



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 290**

51 Int. Cl.:
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03727683 .9**
86 Fecha de presentación : **21.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1506155**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54 Título: **Procedimiento continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva de β -cetoésteres.**

30 Prioridad: **22.05.2002 GB 0211716**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 289 290 T3

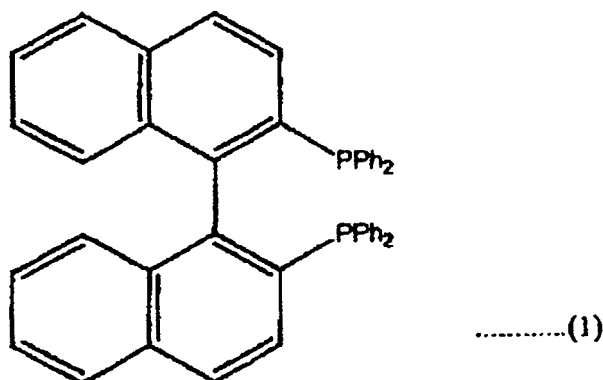
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva de β -cetoésteres.

La presente invención se refiere a un proceso para la hidrogenación asimétrica catalítica de β -cetoésteres.

Es posible formar compuestos intermedios farmacéuticos útiles mediante la hidrogenación enantioselectiva de β -cetoésteres. La hidrogenación se cataliza mediante complejos de BINAP-Ru(II) que contienen halógeno (*Tetrahedron Letters*, vol. 32, n° 33, págs. 4163-4166, 1991). El ligando BINAP (2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo posee la fórmula (1):



En la patente estadounidense n° 6162951 se divulgan los procesos para la preparación de los catalizadores BINAP apropiados para su uso en las reacciones de hidrogenación asimétrica catalizadoras. Kitamura *et al.* hacen mención del uso de Ru(OCOCH₃)₂[[S]-BINAP] en la hidrogenación enantioselectiva del etil 4-cloroacetoacetato en *Tetrahedron Letters*, vol. 29, n° 13, págs. 1555-1556, 1988. Kitamura *et al.* afirman que la reacción (esquema A) se lleva a cabo en un periodo de cinco minutos, produciendo el (R)-alcohol en un 97% en exceso enantiomérico.

Pavlov *et al.* investigaron la misma reacción en *Russian Chemical Bulletin*, vol. 49, n° 4, abril, 2000, págs. 728-731. Pavlov *et al.* estudiaron los efectos de la naturaleza del solvente, la temperatura de reacción, la presión, la adición de ácidos y la relación de reactivo en el rendimiento y el grado de un enriquecimiento enantiomérico de los productos de la reacción.

Ager y Laneman elaboraron un informe sustancial con respecto a las reducciones de los sistemas 1,3-dicarbonilo con catalizadores de rutenio-biarilbisfosfina, el cual se incluye en *Tetrahedron, Asymmetry*, vol. 8, n° 20, págs. 3327-3355, 1997.

En la patente EP-A-0295109 se muestra un proceso para la preparación de un alcohol ópticamente activo que comprende un derivado de ácido β -ceto hidrogenante simétricamente en presencia de un complejo de fosfina de rutenio ópticamente activo que actúa como catalizador. Se afirma que el alcohol resultante posee una pureza óptica elevada. En las patentes estadounidenses n° 5198561, 4739085, 4962242, 5198562, 4691037, 4954644 y 4994590 se divulgan otros ejemplos de reacciones de hidrogenación simétricas y de catalizadores para las mismas.

Aunque se ha estudiado exhaustivamente la hidrogenación enantioselectiva de los β -cetoésteres, hasta el momento presente no se ha logrado obtener un desarrollo comercial satisfactorio. Los estudios del estado de la técnica anterior han centrado principalmente su atención en las técnicas de proceso discontinuo a escala de laboratorio, las cuales requieren presiones y temperaturas elevadas, requisitos que no resultan prácticos a escala comercial (R. Noyon *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, 109, págs. 5856-5858 (1987) o US 5508435). Asimismo, los procesos del estado de la técnica anterior requieren una relación baja entre el sustrato y el catalizador (normalmente alrededor de 2.000-10.000:1) para obtener un buen grado de enantioselectividad. Los catalizadores ligandos BINAP u otros de bisarilo basados en bisfosfina resultan costosos y a menudo representan el gasto más elevado en estos procesos. Dichos procesos, que presentan una relación baja entre sustrato y catalizador, resultan a menudo poco económicos. En WO-A-00/29370 se describe un proceso de este tipo.

Por consiguiente, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un proceso comercialmente satisfactorio para la hidrogenación enantioselectiva de los β -cetoésteres. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que pueda llevarse a cabo de forma continua.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva de los β -cetoésteres que comprende:

ES 2 289 290 T3

(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 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;

(c) el contacto entre el sustrato, el catalizador y el hidrógeno en la zona de hidrogenación durante un periodo de residencia que resulte eficaz para que se produzca al menos una hidrogenación catalítica enantioselectiva parcial del β -cetoéster; la relación molar entre sustrato y catalizador en la zona de hidrogenación es como mínimo de 15.000:1;

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

(e) 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;

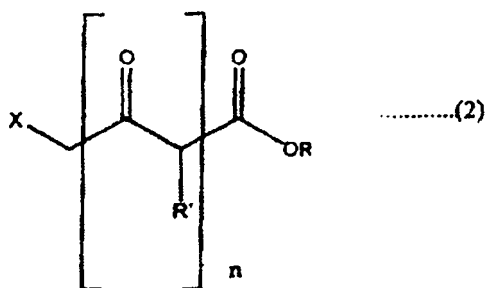
(f) la retirada del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente separado como un producto; y

(g) el suministro opcional de al menos parte del material restante desde la zona de separación a la zona de hidrogenación.

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

La zona de hidrogenación catalítica se mantiene preferentemente a una temperatura mínima de 75°C, aunque se prefiere una temperatura mínima de 90°C y se prefiere aún más una temperatura mínima de 100°C. En un proceso preferido de acuerdo con la invención, la zona de hidrogenación catalítica se mantiene a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C.

Es posible llevar a cabo el proceso de la invención sin un solvente. Sin embargo, en determinados procesos acordes a la invención se puede utilizar un solvente. Por ejemplo, se puede seleccionar un solvente de entre el metanol, el etanol/diclorometano o una mezcla de dichos solventes, por ejemplo el metanol/diclorometano. Un solvente preferido es el etanol. Preferentemente, el β -cetoéster es un 4-cloroacetato, apropiadamente de la fórmula (2):



en la que X, R y R' son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquilo arilo 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 1,3, β,δ -dicetoéster.

El catalizador 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 $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+ [\text{RuCl}\{\text{p-MeO-BINAP}\}_2\{\mu\text{-Cl}\}_3]^-$, $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+ \text{RuCl}(\text{p-MeO-BINAP})_2(\mu\text{-Cl})_3$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-MeO-BINAP})]$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-Tol-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{m-Tol-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(3,5\text{-}(t\text{-Bu})_2\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-Cl-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{p-F-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(3,5\text{-}(\text{Me})_2\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{H}_3\text{-BINAP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIMOP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{FUMOP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIFUP})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{BIPHEM})]\text{I}$, $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{MeOI-BIPHEP})]\text{I}$, $[\text{RuCl}_2(\text{tetraMe-BITIANP})(\text{DMF})_n]$, $[\text{RuCl}_2(\text{BITIANP})(\text{DMF})_n]$, $[\text{RuBr}_2(\text{BIPHEMP})]$, $[\text{RuBr}_2(\text{MeO-BIPHEMP})]$, $[\text{RuCl}(\text{BINAP})_2(\text{MeCN})]$, $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{p-TolBINAP})_2(\text{MeCN})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{MeO-BIPHEP})_2(\text{MeCN})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{BIPHEP})_2(\text{MeCN})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{BIPHEMP})_2]$ o $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-Me-alilo})_2(\text{MeO-BIPHEP})]$ o una combinación de dos o más de los mismos.

ES 2 289 290 T3

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 W0-A-98/04543, US 5292939 y US 6114566.

Preferentemente, el periodo de residencia en la zona de hidrogenación es inferior a 30 minutos, se prefiere que sea inferior a 15 minutos, se prefiere aún más que sea inferior a 10 minutos e idóneamente debería ser inferior a 5 minutos.

Los inventores han descubierto que la velocidad de reacción desempeña una función fundamental en la hidrogenación catalítica selectiva de los beta-cetoésteres. Un periodo de reacción prolongado tiene como consecuencia la descomposición del sustrato en impurezas de ácido que pueden afectar negativamente al rendimiento del catalizador, perjudicando su grado de enantioselectividad, produciendo una relación inferior entre sustrato y catalizador y fomentando la formación de impurezas no deseadas en el comportamiento químico. Un exceso de hidrógeno y/o un periodo de reacción prolongado también pueden contribuir a la descomposición del catalizador en Tu^0 , lo que facilita una reducción aquiral, produciendo una enantioselectividad inferior y una relación más baja entre sustrato y catalizador.

El comportamiento químico de la reducción asimétrica se ve limitado por la velocidad a la que se puede suministrar el hidrógeno a la reacción. El suministro rápido de hidrógeno a la reacción mejora la calidad del producto y la enantioselectividad y fomenta relaciones significativamente superiores entre el sustrato y el catalizador. Por consiguiente, con frecuencia se desea llevar a cabo este proceso a una presión alta y/o una temperatura alta.

Mediante la adopción de un proceso continuo, de acuerdo con la invención, es posible controlar cuidadosamente las condiciones de reacción y la estequiometría de los agentes reactivos para proporcionar ventajas significativas con respecto a los procesos por lotes del estado de la técnica anterior.

Ello tiene como resultado un proceso (de acuerdo con la invención) capaz de proporcionar un producto de calidad superior, un rendimiento superior, una relación superior entre sustrato y catalizador y un exceso enantiomérico superior al que ha sido posible en la práctica hasta la fecha, al menos por lo que respecta a los procesos a escala comercial.

Un requisito clave en la fabricación de β -cetoésteres hidrogenados asimétricamente 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 preferentemente superior a aproximadamente el 95%, prefiriéndose que sea superior a aproximadamente el 96%, prefiriéndose aún más que sea superior a aproximadamente el 97%, y prefiriéndose de forma idónea que sea superior a aproximadamente el 98%, por ejemplo aproximadamente un 99% o una cifra más elevada.

En el proceso de la invención, la relación molar entre sustrato y catalizador en la zona de hidrogenación es como mínimo de 15.000:1, se prefiere que sea como mínimo de aproximadamente 20.000:1, se prefiere aún más que sea como mínimo de aproximadamente 30.000:1, e idóneamente debería ser como mínimo de aproximadamente 40.000:1, por ejemplo 50.000:1 o superior. También se pueden tomar en consideración en el proceso de la invención relaciones molares entre sustrato y catalizador de hasta aproximadamente 65.000:1 o incluso superiores.

A continuación se describe en mayor detalle el proceso de la invención, haciéndose referencia al siguiente dibujo, en el que:

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

Por lo que respecta a la Figura 1, se muestra en la misma un reactor de hidrogenación catalítica (1) que, en esta configuración, está construido a base de la aleación Hastalloy. El reactor (1) está rodeado de serpentines de calefacción (2) cuya función es mantener al reactor a una temperatura adecuada para la hidrogenación catalítica enantioselectiva del β -cetoéster.

En el proceso de la invención se proporciona un sustrato al reactor (1) a través de la línea (3), el controlador de flujo (4) y las líneas (5 y 6). A la corriente en la línea (6) se suma una corriente de catalizador que llega a través de la línea (7), el controlador de flujo (8) y las líneas (9 y 10) y una corriente que contiene hidrógeno que llega a través de la línea (11), el controlador de flujo (12) y las líneas (13 y 14).

En este ejemplo, el sustrato es etilo 4-cloroacetoacetato, el catalizador es $R-[RuCl_2\{BINAP\}]_n$ y la corriente que contiene hidrógeno suministrada en las líneas (11, 13, 14, 10 y 6) se suministra a una presión parcial suficiente para mantener la presión parcial del hidrógeno en el reactor (1) a 100 bares. El reactor (1) se mantiene a una temperatura de 100°C.

Los materiales de partida se suministran continuamente al reactor (1) y el periodo de residencia en el reactor (1) es suficiente para lograr la hidrogenación del etilo 4-cloroacetoacetato a (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxitirato. La mezcla de los productos de reacción del reactor (1) se retira continuamente a través de la línea (15), pasando a través de la línea (16) al tanque de separación (17). La presión de hidrógeno se alivia a través de la línea (18) y de la válvula de control de presión (19), descargándose también cualquier residuo gaseoso no deseado. La mezcla de los productos de

ES 2 289 290 T3

reacción pasa a la línea (20) y, cuando el reactor funciona como un reactor de flujo de pistón, se recupera en la línea (20a), puesto que la válvula (21a) se encontrará cerrada en esta configuración. Cuando se opera el reactor como un reactor de bucle continuo, la mezcla de los productos de reacción pasa por la línea (21), a través de la válvula abierta (21a) y la bomba de reciclaje (22), y se recicla a la línea (14) en las líneas (23, 24 y 25). Se extrae una corriente de productos en la línea (26).

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 hidrogenación continuo, tal y como se describe en los siguientes ejemplos.

15 Ejemplo 1

(Comparativo)

Se cargó un reactor Parr de acero inoxidable de 600 mililitros con etanol (340 ml) y etilo-4-cloroacetato (53 g). Se puso en marcha el agitador del reactor y se fijó la velocidad a 600 rpm. Se presurizó el reactor a 7 bares mediante el uso de nitrógeno y se continuó agitando durante 5 minutos. Después de 5 minutos se vació el reactor lentamente a presión ambiental, repitiéndose el ciclo de presurización/despresurización cinco veces para garantizar la eliminación completa del oxígeno disuelto. Al final del último ciclo, se fijó la temperatura de ajuste del reactor a 95°C. Se introdujo una cantidad precisa (23 mg) del catalizador (R)-[RuCl₂(BINAP)]_n en un recipiente de transferencia de catalizador y se purgó el recipiente utilizando nitrógeno durante 5 minutos. Se extrajo el catalizador del recipiente de transferencia utilizando un solvente desoxigenado, vertiéndose a una bomba de inyección de acero inoxidable de 100 ml conectada al reactor Parr. Cuando la temperatura del reactor Parr estaba comprendida entre 95°C y 100°C, se presurizó la bomba de inyección a 100 bares mediante el uso de hidrógeno. A continuación, se abrieron las válvulas correspondientes para transferir la mezcla de catalizador y el hidrógeno al reactor. Se agitaron los contenidos del reactor a 600 rpm durante 30 minutos, antes de enfriarse a una temperatura inferior a 30°C. Después se vació el reactor lentamente a temperatura ambiental. Los contenidos del reactor se transfirieron a un matraz de evaporación de película rotatorio de 1 litro y se evaporó la mezcla a un peso constante mediante la aplicación de vacío y un baño de agua caliente. Se sometió el residuo a una destilación de recipiente al vacío para generar un producto de líquido oleaginoso transparente y sin color de etilo (S)-(-)-4-cloro-3-hidroxi-butirato con >98% de rendimiento, >98% de pureza y un 94% de exceso enantiomérico.

Ejemplo 2

Se cargó un tanque de alimentación con 3,6 litros de solvente de etanol. Se desoxigenó el solvente al bombarlo a través de una boquilla de pulverización, a la vez que se presurizó a 7 bares con nitrógeno, y posteriormente se despresurizó mediante una válvula de aguja a una velocidad controlada. Se repitió el ciclo de presurización/despresurización tres veces y se automatizó la totalidad del proceso mediante el uso de un sistema de control basado en controles lógicos programables (PLC). De forma similar, se cargó un segundo tanque de alimentación con etilo-4-cloroacetato (3,6 litros) y se desoxigenó utilizando el protocolo descrito anteriormente. Se cargó el catalizador, (R)-[RuCl₂(BINAP)]_n (149 mg) en un recipiente de transferencia y se purgó dicho recipiente usando nitrógeno antes de transferir el catalizador al tanque de alimentación del solvente. La solución del catalizador poseía una concentración de 52,2 mg/kg.

Los dos sistemas de alimentación estaban conectados al sistema de reactor de hidrogenación continua a través de dos bombas de alta presión. El sistema de reactor de hidrogenación continua estaba fabricado a base de la aleación Hastalloy 276 y comprendía una serie de mezcladores estáticos en línea que proporcionaban un periodo de residencia de entre 30 y 35 segundos. Los mezcladores estáticos también garantizaban una buena mezcla de las corrientes de proceso y una absorción rápida del hidrógeno. El sistema de reactor estaba equipado con una bomba de reciclaje y una válvula en línea que permitía su funcionamiento como reactor de flujo de pistón (RFP, válvula cerrada) o reactor de bucle continuo (RBC, válvula abierta). El sistema estaba equipado con un separador de gas/líquido y se controlaba el nivel de líquido dentro del separador mediante un sensor de presión diferencial, que a su vez operaba una válvula de control de flujo de salida. El sistema de reactor se controlaba mediante un sistema de control basado en controles lógicos programables (PLC). El reactor de hidrogenación fue presurizado utilizando hidrógeno y la presión se mantuvo entre 90 y 100 bares mediante la alimentación continua de hidrógeno a través de un controlador de flujo de masa a una velocidad de 2,7 g/h. Los licores de reacción pasaron a través de un intercambiador de calor mediante el uso de una bomba, de forma que la temperatura del proceso se mantuvo entre 102°C y 105°C.

El sistema descrito anteriormente se operó como un reactor de flujo de pistón. Se fijó la velocidad de flujo del etilo-4-cloroacetato en 2,6 ml/minuto y la velocidad de flujo de la solución del catalizador en 8,9 ml/minuto. Estos flujos proporcionaron una concentración de proceso de 30% p/p y una relación entre sustrato y catalizador de 20.000:1.

ES 2 289 290 T3

Durante una serie de ejecuciones continuas, que oscilaron cada una entre 4 y 8 horas, el reactor convirtió sistemáticamente >99% de etilo-4-cloroacetoacetato a (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxi-butirato, el cual fue aislado tras eliminar los solventes por evaporación para proporcionar un rendimiento químico de >98% y un exceso enantiomérico de 98-99%.

5 Ejemplo 3

Se configuró el reactor como en el Ejemplo 2, con la excepción de que se operó como un reactor de bucle continuo. Se fijó la velocidad de flujo del etilo-4-cloroacetoacetato en 2,55 ml/minuto y la velocidad de flujo de la solución de catalizador de etanol en 6,60 ml/minuto, con una concentración de catalizador de 45,8 mg/kg. Estos flujos proporcionaron una concentración de proceso de 37% p/p y una relación entre sustrato y catalizador de 65.000:1.

Durante una serie de ejecuciones continuas, que oscilaron cada una entre 4 y 8 horas, el reactor convirtió sistemáticamente >99% de etilo-4-cloroacetoacetato a (S)-etilo-4-cloro-3-hidroxi-butirato, el cual fue aislado tras eliminar los solventes por evaporación para proporcionar un rendimiento químico de >98% y un exceso enantiomérico de 98-99%.

15 Ejemplo 4

(Comparativo)

20 Se cargó un reactor Parr de acero inoxidable de 600 mililitros con etanol (340 ml) y éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico (76 g). Se puso en marcha el agitador del reactor y se fijó la velocidad en 600 rpm. Se presurizó el reactor a 7 bares mediante el uso de nitrógeno y se continuó agitando durante 5 minutos. Después de 5 minutos, se vació el reactor lentamente a presión ambiental y se repitió el ciclo de presurización/despresurización cinco veces para garantizar la eliminación completa del oxígeno disuelto. Al final del último ciclo, se fijó la temperatura de ajuste del reactor a 95°C. Se introdujo una cantidad precisa (23 mg) del catalizador (R)-[RuCl₂(BINAP)]_n en un recipiente de transferencia de catalizador y se purgó el recipiente utilizando nitrógeno durante 5 minutos. Se extrajo el catalizador del recipiente de transferencia utilizando un solvente desoxigenado, vertiéndose a una bomba de inyección de acero inoxidable de 100 ml conectada al reactor Parr. Cuando la temperatura del reactor Parr se encontraba entre 95°C y 100°C, se presurizó la bomba de inyección a 100 bares mediante el uso de hidrógeno. A continuación, se abrieron las válvulas correspondientes para transferir la mezcla de catalizador e hidrógeno al reactor. Se agitaron los contenidos del reactor a 600 rpm durante 40-45 minutos, antes de enfriarse a una temperatura inferior a 30°C. Después se vació el reactor lentamente a una presión ambiental. Los contenidos del reactor se transfirieron a un matraz de evaporación de película rotatorio de 1 litro y se evaporó la mezcla a un peso constante mediante la aplicación de vacío y un baño de agua caliente. Se sometió el residuo a una destilación de recipiente a recipiente al vacío para generar un producto de líquido oleaginoso transparente y sin color de éster tert-butílico de ácido 3R,5S-6-cloro-3,5-dihidroxi-hexanoico con >95% de rendimiento, un 90% de pureza y un 93% de exceso enantiomérico.

Ejemplo 5

40 Se cargó un tanque con 3,6 litros de solvente de etanol. Se desoxigenó el solvente al bombarlo a través de una boquilla de pulverización, a la vez que se presurizó a 7 bares con nitrógeno, y posteriormente se despresurizó mediante una válvula de aguja a una velocidad controlada. Se repitió el ciclo de presurización/despresurización tres veces y se automatizó la totalidad del proceso mediante el uso de un sistema de control basado en controles lógicos programables (PLC). De forma similar, se cargó un segundo tanque de alimentación con éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico (3,6 litros) y se desoxigenó utilizando el mismo protocolo descrito anteriormente. Se cargó el catalizador, (R)-[RuCl₂(BINAP)]_n (150 mg) en un recipiente de transferencia y se purgó el recipiente usando nitrógeno antes de transferir el catalizador al tanque de alimentación del solvente. La solución del catalizador poseía una concentración de 52,6 mg/kg.

50 Los dos sistemas de alimentación estaban conectados al sistema de reactor de hidrogenación continua a través de dos bombas de alta presión. El sistema de reactor de hidrogenación continua estaba fabricado a base de la aleación Hastalloy 276 y comprendía una serie de mezcladores estáticos en línea que proporcionaban un periodo de residencia de entre 30 y 35 segundos. Los mezcladores estáticos también garantizaban una buena mezcla de las corrientes de proceso y una absorción rápida del hidrógeno. El sistema de reactor estaba equipado con una bomba de reciclaje y una válvula en línea que permitía un funcionamiento como un reactor de flujo de pistón (RFP, válvula cerrada) o un reactor de bucle continuo (RBC, válvula abierta). El sistema estaba equipado con un separador de gas/líquido y se controló el nivel de líquido dentro del separador mediante un sensor de presión diferencial, que a su vez operaba una válvula de control de flujo de salida. Se controló el sistema de reactor mediante un sistema de control basado en controles lógicos programables (PLC). Se presurizó el reactor de hidrogenación usando hidrógeno y se mantuvo la presión entre 90 y 100 bares mediante la alimentación continua del hidrógeno a través de un controlador de flujo de masa a una velocidad de 2,7 g/h. Los licores de reacción pasaron a través de un intercambiador de calor mediante el uso de una bomba, de forma que la temperatura del proceso se mantuvo entre 102°C y 105°C.

65 El sistema descrito anteriormente se operó como un reactor de flujo de pistón. Se fijó la velocidad de flujo del éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico a 3,7 ml/minuto y la velocidad de flujo de la solución del catalizador a 9,0 ml/minuto. Estos flujos proporcionaron una concentración de proceso de 30% p/p y una relación entre sustrato y catalizador de 20.000:1.

ES 2 289 290 T3

Durante una serie de ejecuciones continuas, que oscilaron cada una entre 4 y 8 horas, el reactor convirtió sistemáticamente >90% de éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico a éster tert-butílico de ácido 3R,5S-6-cloro-3,5-dihidroxi-hexanoico, el cual fue aislado tras eliminar los solventes por evaporación para proporcionar un rendimiento químico de >95% y un exceso enantiomérico de 97-98%.

5

Ejemplo 6

Se configuró el reactor como en el Ejemplo 5, con la excepción de que se operó como un reactor de bucle continuo. Se fijó la velocidad de flujo del éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico a 3,7 ml/minuto y la velocidad de flujo de la solución de catalizador de etanol a 6,73 ml/minuto, con una concentración de catalizador de 46,7 mg/kg. Estos flujos proporcionaron una concentración de proceso de 37% p/p y una relación entre sustrato y catalizador de 65.000:1.

10

15

Durante una serie de ejecuciones continuas, que oscilaron cada una entre 4 y 8 horas, el reactor convirtió sistemáticamente >95% de éster tert-butílico de ácido 6-cloro-3,5-dioxo-hexanoico a éster tert-butílico de ácido 3R,5S-6-cloro-3,5-dihidroxi-hexanoico, el cual fue aislado tras eliminar los solventes por evaporación para proporcionar un rendimiento químico de >95% y un exceso enantiomérico de 97-98%.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso continuo para la hidrogenación catalítica enantioselectiva de β -cetoésteres que comprende:

- 5 (a) el suministro de una zona de hidrogenación catalítica y su mantenimiento a una temperatura y presión que resulten eficaces para la hidrogenación catalítica de los β -cetoésteres;
- 10 (b) 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;
- 15 (c) el contacto entre el sustrato, el catalizador y el hidrógeno en la zona de hidrogenación durante un periodo de residencia que sea eficaz para que se produzca al menos una hidrogenación catalítica enantioselectiva parcial del β -cetoéster; la relación molar entre sustrato y catalizador en la zona de hidrogenación es como mínimo de 15.000:1;
- 20 (d) la retirada continua de la zona de hidrogenación de una mezcla de productos de reacción que comprenda el β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente, el β -cetoéster sin reaccionar, el catalizador y el hidrógeno.
- 25 (e) 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 productos de reacción;
- (f) la retirada del β -cetoéster hidrogenado enantioselectivamente separado como un producto; y
- (g) el suministro opcional de al menos parte del material restante desde la zona de separación a la zona de hidrogenación.

2. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zona de hidrogenación se mantiene a una presión de al menos 75 bares.

30 3. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la zona de hidrogenación se mantiene a una presión de entre 100 y 150 bares.

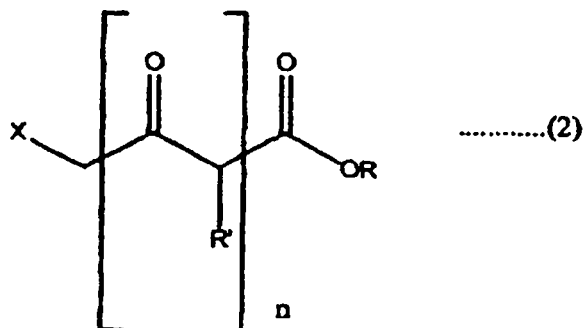
4. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 3, en el que el periodo de residencia en la zona de hidrogenación es inferior a 30 minutos.

35 5. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el periodo de residencia en la zona de hidrogenación es inferior a 15 minutos.

40 6. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, en el que la zona de hidrogenación se mantiene a una temperatura mínima de 75°C.

7. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la zona de hidrogenación se mantiene a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C.

45 8. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 7, en el que el β -cetoéster preferentemente posee la fórmula (2):



60 en la que R, R' y X son seleccionadas independientemente de entre el hidrógeno, los grupos alquilo, arilo, alquilo arilo 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; o X = R; y n está comprendida entre 1 y 4.

65 9. Un proceso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 8, en el que el catalizador es un BINAP u otro catalizador ligando de bisarilo basado en bisfosfina.

