado.

Reacción con el uso de diferentes moderadores.

Durante la reacción de cloruro de sulfurilo con el moderador R-OH, se forman haluros de alquilo como R-Cl en una reacción secundaria con cloruro de sulfurilo (véase la figura 8). También Masilamani et al. afirman que: "El cloruro de sulfurilo reacciona vigorosamente con el metanol a temperatura ambiente para dar cloruro de metanosulfurilo, HCl, cloruro de metilo y sulfato de dimetilo".

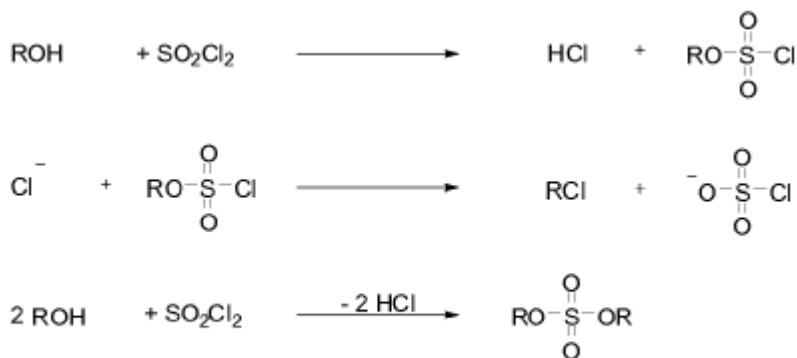


Figura 8

Por lo tanto, según la tecnología de vanguardia es necesario un exceso de moderador para tener suficiente alcohol para las reacciones secundarias.

Sin embargo, en el procedimiento de reducción de los hidrocarburos clorados también hemos investigado para excluir o reducir el hidrocarburo clorado formado durante la reacción. En una primera etapa, se investigó la influencia del moderador en la tasa de conversión y los productos secundarios.

Para esta tarea se han tenido en cuenta los siguientes alcoholes:

Metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol

Tabla 6

Ejemplo	Disolvente (ml por g HAP)	Modulador (ml por g HAP)	HPLC [% de área]						observación
			3- HAP	HCAP	Núcleo 1	Núcleo 2	Núcleo 3	Cadena lateral	
4.13	DCM (3)	MeOH (2)	0.0	90.2	1.3	1.5	2.4	3.7	Ejemplo comparativo
4.14	DCM (3)	1-Propanol (1)	0.0	87.0	1.7	0.6	2.5	7.3	Ejemplo comparativo
4.15	Tolueno (6)	Metanol(2)	1.2	82.5	0.0	0.4	0.4	0.9	
4.16	Tolueno (4.5)	Etanol (6)	1.5	82.3	0.0	0.4	0.4	0.9	
4.17	Tolueno (6)	1-Propanol (1.5)	2.6	89.0	0.7	0.5	1.0	2.1	
4.18	Tolueno (6)	1-Butanol (1)	2.8	91.1	0.4	0.4	0.5	1.6	

- 5 Los resultados muestran que con tolueno como disolvente, se pueden usar una variedad de alcoholes alifáticos como moderadores de la reacción.

Los resultados de HPLC de HCAP están entre 82.3 % y 91.1 %.

El 1-butanol pareció dar el mejor resultado en cuanto a la tasa de conversión con respecto al producto (91.1 %).

- 10 Para mejorar aún más la reacción, los inventores comenzaron a investigar la reacción con el moderador que da la tasa de conversión más alta.

Se tomó 1-butanol para estas investigaciones. Véase la parte experimental para los resultados completos.

Tabla 7

Entrada	Disolvente [vol]	Modulador [vol]	HPLC [% de área]						observación
			3- HAP	HCAP	Núcleo 1	Núcleo 2	Núcleo 3	Cadena lateral	
5.1	Tolueno (6)	1-Butanol (1)	2.8	91.1	0.4	0.4	0.5	1.6	
5.2	Tolueno (6)	1-Butanol (2)	2.1	90.8	0.3	0.3	0.4	1.7	
5.3	Tolueno (4)	1-Butanol (2)	2.1	90.8	0.3	0.3	0.5	1.7	
5.4	Tolueno (2)	1-Butanol (2)	1.7	97.6	0.2	0.3	0.2	0.2	
5.5	Tolueno (2)	1-Butanol (2)	7.1	66.3	0.4	0.3	0.6	0.7	10 - 15 °C

5.6	Tolueno (2)	1-Butanol (2)	3.4	87.8	1.0	0.7	1.0	0.8	Aprox. 30 °C
5.7	Tolueno (2)	1-Butanol (2)	1.0	75.2	1.5	1.6	1.6	3.6	Aprox. 60 °C

Durante estas investigaciones se pudo demostrar que el resultado de la reacción no depende en gran medida de la selección correcta de temperatura y cantidad de disolvente y cantidad de cloruro de sulfurilo usados.

- 5 La reacción se puede realizar a temperaturas entre 10 °C y 60 °C con un rendimiento aceptable. Sin embargo, la cloración de la cadena lateral y la sustitución del núcleo aumentan a temperaturas más altas.

Reducción de la cantidad de alcohol alifático.

- 10 Después de estudiar la tecnología de vanguardia, es obvio que es necesaria al menos una proporción equimolar de alcohol alifático para realizar la reacción. (véase la figura 5). Con respecto a las reacciones secundarias que ocurren entre el cloruro de sulfurilo y el alcohol alifático, se podría suponer que se necesita incluso más alcohol alifático para la reacción, ya que estas reacciones secundarias consumen parte del alcohol alifático (Figura 8).

A pesar del mecanismo propuesto y considerando también las reacciones secundarias del cloruro de sulfurilo, que anticiparían la necesidad de un exceso molar de alcoholes alifáticos, los inventores intentaron contra las enseñanzas de la técnica anterior reducir la cantidad de moderador en la reacción.

- 15 En un estudio adicional, por lo tanto, se investigó la influencia de la cantidad de alcohol alifático en la reacción y se intentó reducir la cantidad de alcohol alifático. Véase la tabla 10 para este estudio.

Se pudo demostrar que la reducción de n-butanol a cantidades equimolares no influyó negativamente en el perfil de impurezas o en la tasa de conversión de la reacción. Por lo tanto, una realización preferida de la invención es usar no más de un alcohol alifático equivalente en la reacción.

- 20 Aún más sorprendente es el hecho de que, si el alcohol se usa en cantidades inferiores a equimolares, se incrementó el rendimiento del producto aislado.

Además, en el producto aislado y seco, el perfil de impurezas fue sorprendentemente mejor cuando se usaron cantidades reducidas de alcohol.

Los resultados también muestran que el metanol mostró en estas condiciones de reacción una buena tasa de conversión, perfil de impurezas y rendimiento aislado. Véase la tabla 11

- 25 Por lo tanto, en una realización preferida de la invención, el alcohol se usa en una relación molar de menos de 1 con respecto al derivado de acetofenona.

En una realización más preferida de la invención, el alcohol se usa en una relación molar entre 0.05 y menos de 1 con respecto al derivado de acetofenona.

- 30 Se han obtenido mejores resultados con una cantidad de alcohol en una relación molar entre 0.1 y 0.3 con respecto al derivado de acetofenona.

En resumen, se pudo demostrar que cuando se selecciona tolueno como disolvente para la reacción, se necesitan menos de 1 equivalente de moderador para que la reacción funcione correctamente.

Adicionalmente esto reduce la formación de productos secundarios clorados de la reacción del cloruro de sulfurilo y el alcohol alifático.

- 35 También se intentó realizar la reacción sin moderador, pero no tuvo éxito.

Tabla 8

Ejemplo	Observaciones	Volúmenes				Resultados de HPLC [% a] *						rendimiento [%]
		SO ₂ Cl ₂ [eq.]	Tolueno (dil. de SO ₂ Cl ₂) [g]	n-Butanol [eq.]	Tolueno [Vol]	3-HAP	HCAP	núcleo. 1	núcleo. 2	núcleo. 3	Cadena lateral	
6.1	Ti 20 °C Adición durante 38 min.	1.3	13.32	-	2	49.3	19.8	0.9	28.4	0.3	0.2	18.4
6.2	Ti 50 °C Adición durante 3 h	1.3	13.3	-	2	41.1	21.4	2.5	0.3	2.8	10.2	19.2

La reacción se puede realizar a temperaturas entre 10 °C y 60 °C con un rendimiento aceptable.

Las temperaturas de 20 °C y más han mostrado mejores resultados con respecto a la tasa de conversión y el rendimiento aislado. En una realización preferida de la invención, la temperatura de reacción es de 20 °C o más.

- 5 La temperatura ideal depende del moderador usado. Para el metanol, por ejemplo, la temperatura ideal es 38-42 °C. Para el butanol como moderador, la temperatura ideal es de unos 30 °C.

En una realización preferida, la temperatura de reacción se mantiene a 38 – 42 °C para el uso de metanol como moderador.

El producto se puede usar directamente después de la filtración o se puede purificar además mediante técnicas estándar como métodos cromatográficos o cristalización.

- 10 La cromatografía se puede realizar en sistemas cromatográficos de fase normal o de fase inversa. Los disolventes para la fase móvil son, por ejemplo: acetonitrilo, DCM, metanol, acetona, hidrocarburos alifáticos y otros disolventes estándar. Se puede usar ácido acético o ácido fosfórico para ajustar el pH de la fase móvil. La cristalización se puede realizar con cualquiera de los disolventes descritos en esta solicitud. La reducción de la temperatura puede inducir la cristalización. La cristalización también se puede inducir sembrando la solución.

15 Descripción detallada de la invención

Según las razones antes mencionadas, la invención describe un procedimiento de preparación de acetofenonas monocloradas sustituidas, a partir de la correspondiente acetofenona, preferiblemente 3-hidroxiacetofenona, en presencia de tolueno como se muestra en la figura 9, en la que R₁ y R₂ pueden ser independientemente H u OH o un alquilo C1-C4 sustituido.

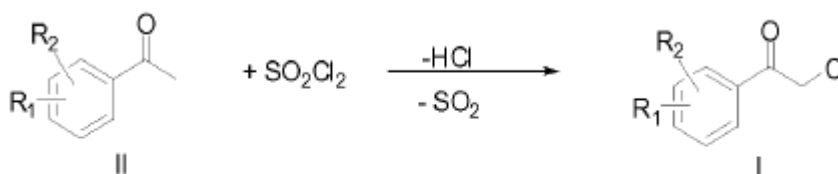


Figura 9

- 20 Esto resuelve el problema de los disolventes clorados como el diclorometano en la reacción. Además, da como resultado una mejor calidad del producto de reacción en términos de productos secundarios en el producto clorado aislado. Además, permite usar un alcohol alifático como moderador en una cantidad de menos de la equimolar, lo que también resuelve el problema de reducir la cantidad de hidrocarburos clorados en la mezcla de reacción y los productos de desecho.

25 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un alcohol alifático en la cantidad de menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

30 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un alcohol alifático en la cantidad de 0.1 a menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un alcohol alifático en la cantidad de 0.1 a 0.5 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un alcohol alifático en la cantidad de 0.1 a 0.3 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

- 35 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un alcohol alifático en la cantidad de 0.2 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol y n-butanol en la cantidad de menos de 1 equivalente molar en comparación a la acetofenona sustituida usada.

- 40 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a 0.5 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada

5 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a 0.3 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.2 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

10 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

15 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a 0.5 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

20 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.1 a 0.3 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de un moderador seleccionado entre metanol y n-butanol en la cantidad de 0.2 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

25 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de metanol como moderador en la cantidad de menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

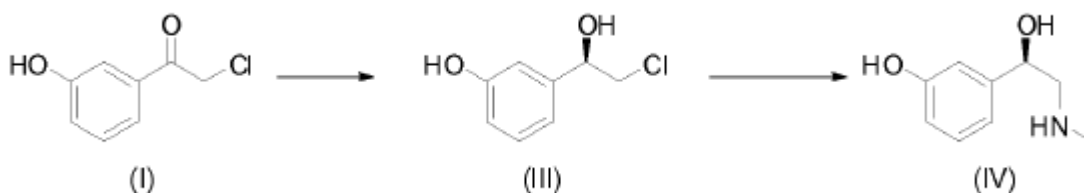
30 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de metanol como moderador en la cantidad de 0.1 a menos de 1 equivalente molar en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de metanol como moderador en la cantidad de 0.1 a 0.5 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

35 En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de metanol como moderador en la cantidad de 0.1 a 0.3 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

En una realización adicional de la invención, la reacción se realiza en presencia de tolueno como disolvente y en presencia de metanol como moderador en la cantidad de 0.2 equivalentes molares en comparación con la acetofenona sustituida usada.

40 La acetofenona clorada producida por las realizaciones mencionadas anteriormente se puede usar para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. Por ejemplo, se puede usar para la síntesis de efedrina:



45 Con el empleo de la nueva forma de fabricación del compuesto (I) en la síntesis de efedrina, no es necesaria la purificación en la última etapa. Debido al bajo contenido de impurezas del compuesto (I) cuando se fabrica mediante el procedimiento descrito y reivindicado en esta invención, todo el procedimiento es más eficaz, más rentable y produce menos impurezas volátiles cloradas en el procedimiento.

Ejemplos

Siempre que la unidad de medida se caracteriza como "resultado de HPLC" o "% de área" o "un %", se indica el resultado de un análisis por HPLC de una solución en isopropanol.

El valor "rendimiento" se refiere al material aislado. El análisis por HPLC muestra la calidad del producto de reacción.

- 5 Cuando la cantidad de disolvente se indica en volúmenes (vol), es el volumen en ml calculado sobre el material de partida en g. 60 g de hidroxiacetofenona en 120 ml de tolueno equivalen a un volumen de tolueno de 2.

Cuando se dan equivalentes, los equivalentes son equivalentes molares calculados sobre el material de partida.

TI significa temperatura interior del reactor. JT significa temperatura de la chaqueta.

Ejemplo 1

- 10 Pruebas de compatibilidad de disolventes con cloruro de sulfurilo

Se agitan 60 ml del disolvente y se agrega cloruro de sulfurilo. La solución se controla visualmente y la temperatura se controla continuamente. Véanse los resultados en la tabla 9

Ejemplo 2

Solubilidad del material de partida en el disolvente.

- 15 A 1 g de HAP se le agregan 5 ml de disolvente. La mezcla se agita en un baño de agua a 20 °C. El disolvente se agrega lentamente con agitación hasta que aparece una solución transparente.

Se anota la cantidad de disolvente usado.

Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)

Procedimiento general para la cloración de 3-hidroxiacetofenon en diclorometano

- 20 Se mezclan 450 g de 3-hidroxiacetofenona con 1 l de diclorometano y 400 ml de metanol. La mezcla se enfría a 5-15 °C.

Mientras se agita, se agregan 300 g de cloruro de sulfurilo en aproximadamente 2 h, la temperatura se mantiene entre 10 y 15 °C. Se agrega una segunda porción de 300 g de cloruro de sulfurilo en aprox. 2 h, se deja que la temperatura suba hasta 17 - 22 °C. Después de la adición, la mezcla se agita al menos 30 minutos a 17 - 22 °C. se agregan 50 ml de agua en aprox. 1 h. La temperatura se mantiene entre 20 y 30 °C. se agregan 75 ml de agua en aprox. 3 h. La temperatura se mantiene entre 20 y 30 °C. Las capas están separadas. La capa acuosa se lava con diclorometano.

- 25

Se combinan las capas orgánicas. Se elimina la capa acuosa del extracto. El diclorometano se separa por destilación de la capa orgánica a un máximo de 65 °C, hasta que la destilación se estanca. La presión se reduce para una mayor concentración. El destilado de la concentración se vuelve a destilar y se puede reusar.

- 30 La calidad de la solución de HCAP en 2-propanol es la siguiente:

3-Hidroxiacetofenon	1 - 3 % de área
2-Clor-1-(2-clor-3-hidroxifenil)-etanona	1 - 2 % de área
2-Clor-1-(3-hidrox-4-clor-fenil)-etanona	1 - 2 % de área
2-Clor-1-(2-clor-5-hidroxifenil)-etanona	2 - 4 % de área
2,2-Diclor-1-(3-hidroxifenil)-etanona	4 - 6 % de área
2-Clor-1-(3-hidroxifenil)-etanona	85 - 90 % de área

- 35

Ejemplo 4

Procedimiento general para la cloración de 3-hidroxiacetofenona (HAP)

- 40 Los resultados de diferentes experimentos se muestran en la tabla 5 y la tabla 6. Si se realizaron cambios en el procedimiento general, esto también se describe en las tablas. Esto podría ser con respecto al volumen de disolvente para HAP, el volumen de disolvente como diluyente para cloruro de sulfurilo, el volumen de alcohol, la temperatura, los equivalentes de cloruro de sulfurilo o el tiempo de adición del cloruro de sulfurilo.

Se disuelven 11.3 g de HAP en la mezcla de disolventes (6 vol. del disolvente y 2 vol. del alcohol alifático) y la mezcla se mantiene a 18 °C. Se agregan 15 g de SO_2Cl_2 a la mezcla con agitación durante un período de 30 minutos manteniendo una temperatura entre 18 y 23 °C.

Se agita la mezcla durante otros 60 minutos y se agregan 50 ml de agua. La fase orgánica se separa y analiza.

5 Ejemplo 5

Procedimiento general para la cloración de 3-hidroxiacetofenona en tolueno y n-butanol

Los resultados de diferentes experimentos se muestran en la tabla 7 y la tabla 10. Si se realizaron cambios en el procedimiento general, esto también se describe en las tablas. Esto podría ser con respecto al volumen de tolueno para HAP, el volumen de tolueno como diluyente para cloruro de sulfúrico, el volumen de butanol, la temperatura, los equivalentes de cloruro de sulfúrico o el tiempo de adición del cloruro de sulfúrico.

Se cargan 10.0 g de HAP (0.073 mol), 5.48 g (1 eq.) de n-butanol y 17.4 g de tolueno en el reactor enchaquetado bajo nitrógeno. La temperatura de la mezcla se mantiene con la temperatura de la chaqueta (JT) 20 °C. Posteriormente, se agregan gota a gota durante 30 minutos 13.3 g de dicloruro de sulfúrico (1.3 eq.), disuelto en 13.3 g (1 Vol) de tolueno, manteniendo la TI a 20 °C. Después de la adición del cloruro de sulfúrico, la mezcla se agita durante 60 minutos a TI 20 °C. Posteriormente, la suspensión se enfría a TI 0-5 °C dentro de aprox. 20 minutos y se agitó a esta temperatura durante aprox. 60 minutos. El producto se filtra y se lava con 20 ml de tolueno en 2 porciones. La torta de filtración se seca durante la noche a 40 °C.

Ejemplo 6

Procedimiento general para la cloración de 3-hidroxiacetofenon en tolueno sin moderador

Se cargan 10.01 g de HAP (0.073 mol), 17.40 g de tolueno en el reactor enchaquetado bajo nitrógeno. La mezcla se calienta. Posteriormente, se agregan gota a gota durante 38 minutos 13.30 g de dicloruro de sulfúrico (1.3 eq.), disuelto en 13.3 g (1 Vol) de tolueno, manteniendo la TI a 20 °C. Después de la adición del cloruro de sulfúrico, la mezcla se agita durante 60 minutos a TI 20 °C. Los disolventes se separan por destilación y el producto se lava con 20 ml de tolueno en 2 porciones. La torta de filtración se seca durante la noche a 40 °C.

25 Ejemplo 7

Los resultados de diferentes experimentos se muestran en la tabla 11. Si se realizaron cambios en el procedimiento general, esto también se describe en la tabla. Esto podría ser con respecto al volumen de tolueno para HAP, el volumen de tolueno como diluyente para cloruro de sulfúrico, el volumen de metanol, la temperatura, los equivalentes de cloruro de sulfúrico o el tiempo de adición del cloruro de sulfúrico.

Procedimiento general para la cloración de 3-hidroxiacetofenon en tolueno y metanol, se cargan 60.0 g de HAP (0.441 mol), 1.4 g (0.1 eq.) de metanol y 105.0 g de tolueno (120 mL - 2 Vol) en el reactor enchaquetado bajo nitrógeno. La mezcla se calienta con una temperatura de chaqueta (JT) de 40 °C. Posteriormente, se agregan en paralelo 1.4 g (0.1 eq.) de metanol, disuelto en 26.2 g (0.5 Vol) de tolueno, y 71.4 g de dicloruro de sulfúrico (1.17 eq.), disuelto en 70.6 g de tolueno en aprox. 70 minutos. A aprox. 80 % de la adición de dicloruro de sulfúrico aumenta el flujo de gas y la temperatura interna (TI) se eleva a 42 °C. La mezcla se agita durante 60 minutos a TI 40 °C. Posteriormente, la suspensión se enfría a TI 20-25 °C en 20 minutos. La suspensión arenosa se agita durante 30 minutos, luego se enfría a TI 0-5 °C en aprox. 20 minutos y se agitó a esta temperatura durante aprox. 4 horas. El producto se filtra y se lava con 104.5 g de tolueno en 2 porciones. La torta de filtración se disuelve con 140.3 g de isopropanol y el filtro se aclara con 20 g de isopropanol. Se destila el isopropanol y se seca el producto durante la noche a 40 °C.

Tabla 9

	DCM	Tetraglyme	THF	Éter	p-dioxano	Metanol	Etanol	Acetona	Acetonitrilo
Minutos	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]	T[°C]
0	18	18	18	20	20	20	20,5	20,5	19
1	18	18	24	20		24	22	23,5	19
4	18,5	20	34	20	32	28	29	32	19
7	18,5	22		20,5					19
12	19	24		21					19
15	19	24		21,5					19
20	19	25		22,5					19
25	19	25		22,5					19
28	19,5	25,5		23					19
31	19,5	25		23					19
34	19,5	25		23,5					19
45	19,5	25		24					19
observaciones	Ninguna	Ligera evolución gaseosa, color verde amarillento.	Evolución drástica de gas y aumento de temperatura	Ligera evolución gaseosa	Evolución drástica de gas y aumento de temperatura	Evolución drástica de gas y aumento de temperatura	Evolución drástica de gas y aumento de temperatura	Evolución drástica de gas y aumento de temperatura	Amarillento inmediatamente

Tabla 10

Ejemplo	Observaciones*	Volúmenes				Resultados de HPLC [% a]*						rendimiento [%]
		SO ₂ Cl ₂ [eq.]	Tolueno (dil. de SO ₂ Cl ₂) [g]	n- Butanol [eq.]	Tolueno [Vol]	3-HAP	HCAP	núcleo. 1	núcleo. 2	núcleo. 3	Cadena lateral	
5.8		1.3	n. a.	2	2	3.5	89.8	0.4	0.4	0.7	1.8	48.6
5.9		1.3	13.36	1.5	2	0.7	98.6	<0.05	0.2	0.2	0.3	65.3
5.10		1.3	13.3	1.0	2	2.0	97.5	<0.05	0.1	0.1	0.2	68.9
5.11	TI 20 °C	1.3	13.28	0.5	2	2.5	96.5	<0.05	0.2	0.3	0.5	68.8
5.12	TI 20 °C	1.3	13.31	0.1	2	2.5	96.5	<0.05	0.2	0.3	0.5	69.3
5.13	TI 10 °C	1.3	13.29	0.1	2	1.5	97.7	<0.05	0.15	0.26	0.33	65.4
5.14	TI 30 °C	1.3	13.29	0.1	2	2.34	96.95	<0.05	0.09	0.21	0.42	68.9
5.15	TI 40 °C	1.3	13.33	0.1	2	0.07	98.22	n. d.	0.17	0.72	0.82	61.5
5.16	TI 30 °C Adición durante 3 h	1.3	13.29	0.1	2	1.33	97.65	n. d.	0.10	0.35	0.56	67.4
5.17	TI 20-30 °C	1.3	13.28	0.25	2	2.37	96.99	n. d.	0.10	0.15	0.39	70.8
5.18	TI 30 °C Adición durante 3 h	1.15	11.42	0.1	2	1.52	97.09	0.02	0.17	0.55	0.65	61.9
5.19	TI 40 °C Adición durante 3 h	1.15	11.45	0.1	2	1.38	97.56	0.04	0.11	0.24	0.44	70.4
5.20	TI 30 °C Adición durante 3 h	1.15	11.44	0.2	2	2.03	97.56	n. d.	0.07	0.16	0.18	73.9
5.21	TI 30 °C Adición durante 0.5 h	1.15	11.4	0.2	2	2.19	97.34	n. d.	0.07	0.16	0.24	78.2
5.22	TI 30 °C Adición durante 0.5 h	1.15	11.44	0.2	3	1.81	97.61	n. d.	0.08	0.21	0.30	74.5

*Las observaciones contienen diferencias con el procedimiento estándar

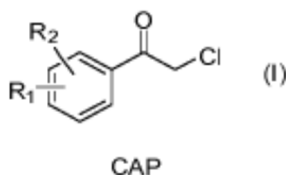
Tabla 11

Ejemplo	Observaciones*	Volúmenes				Resultados de HPLC [% a]*									Rendimiento [%]
		SO ₂ Cl ₂ [eq.]	Tolueno (dil. de SO ₂ Cl ₂) [g]	Metanol [eq.]	Tolueno [Vol]	3-HAP	RRT 0.92	HCAP	RRT 1.01	núcleo 1	núcleo 2	núcleo 3	Cadena lateral	RRT 1.30	
7.1	TI 10-12 °C	1.15	35.3	0.2	2	6.4	0.4	73.6	n. d.	3.4	0.4	3.5	1.7	0.3	62.2
7.2	TI 19-22 °C	1.15	35.3	0.2	2.5	0.63	n. d.	98.18	n. d.	n. d.	0.10	0.32	0.63	0.08	78.5
7.3	TI 30-34 °C	1.16	-	0.2	2.5	0.3	n. d.	98.4	n. d.	n. d.	0.1	0.3	0.8	n. d.	74
7.4	TI 35-37 °C	1.16		0.2	2.5	2.1	n. d.	97.1	n. d.	n. d.	0.1	0.1	0.2	0.1	80.1
7.5	TI 38-42 °C	1.17		0.2	2.5	2.0	n. d.	97.5	n. d.	0.1	0.1	0.2	0.8	0.1	78.4
7.6	TI 38-42 °C	1.06		0.2	2.5	2.9	n. d.	95.5	n. d.	0.1	0.1	0.3	0.9	0.1	82
7.7	TI 38-42 °C	1.1		0.2	2.5	1.7	n. d.	97.8	n. d.	n. d.	0.1	0.1	0.2	0.1	82
7.8	TI 38-42 °C	1.17		0.2	2.5	1.54	n. d.	97.81	n. d.	n. d.	0.07	0.15	0.12	n. d.	80
7.9	TI 38-42 °C	1.15		0.2	2.5	1.8	n. d.	98.0	n. d.	n. d.	0.05	0.08	0.08	n. d.	81
7.10	TI 38-42 °C	1.15		0.2	2.5	1.8	n. d.	98.0	n. d.	n. d.	0.04	0.08	0.12	n. d.	82

*Las observaciones contienen diferencias con el procedimiento estándar

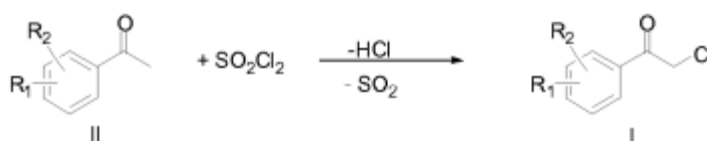
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula (I)



5

En la que un compuesto de fórmula II se clora con cloruro de sulfuro para formar un compuesto de fórmula I según el siguiente esquema:



en el que R₁ y R₂ son independientemente H u OH o un alquilo C1-C4 sustituido y en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de tolueno y en el que la temperatura de la reacción es superior a 20 °C

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R₁ es 3-OH y en el que R₂ es H, de modo que el compuesto de fórmula II es 3-hidroxiacetofenona.

3. Un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores en el que adicionalmente la reacción comprende la presencia de un alcohol alifático.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el alcohol alifático se selecciona del grupo de: metanol, etanol, 1-propanol y 1-butanol.

15

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el alcohol alifático es metanol.

6. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 4 o 5, en el que el contenido de alcohol alifático es menos de 1.0 equivalente molar en comparación con la fórmula (II).

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que el contenido de alcohol alifático está en el intervalo desde 0.1 a 0.5 equivalentes molares en comparación con la fórmula (II)

20

8. Un procedimiento según la reivindicación 7 en el que el contenido de alcohol alifático es de 0.2 equivalentes molares en comparación con la fórmula (II).

9. Un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores en el que la temperatura de la reacción es mayor que 30 °C

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la temperatura está entre 38 °C y 42 °C.

25

11. Un procedimiento de preparación de efedrina que comprende las siguientes etapas

- preparación de 3-hidroxicloroacetofenona (I) con R₁ = H y R₂ = 3-OH según una de las reivindicaciones anteriores

- reducción asimétrica de la funcionalidad carbonilo al alcohol respectivo (III), y

- conversión del cloruro en metilamina para formar efedrina (IV)

