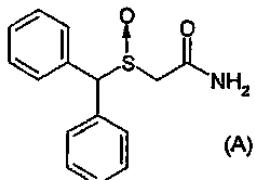


Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способу энантиоселективного синтеза отдельных энантиомеров или энантиомерно обогащенной формы модафенила и других структурно родственных соединений.

Уровень техники

Модафенил ($C_{15}H_{15}NO_2S$) формулы (A), также известный как 2-(бензидрилсульфинил)ацетамид или 2-[(дифенилметил)сульфинил]ацетамид, представляет собой синтетическое производное ацетамида, обладающее способностью стимулировать пробуждение, структура и синтез которого описаны в US 4177290.



Модфенил содержит стереогенный центр при атоме серы и, таким образом, существует в виде двух оптических изомеров, т.е. энантиомеров.

Применение модафенила и его рацемической формы были одобрены United States Food and Drug Administration для лечения чрезмерной дневной сонливости, связанной с нарколепсией.

US 4927855 касается энантиомеров модфенила в особенности левовращающего изомера и его применения для лечения депрессии и расстройств у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера.

В соответствие с цитированным документом такие энантиомеры модафенила получают по способу, включающему метод хирального расщепления, предполагающего образование соли рацемата модафиновой кислоты, также называемой бензидрилсульфинилкусной кислотой, с (-)- α -метилбензиламином, хиральным, оптически чистым амином. Полученные диастереоизомеры подвергают разделению и в итоге один из выделенных диастереоизомеров превращают в оптически чистую модафиновую кислоту в результате гидролитического распада или расщепления связи. В результате, левовращающий изомер модафиновой кислоты получают из рацемической модафиновой кислоты с очень низкими выходами порядка 21%.

Для того чтобы получить отдельный энантиомер модафенила выделенный энантиомер модафиновой кислоты подвергают дополнительной обработке в результате проведения этерификации и амидирования.

Так, модафиниловый энантиомер получают из рацемической модафиновой кислоты с выходом около 6%, рассчитанным с учетом выхода в каждой стадии.

В качестве альтернативных путей получения энантиомерно чистого модафенила в литературе описаны различные методы энантиоселективного окисления, катализируемые металлами, или стехиометрические асимметричные реакции, промотируемые переходными металлами, предназначенные для получения хиральных сульфоксидов химическим окислением соответствующих сульфидов (Kagan H.B. In "Catalytic Assymetric Synthesis"; Ogima I., Ed. VCH: New York 1993, 203-226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986; 42, 5459-5495; Procter D.J., Chem. Soc. Perkin Trans 1999; 835-872; Fernandez I., et al., Chem. Review 2002; A-BC). Методы энантиоселективного окисления предусматривают использование комплексов металлических катализаторов с хиральными лигандами такими, как диэтилтартрат, C_2 -симметричные диолы, или C_3 -симметричных хиральных триалканоламиновых комплексов титана (IV), C_3 -симметричных триалканоламиновых комплексов циркония (IV), хирального (salen) комплекса марганца (III), хирального (salen) комплекса ванадия (IV) в присутствии различных окислителей таких, как H_2O_2 , третбутилгидропероксид, гидропероксид кумола. Методы на основе хиральных оксазиридинов также использовали в химическом окислении сульфидов.

Некоторые ферментативные методы асимметричного синтеза чистых химических веществ описаны в книге Kaber K. "Biotransformation in Organic Chemistry", Springer Ed. 3rd ed. 1997 и в обзоре Fernandes I. et al. (Chem.Review 2002, A-BC). В качестве примера можно отметить, что тиоэфиры могут быть подвергнуты асимметрическому окислению как бактериями [например, *Corynebacterium equi* (Ohta H. et al. Agric. Biol. Chem. 1985; 49:2229), *Rhodococcus equi* (Ohta H. et al. Chem. Lett. 1989; 625], так и грибками [*Helminthosporium* sp., *Mortierella isabellina* sp. (Holland HL. et al. Bioorg. Chem. 1983; 12:1)]. Разнообразные арилалкилтиоэфиры подвергали окислению с образованием сульфоксидов хорошей или отличной оптической чистоты [Ohta H. et al. Agric. Biol. Chem. 1985; 49:671; Abushanab E. et al., Tetrahedron Lett. 1978; 19:3415 Holland HL et al., Can J. Chem. 1985; 63:1118)]. Монооксигеназы и пероксидазы относятся к важному классу ферментов, способных катализировать окисление ряда сульфидов в сульфоксиды (Collonna S. et al., Tetrahedron: Assymetry 1993; 4:1981). Было показано, что стереохимический результат ферментативных реакций сильно зависит от структуры сульфида.

В качестве альтернативы ферментативному подходу были также описаны оптически чистые метил-арилсульфинилацетаты с большим избытком энантиомеров (>98%), полученные катализируемым липазой расщеплением соответствующего рацемата (Burgess K. et al. Tetrahedron Letter 1989; 30:3633).

В качестве способа энантиоселективного окисления Kagan с сотрудниками разработали способ асимметрического окисления сульфидов (Pitchen, P; Deshmukh, M., Dunach, E.; Kagan, H.B.; J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193). В этом способе асимметрического окисления сульфидов в сульфоксиды окисление осуществляют с использованием трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в качестве окисляющего агента в присутствии одного эквивалента хиального комплекса, полученного из $Ti(OiPr)_4$ (+) или (-) диэтилтартрат/воды, взятых в молярном соотношении 1:2:1.

Общий метод сульфидного окисления согласно Kagan предусматривает предварительное образование хиального комплекса при комнатной температуре в среде хлористого метилена перед добавлением сульфида. После этого осуществляют реакцию окисления при $-20^{\circ}C$ в присутствии трет-бутилгидропероксида.

В результате осуществления такого способа может быть реализовано прямое окисление ряда сульфидов, особенно аралкилсульфидов в оптически активные сульфоксиды с избытком энантиомеров (е.е.) в интервале 80-90%.

Kagan с сотрудниками сообщили, что сульфоксидные продукты могут быть получены с высокой энантиоселективностью при асимметрическом окислении сульфидов с двумя заместителями сильно различающегося размера. Так, например, в том случае, когда арилметилсульфиды подвергают окислению могут быть получены арилметилсульфоксиды с преимущественным содержанием энантиомеров (е.е.), составляющим более 90%.

Согласно описанному способу образуется циклопропилфенилсульфоксид с 95% е.е.

Однако было установлено, что асимметрическое окисление функциональных производных сульфидов, в особенности содержащих эфирную функцию, в этих условиях протекает с меньшей энантиоселективностью.

Сообщается, что соединения, несущие на стереогенном центре, т.е. атоме серы, алкильный фрагмент с эфирной функцией, расположенной вблизи атома серы, такие как метилфенилтиоацетат, этилметилтиоацетат и метилметилтиопропаноат, характеризуются значением е.е. только 63-64% (H.B.Kagan, Phosphorus and Sulfur, 1986; 27, 127-132.).

Аналогично, окисление арилметилсульфидов с метилэфирной функцией в орто-положении к арильной группе сопровождается низким избытком энантиомеров (60%) и низким выходом (50%) по сравнению с паразамещенным производным (е.е. 91%, выход 50%) или п-толилиметилсульфидом (е.е. 91%. выход 90%) (Pitchen, P et al., J. Am. Chem. Soc, 1984; 106, 8188-8193).

Следовательно, даже в том случае, когда заместители на атоме серы отличаются по размеру, наличие эфирной функции вблизи от атома серы сильно влияет на энантиоселективность асимметрического окисления.

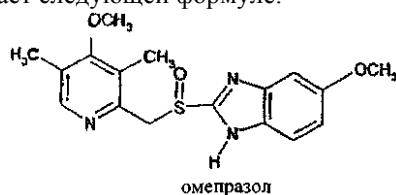
Представленные результаты также показывают, что энантиоселективность процесса сильно зависит от структуры и, в особенности от функциональности субстрата. Более конкретно, окисление сульфидов с эфирной функцией вблизи атома серы приводит к низкой индукции асимметрии.

До настоящего времени в литературе не имелось сведений о энантиоселективных реакциях субстратов, включающих фрагмент ацетамида или уксусной кислоты, непосредственно связанный с атомом серы.

Предпринимались попытки улучшения энантиоселективности изменением условий асимметрического окисления сульфидов. Так, например, Kagan с сотр. (Zhao, S; Samuel O.; Kagan, H.B., Tetrahedron 1987; 43 (21), 5135-5144) обнаружили, что энантиоселективность окисления может быть повышена в результате использования гидропероксида кумола вместо трет-бутилгидропероксида (е.е. до 96%). Однако использование таких условий не решает проблемы окисления сульфидов с эфирной, амидной или карбоксильной функциями вблизи атома серы.

Авторы заявки получили описанным способом неочищенный (-)-омепразол с обычным избытком энантиомеров, составляющим максимум 42% при использовании условий, описанных Kagan H.B. (Organic Synthesis, John Wiley and Sons INC. ed. 1993, vol. VIII, 464-467) (см. пример 17, сравнительный пример 1, приведенные ниже).

Недавно H. Cotton с сотр. (Tetrahedron: Asymmetry 2000; 11, 3819-3825) сообщили о синтезе (S)-энантиомера омепразола в результате асимметрического окисления соответствующего прохирального сульфида. Омепразол, также называемый 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил]сульфенил]-1Н-бензимидазолом, отвечает следующей формуле:



Асимметрическое окисление достигалось в результате титан-опосредованного окисления гидропероксидом кумола (CHP) в присутствии (S,S)-(-)-диэтилтартрата[(S,S)-(-)-DET]. Титановый комплекс гото-

вили в присутствии прохирального сульфида и/или в течение продолжительного времени, проводя окисление в присутствии N,N-дизопропилэтиламина. В этом методе была достигнута энантиоселективность >94%, тогда как в оригинальном методе Kagan были получены скромные значения энантиомерного избытка в сыром продукте (30%).

По мнению авторов, улучшенная энантиоселективность процесса применительно к омепразолу вероятно связана с присутствием бензимидазольной или имидазольной группы вблизи атома серы, которая определяет стереохимию образовавшегося сульфоксида. Кроме этого, авторы предполагают использовать этот тип функциональности в качестве направляющих групп при синтезе хиральных сульфоксидов в асимметрическом синтезе.

Рассматриваемая публикация в основном сфокусирована на омепразоле, прохиральном сульфиде, содержащем заместители примерно одинакового размера и включающем имидазольную группу, которая, как отмечается, играет важную роль в инициировании асимметрического синтеза.

В связи с этим существует необходимость в разработке улучшенного энантиоселективного процесса для производства оптически чистого модафенила, а также других структурно родственных сульфоксидов, в особенности 2-(бензидрилсульфенил)уксусной кислоты и 2-(бензидрилсульфенил)алкил-ацетата, лишенного недостатков известных способов и обеспечивающего высокие выходы.

Сущность изобретения

Изобретение обеспечивает новый способ энантиоселективного синтеза отдельных энантиомеров модафенила, а также других структурно родственных сульфоксидов, причем в этом процессе неожиданно сочетается высокая энантиоселективность и высокий выход.

Новый способ отличается тем, что прохиральный сульфид асимметрично окисляется в отдельный энантиомер или энантиомерно обогащенную форму соответствующего сульфоксида.

Изобретение также обеспечивает способ получения сульфоксида в виде отдельного энантиомера или энантиомерно обогащенной формы из соответствующего прохирального высокочистого сульфида, преимущественно с чистотой более 99,5-99,8%.

Используемый в тексте термин «прохиральный сульфид» применяется для обозначения сульфидов, после окисления которых на атоме серы образуется стереогенный центр. На сульфиды, содержащие дополнительные стереогенные центры в других позициях, также ссылаются как на «прохиральные сульфиды».

Новый способ асимметрического окисления обеспечивает доступ к интересным соединениям с экстремально высоким энантиомерным избытком даже в том случае, когда соответствующие хиральные сульфиды являются функционализированными веществами, т.е. содержат сложноэфирные, амидные, карбоксильные или нитрильные заместители.

Рассматриваемый процесс прост, причем одностадийная реакция делает процесс пригодным для крупномасштабного производства энантиомерных соединений с высокими выходами и высоким энантиомерным избытком.

Дополнительное преимущество состоит в том, что процесс предусматривает использование малых количеств производного титана в качестве катализатора, который не обладает экологической токсичностью и является относительно дешевым веществом.

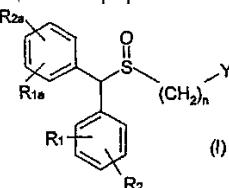
Модафенил может быть преимущественно получен в виде отдельного энантиомера или энантиомерно обогащенной формы более прямым способом, не прибегая к методу хирального расщепления модафиновой кислоты.

Изобретение также обеспечивает некоторые способы получения модафенила в качестве отдельного энантиомера или энантиомерно обогащенной формы. Такие способы преимущественно ограничиваются тремя или менее стадиями при использовании бензидрила или бензидриола в качестве исходного материала, при этом отдельный модафиниловый энантиомер получают с высокими выходами.

Подробное описание изобретения

Обнаружено, что асимметрическое окисление модафиниловых предшественников, в особенности дифенилметилтиоуксусной кислоты, ее амида и сложных эфиров может осуществляться с неожиданно высокой энантиоселективностью, достигающей 99,5% в результате проведения реакции опосредованной хиральным комплексом титана в присутствии основания.

Изобретение относится к способу получения производного сульфоксида формулы (I) в виде отдельного энантиомера или энантиомерно обогащенной формы:



в которой Y представляет собой -CN, -C(=O)X, где X выбирают из -NR₃R₄, -OH, -OR₅, -NHNH₂; R₁, R_{1a}, R₂ и R_{2a} имеют одинаковые или различные значения и выбраны из H, гало, (C₁-C₈)алкила,

(C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, (C₆-C₁₀)арила, (C₅-C₁₀)гетероарила, -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, (C₁-C₈)алкокси, -O(CH₂)_mNR₆R₇, -OC(=O)R₈, -OC(=O)NR₆R₇, -C(=O)OR₈, -C(=O)R₈, -O(CH₂)_mOR₈, -(CH₂)_mOR₈, -NR₆R₇, -C(=O)NR₆R₇;

R₃ и R₄ имеют одинаковые или различные значения и выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, гидрокси(C₁-C₆)алкила, -NHOH или OH, либо R₃ и R₄ могут быть связаны через атом азота с образованием 5-7-членной N-гетероциклической группы;

R₅ представляет собой алкил, циклоалкил, аралкил, алкарил или арил;

R₆ и R₇ имеют одинаковые или различные значения и выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, гидрокси(C₁-C₆)алкила, или R₆ и R₇ также могут быть связаны друг с другом через атом N с образованием 5-7-членной N-гетероциклической группы;

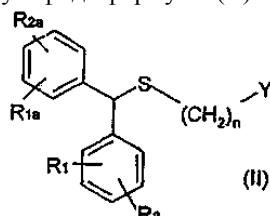
R₈ представляет собой H, алкил, циклоалкил, аралкил, алкарил или арил;

n равно 1, 2 или 3, а

m выбрано из значений, равных 1, 2, 3 или 4;

включающий стадии:

a) взаимодействия прохирального сульфида формулы (II)



в которой R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, Y и n имеют указанные выше значения,

с комплексом металла с хиальным лигандом, основанием и окисляющим агентом в среде органического растворителя; и, при необходимости,

b) выделение полученного сульфоксида формулы (I).

Описанный способ позволяет получать сульфоксид формулы (I) с энантиомерным избытком обычно более 80%. Предпочтительный энантиомерный избыток обычно составляет более 80%, предпочтительно более 90%, более предпочтительно более 95% и наиболее предпочтительно порядка 99% или более.

Рассматриваемый способ также обеспечивает получение сульфоксидов формулы (I) со степенью чистоты выше 90%, предпочтительно более 98%, более предпочтительно выше 99%.

Для пары энантиомеров, энантиомерный избыток (ее) энантиомера E1 относительно энантиомера E2 может быть рассчитан с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ энантиомерного избытка} = (E1-E2)/(E1+E2) \times 100$$

Относительные количества E1 и E2 могут быть определены методом хиальной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Термин «чистота» относится к количеству энантиомеров E1 и E2 относительно количества других материалов, которые могут включать побочные продукты, в особенности сульфон и непрореагировавший сульфид. Чистота также может быть определена методом HPLC.

Используемый в тексте термин «около (приблизительно)» относится к интервалу значений $\pm 10\%$ от заданной величины. Так, например, «около 20» включает $\pm 10\%$ от 20 или 18-22.

Термин «комплекс металла с хиальными лигандами» относится к комплексу, состоящему из производного металла, хиального лиганда и необязательной воды.

Термин «хиальный лиганд» относится к группе, которая включает по меньшей мере один хиальный центр и имеет абсолютную конфигурацию. Хиальный лиганд обладает (+) или (-) вращением плоскости поляризованного света.

Используемый в тексте термин «алкил» относится к алифатической углеводородной группе нормального или изостроения, содержащей в цепи 1-12 углеродных атомов. Предпочтительные алкильные группы содержат в цепи 1-6 углеродных атомов.

Термин «низший алкил» относится к группе содержащей 1-4 углеродных атома в цепи, которая может иметь нормальное строение или быть разветвленной. Термин «разветвленная» означает, что одна или несколько алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепочке. Алкил может быть замещен одной или несколькими «циклоалкильными группами». Примерами алкильных групп могут служить метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил н-пентил, цикlopентилметил.

Термин «циклоалкил» относится к неароматической моно- или полициклической кольцевой системе из 3-10 углеродных атомов, предпочтительно 5-10 углеродных атомов. Примерами моноциклических циклоалкильных групп могут служить цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Термин «аралкил» обозначает арилалкильную группу, в которой арил и алкил имеют указанные выше значения. Предпочтительные аралкилы содержат низший алкильный фрагмент. Примеры арал-

кильных групп включают бензил, 2-фенетил и нафталинметил.

Термин «арил» относится к ароматическойmonoциклической или полициклической кольцевой системе из 6-10 углеродных атомов. Арил может быть необязательно замещен одним или несколькими «заместителями на основе кольцевых систем», которые могут быть одинаковыми или различными и имеют указанные выше значения. Примерами арильных групп могут служить фенил или нафтил.

Термин «алкарил» обозначает акиларильную группу, в которой арил и алкил имеют указанные выше значения. Примером алкарильных групп может служить толил.

Термин «гало» относится к атому галогена и включает фтор, хлор, бром или иод. Предпочтительными атомами являются фтор, хлор или бром, более предпочтительными фтор или хлор.

Термин «алкенил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей углерод-углеродную двойную связь, углеродная цепочка которой содержит 2-8 углеродных атомов и может иметь нормальную или разветвленную структуру. Предпочтительные алкенильные группы содержат в цепи 2-4 углеродных атома. Термин «разветвленная» означает, что одна или несколько алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. Алкенильная группа может быть замещена одной или несколькими гало- или циклоалкильными группами. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил.

Термин «алкинил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей углерод-углеродную тройную связь, которая может иметь нормальную или разветвленную структуру и содержать 2-8 углеродных атомов в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат в цепи 2-4 углеродных атома. Термин «разветвленная» означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепочке. Алкинильная группа может быть замещена одной или несколькими галогруппами. Примерами алкинильных групп могут служить этинил, пропинил, н-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил, н-пентинил, гептинил, октинил и децинил.

Термин «алкокси» обозначает группу алкил-O-, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Предпочтительные алкокси группы содержат в цепи 1-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода. Примерами алкокси групп могут служить метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси и гептокси группы.

Термин «гетероарил» относится к ароматической monoциклической или полициклической кольцевой системе из 5-10 углеродных атомов, в которой один или несколько углеродных атомов в кольцевой системе представляют собой гетероэлементы, отличные от углерода, например, азот, кислород или серу. Предпочтительные кольца в кольцевой системе содержат 5-6 кольцевых атомов. «Гетероарил» также может быть замещен одним или несколькими «заместителями на основе кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или различными и имеют указанные выше значения. Атом азота в гетероариле может представлять собой основной атом азота и может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Примеры гетероарильных и замещенных гетероарильных групп включают пиразинил, тиенил, изотиазол, оксазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридин, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, тиенопиридилил, тиенопирамидил, пирролпиридилил, имидазопиридилил, бензоазиндол, 1,2,4-триазинил, бентиазолил, фуранил, имидазолил, индолил, индолизинил, изоксазолил, изохинолинил, изотиазолил, оксациазолил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, пиридилил, пирамидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Предпочтительные гетероарильные группы включают пиразинил, тиенил, пиридилил, пирамидинил, изоксазолил и изотиазолил.

Термин «гидроксиалкил» относится к группе HO-алкил-, в которой алкил имеет указанные выше значения. Предпочтительные гидроксиалкилы содержат низший алкил. Примерами гидроксиалильных групп могут служить гидроксиметил и 2-гидроксиэтил.

Термин «N-гетероциклическая группа» обозначает неароматическую насыщенную monoциклическую систему из 5-7 колец, содержащую один атом азота, которая может содержать второй гетероэлемент, такой как азот, кислород и серу. Гетероциклик может быть необязательно замещен одним или несколькими «кольцевыми заместителями», которые могут быть одинаковыми или различными и имеют указанные выше значения. В том случае, когда присутствует второй гетероэлемент, выбранный из атомов азота или серы, такой гетероэлемент N-гетероциклической группы может быть необязательно окислен в соответствующий N-оксид, S-оксид или S,S-диоксид. Предпочтительная N-гетероциклическая группа включает пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил и т.п. N-гетероциклическая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими «кольцевыми заместителями». Предпочтительные заместители N-гетероциклической группы включают (C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, например парабенфенил.

Термин «заместители кольцевой системы» относится к заместителям присоединенным к ароматическим или неароматическим кольцевым системам, которые включают H, гало, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₆-C₁₀)арил, (C₅-C₁₀)гетероарил, -CN, -CF₃, -NO₂, OH, (C₁-C₈)алкокси, -O(CH₂)_mNRR', -OC(=O)R, -OC(=O)NRR', -O(CH₂)_mOR, -CH₂OR, -NRR', -C(=O)NRR', -C(=O)OR и

$-C(=O)R$, где R и R' представляют собой H, алкил, циклоалкил, аралкил, алкарил или арил, а в случае когда заместитель представляет собой $-NRR'$, R и R' совместно с атомом азота, через который они соединены друг с другом, образуют 5-7 членную N-гетероциклическую группу.

Если X=OH, то сульфоксид формулы (I) может быть получен в виде соли, в особенности соли щелочного металла, такого как натриевая, калиевая, литиевая соль или соль аммония или в виде фармацевтически применимой соли.

Термин «фармацевтически применимые соли» обозначает относительно нетоксичные, неорганические и органические соли присоединения кислоты и основные аддитивные соли соединения изобретения. Такие соли могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очистки упомянутых соединений. Кислые аддитивные соли могут быть получены в результате отдельной реакции очищенного соединения в виде его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой с последующим выделением полученной соли. Примерами кислых аддитивных солей могут служить гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактиобионат, сульфаматы, малонаты, салицилаты, пропионаты, метилен-бис-б-гидроксинафтоаты, гентисаты, изетионаты, ди-р-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и квинатеслаурилсульфонаты и т.п. (см., например, статью S.M. Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977), на которую ссылаются в настоящем описании. Основные аддитивные соли также могут быть получены по отдельной реакции очищенного соединения в виде свободной кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием с последующим выделением полученной соли. Основные аддитивные соли включают фармацевтически применимые соли металлов и аминов. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, лития, цинка, магния и алюминия. Соли натрия и калия являются предпочтительными. Подходящие неорганические основные аддитивные соли получают из металлических оснований, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка.

Подходящие соли присоединения аминов получают из аминов, обладающих достаточной основностью для образования устойчивой соли, и они предпочтительно включают те амины, которые часто используют в медицинской химии из-за их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения. Примерами основных аддитивных солей могут служить соли аммония, этилендиамина, N-метилглюкамина, лизина, аргинина, орнитина, холина, N,N'-дibenзилтилендиамина, хлорпрокaina, диэтаноламина, прокaina, N-бензилфенетиламина, диэтиламина, пиперазина, трис(гидроксиметил)-аминометана, гидроксида тетраметиламмония, триэтиламина, дibenзиламина, эфенамина, дегидроаби-этиламина, N-этилпиперидина, бензиламина, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, trimетиламина, этиламина, основных аминокислот, например лизина и аргинина, а также дициклогексиламина и т.п.

Используемое в тексте выражение « от [...] до [...]» относится к интервалу значений.

В соответствие с предпочтительным аспектом изобретения, R₁, R₂, R_{1a}, и R_{2a} независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H и гало, причем гало предпочтительно представляет собой F.

Предпочтительно, чтобы один из радикалов R₁, R₂ и/или R_{1a}, R_{2a} представлял собой H, а другой радикал F. Атом фтора может находиться в орто-, мета-, пара-положении, причем пара-положение является предпочтительным.

Предпочтительное значение p равно 1.

Наиболее предпочтительные сульфоксиды полученные новым способом представляют собой сульфоксиды формулы (I), в которой Y представляет собой CN или $-C(=O)X$.

Предпочтительно когда X представляет собой $-NR_3R_4$, -OH, -OR₅, более предпочтительно $-NR_3R_4$ и наиболее предпочтительно $-NH_2$ или $-NHOH$.

Предпочтительно, чтобы R₅ представлял собой алкил или аралкил. Особенно предпочтительная группа R₅ включает метил, этил, изопропил, бензил и толил.

Наиболее предпочтительный сульфоксид, полученный новым способом представляет собой модафинил, соответствующий сульфоксиду формулы (I), в которой p равно 1, R₁, R₂, R_{1a} и R_{2a} представляют собой H, а Y представляет собой группу $-C(=O)X$, где X=NH₂.

Используемый в тексте термин «модафиновая кислота», также называемая «дифенилметилсульфи-нилуксусной кислотой», относится к соединению формулы (I), в которой p равно 1, R₁, R₂, R_{1a} и R_{2a} представляют собой H, а X представляет собой OH.

Термин «сложный эфир модафиновой кислоты» относится к соединению формулы (I), в которой p равно 1, R₁, R₂, R_{1a} и R_{2a} представляют собой H, а X представляет собой -OR₅.

Стадия (a).

Реакцию окисления проводили в среде органического растворителя. В соответствие с изобретением неожиданно было установлено, что природа растворителя не оказывает существенного влияния на энантиоселективность окисления. Следовательно, растворитель может выбираться в соответствие с подходящими условиями с учетом технологических соображений и экологических аспектов. Особенно подходя-

щими растворителями являются толуол, этилацетат, тетрагидрофуран, ацетонитрил, ацетон и хлористый метилен и его выбор может быть легко сделан специалистом в данной области. С экологической точки зрения предпочтительно использовать нехлорированные растворители. С этой позиции особенно предпочтительно применять этилацетат и толуол.

Получение комплекса металла с хиральными лигандами

Комплекс металла с хиральными лигандами получали из хирального лиганда и соединения металла. Предпочтительное соединение металла представляет собой соединение титана, циркония, ванадия или марганца, более предпочтительно соединение титана.

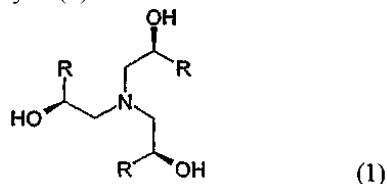
Таким образом, предпочтительные комплексы металлов с хиральными лигандами представляют собой хиральные лигандные комплексы титана, циркония, ванадия или марганца, более предпочтительно комплексы титана с хиральными лигандами.

Соединение титана обычно представляет собой соединение титана (IV), предпочтительно алкоголят титана (IV), в особенности изопропилат или пропилат титана (IV).

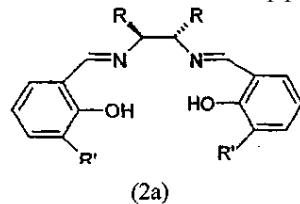
Хиральный лиганд представляет собой хиральное соединение, способное реагировать с соединением титана. Такие соединения предпочтительно выбирать из гидроксизамещенных соединений, предпочтительно содержащих более одной гидроксигруппы. Так, хиральный лиганд предпочтительно представляет собой хиральный спирт такой, как C_2 -симметричный хиральный диол или C_3 -симметричный хиральный диол. Хиральный спирт может представлять собой разветвленный или неразветвленный алкиловый спирт или ароматический спирт.

Предпочтительные хиральные лиганды представляют собой бинафтол, миндальную кислоту, гидробензоин, сложные эфиры винной кислоты, такие как (+)-диалкил-L-тартрат или (-)-диалкил-D-тартрат, предпочтительно (+)-ди(C_1 - C_4)алкил-L-тартрат или (-)-ди(C_1 - C_4)алкил-D-тартрат, в особенности (+)-диметил-L-тартрат или (-)-диметил-D-тартрат, (+)-диэтил-L-тартрат или (-)-диэтил-D-тартрат, (+)-дизопропил-L-тартрат или (-)-дизопропил-D-тартрат, (+)-дибутил-L-тартрат или (-)-дибутил-D-тартрат и (+)-дитретбутил-L-тартрат или (-)-дитретбутил-D-тартрат. Особенно предпочтительные вещества представляют собой (+)-диэтил-L-тартрат и (-)-диэтил-D-тартрат.

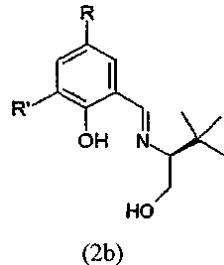
Предпочтительные хиральные лиганды также включают C_3 -симметричные триалканоламины, в особенности те, что соответствуют формуле (1)



в которой R представляет собой низший алкил или арил, например метил, трет-бутил и фенил. Предпочтительные хиральные лиганды также включают основание Шиффа общей формулы (2a) или (2b):



в которой R имеет указанные выше значения и представляет собой низший алкил или арил, такой как метил или фенил, или два таких радикала присоединены друг к другу с образованием циклоалкильной группы, такой как циклогексил; R' представляет собой низший алкил или алcoxи;



в которой R представляет собой низший алкил или NO_2 ; R' представляет собой низший алкил или алcoxи группу.

Такие основания Шиффа могут образовывать с металлом хиральный лигандный комплекс, известный, как хиральный (salen)-металлический комплекс.

Предпочтительными примерами комплексов металлов с хиральными лигандами могут служить комплексы титана (IV) с C_2 -симметричными диолами или C_3 -симметричным триалканоламином, комплексы циркония (IV) с C_3 -симметричным триалканоламином, хиральные (salen) комплексы марганца

(III), хиральные (salen) комплексы ванадия (IV), в особенности те, что описаны Fernandez et al., American Chemical Society, 2002, A-BC.

Особенно предпочтительные комплексы металла с хиральными лигандами представляют собой хиральные диоловые комплексы титана и наиболее предпочтительно комплексы диэтилтартрат титана (IV).

Стехиометрия комплекса металла с хиральным лигандом может изменяться и не имеет решающего значения для изобретения.

В частности соотношение между хиральным лигандом и соединением металла может изменяться в диапазоне от 1 до 4 эквивалентов и предпочтительно составляет 2 эквивалента.

В соответствие с предпочтительным аспектом изобретения при получении хирального комплекса металла используют воду. Было установлено, что присутствие воды в комплексе металла с хиральным лигандом дополнительно повышает энантиоселективность реакции.

Количество воды в комплексе металла с хиральным лигандом может изменяться от 0,1 до 1 эквивалента относительно количества соединения титана. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, количество воды составляет 0,4-0,8 эквивалента относительно соединения металла.

Количество комплекса металла с хиральным лигандом, используемое в способе, не имеет решающего значения. Однако было установлено, что выгодно использовать менее 0,50 эквивалента комплекса относительно количества прохирального сульфида, в особенности 0,05-0,30 эквивалента и особенно предпочтительно 0,1-0,30 эквивалента. Неожиданно было установлено, что в способе согласно изобретению можно использовать очень малые количества комплекса, например 0,05 эквивалента, с получением отличных результатов.

Комплекс металла с хиральным лигандом может быть получен в присутствии прохирального сульфида или перед тем, как прохиральный сульфид добавляют в реакционный сосуд.

Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления изобретения получение комплекса металла с хиральным лигандом осуществляют в присутствии прохирального сульфида, т.е. прохиральный сульфид загружают в реакционный сосуд до введения компонентов, используемых для получения хирального комплекса.

Продолжительность реакции получения комплекса металла с хиральным лигандом зависит от температуры.

Было установлено, что кинетика реакции получения комплекса металла с хиральным лигандом, по-видимому, зависит от температуры сочетания и продолжительности реакции. Чем выше температура, тем меньше время проведения реакции. И напротив, чем ниже температура, тем выше продолжительность реакции.

Так, например, при повышенной температуре, которая подразумевает использование температуры в интервале 20-70°C, предпочтительно 40-60°C, наиболее предпочтительно 50-55°C, для получения комплекса металла с хиральным лигандом обычно достаточно проводить реакцию в течение менее двух часов. Так, при 55°C комплекс металла с хиральным лигандом может быть получен за 50 мин. При более низкой температуре, например при 25°C, комплекс металла с хиральным лигандом может быть получен примерно за 24 ч.

Введение основания

Согласно изобретению асимметрическое окисление осуществляют в присутствии основания.

Действительно, энантиоселективность реакции неожиданно повышается в присутствии основания в ходе окисления. В результате может быть достигнута селективность более 99%. Очередность введения основания не является решающим обстоятельством при условии, что его добавляют до введения окисляющего агента. Основание может вводиться до или после добавления прохирального сульфида, предпочтительно после образования комплекса металла с хиральным лигандом.

Основание предпочтительно вводить после образования комплекса металла с хиральным лигандом и после добавления прохирального сульфида.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения с целью повышения энантиоселективности реакции основание вводят в контакт с комплексом металла с хиральным лигандом и прохиральным сульфидом в течение нескольких минут, предпочтительно в течение по меньшей мере 3 мин перед добавлением окислителя.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения основание вводят при температуре осуществления реакции окисления, которую далее называют «температурой окисления».

Основание должно быть растворимо в реакционной смеси. Предпочтительное основание представляет собой органическое основание, например амин. Особенно подходящие основания представляют собой амины, предпочтительно третичные амины, такие как триэтиламин, N,N-дизопропилэтиламин, диметилэтаноламин, триэтаноламин и наиболее предпочтительно N,N-дизопропилэтиламин и триэтиламин.

Количество основания, добавляемого в реакционную смесь, не должно превышать определенного значения, поскольку оно может оказывать влияние на энантиоселективность реакции. В частности показано, что полезно использовать основание в количестве менее 0,5 эквивалента относительно про-

хирального сульфида, особенно 0,05-0,5 эквивалента и наиболее предпочтительно 0,1-0,3 эквивалента.

Окисление

Неожиданно было установлено, что процесс необязательно проводить при очень низкой температуре, например, -20°C, что, по мнению Kagan с сотрудниками, считалось существенным фактором для достижения высокой энантиоселективности. Эта особенность представляется весьма интересной, поскольку использование низких температур обуславливает большие времена реакции.

Вместе с тем, температуру следует выбирать таким образом, чтобы избежать разложения реагентов и чрезмерной длительности реакции.

Согласно предпочтительному воплощению изобретения, окисляющий агент приводят в контакт с сульфидом, комплексом металла с хиральным лигандом и основанием при температуре 0-60°C, предпочтительно 15-40°C и более предпочтительно при комнатной температуре, т.е. при 20-25°C.

Подходящий окисляющий агент для асимметрического окисления может представлять собой гидропероксид, предпочтительно пероксид водорода, трет-бутилпероксид или гидропероксид кумола, наиболее предпочтительно использовать последнее из указанных веществ.

Окисляющий агент остается в контакте с другими реагентами в течение достаточного времени, обеспечивающего удовлетворительную скорость превращения, но не слишком долго, поскольку он может оказывать нежелательное влияние на чистоту и энантиоселективность полученного продукта.

В соответствие с предпочтительным воплощением окисляющий агент остается в контакте с другими реагентами в течение времени от 30 мин до 3 ч.

Количество окисляющего агента не оказывает решающего влияния на энантиоселективность реакции. Однако, избыточное количество окисляющего агента может оказывать влияние на чистоту полученного продукта, благоприятствуя образованию сульфона.

Количество окисляющего агента менее 2 эквивалентов относительно количества сульфидамида обычно считается предпочтительным, а особенно предпочтительное количество составляет 0,8-1,2 эквивалента и еще более предпочтительно 1,0 эквивалент.

Стадия b).

Сульфоксид, полученный в ходе реакции окисления, может быть выделен традиционными способами.

Так, в соответствие с литературными данными, реакционную смесь можно обрабатывать водой или водным раствором гидроксида, что приводит к образованию геля, содержащего соли металла. Гель может быть отфильтрован и тщательно промыт органическим растворителем. Фильтрат можно экстрагировать органическим растворителем. Также он может кристаллизоваться из органического или водного растворителя с получением желаемого энантиомера.

Согласно одному из выгодных аспектов изобретения полученный сульфоксид образует осадок, который может быть непосредственно выделен фильтрацией и необязательно промыт водой или органическим растворителем, таким как этилацетат, толуол, этанол, хлористый метилен. Полученный осадок представляет собой кристаллическое вещество высокой степени чистоты. Благоприятным обстоятельством является то, что такой способ позволяет исключить отмеченные выше сложные последующие обработки.

Стадия с).

Согласно предпочтительному воплощению способ изобретения дополнительно включает стадию с) кристаллизации продукта, выделенного на стадии b).

Такая стадия кристаллизации может оказаться полезной для повышения чистоты выделенного продукта, и/или получения желаемой полиморфной формы, и/или увеличения энантиомерного избытка цевевого энантиомера, и/или получения партии продукта со специальным размером частиц.

В это контексте можно сослаться на WO 2004/060858, где описываются полиморфные формы модафиниловых энантиомеров. Например, (-)-модафинил, полученный в виде формы II, может быть превращен в форму I с помощью кристаллизационной стадии с), причем использовались формы I и II, охарактеризованные в WO 2004/060858.

Кристаллизацию можно проводить в органических растворителях необязательно в смеси с водой. Особенno подходящие органические растворители представляют собой спирты, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, хлорированные растворители, полярные и аprotонные растворители и их смеси или смесь с водой.

Примерами подходящих растворителей могут служить метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт, трет-бутанол, 2 метил- 1-бутанол, бензиловый спирт.

В качестве хлорированных растворителей можно отметить дихлорметан.

Среди кетонов могут быть упомянуты ацетон, метилэтилкетон, 2-пентанон, циклогексанон.

В качестве простых эфиров можно использовать тетрагидрофуран, диоксан.

Другие подходящие растворители могут быть легко подобраны специалистом в данной области.

Неожиданно было установлено, что наличие воды в кристаллизационном растворителе обеспечивает повышение энантиомерного избытка и чистоты. Кроме этого, проведение стадии кристаллизации с

использованием смеси органический растворитель/вода обеспечивает получение полиморфной формы I и позволяет уменьшить объем органического растворителя, используемого в способе.

Таким образом, предпочтительные кристаллизационные растворители представляют собой спиртовые растворители, а также смеси органических растворителей с водой, более предпочтительно смеси органических растворителей с водой, причем наиболее предпочтительной системой является органический растворитель, содержащий до 40% воды. Особенно предпочтительно использовать смеси органических растворителей, содержащие до 25% воды.

Продукт, полученный на стадии b) при необходимости может быть подвергнут дополнительному обогащению энантиомером. Такие способы известны в данной области и включают избирательную кристаллизацию.

Согласно особому варианту осуществления изобретения способ дополнительно включает стадию избирательной кристаллизации с целью повышения энантиомерного избытка.

Подобный способ оптического разделения с помощью избирательной кристаллизации (\pm) модафиновой кислоты описан в заявке на патент Франции WO 2004/060858.

Полученный энантиомер может быть подвергнут дополнительной обработке с целью получения партий продукта с особым размером частиц. Такие традиционные способы, как размалывание, просеивание, измельчение на микронной коллоидной мельнице, распыление, разделение по массе или плотности известны специалисту в данной области техники. Соответствующий способ получения партий модафинаила с ограниченным интервалом диаметра частиц описан в WO 2004/006905.

Энантиомеры сульфоксидных соединений формулы (I), в которой Y представляет собой $-C(=O)X$, а X представляет $-OH$ или $-OR_5$, могут быть превращены в соответствующие амиды, т.е. сульфоксидное соединение формулы (I), в котором $X=-NH_2$.

Энантиомеры модафиновой кислоты или ее сложного эфира, полученные описанным выше способом, могут быть дополнительно превращены в соответствующий амид, являющийся энантиомером модафинила.

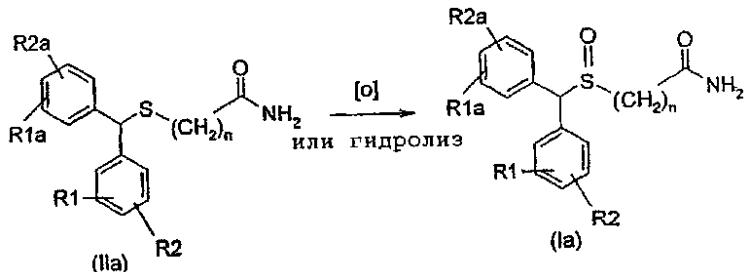
Так, согласно особому воплощению сложные эфиры энантиомеров модафиновой кислоты могут быть превращены в соответствующие энантиомеры модафинила с помощью реакции амидирования с использованием аммиака.

Таким образом, модафиновая кислота может быть превращена в модафинил в результате этерификации карбоксильной функции с помощью любого подходящего способа, например по реакции с низшим алкиловым спиртом, в присутствии диметилсульфата. Полученный в результате соответствующий сложный эфир может быть далее трансформирован амидированием с использованием любого подходящего способа, особенно в присутствии аммиака.

Такие способы описаны в US Patent 4 927855.

В соответствие с другим особым воплощением энантиомеры сульфоксидных соединений формулы (I), в которой Y представляет собой CN , могут быть превращены в соответствующий амид, представляющий собой производное сульфоксида формулы (I), в которой Y представляет $C(=O)X$, где $X = NH_2$.

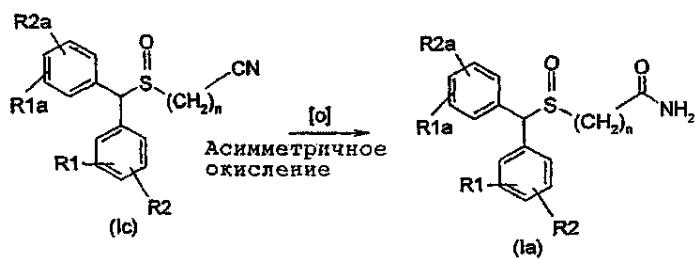
Такое превращение может быть реализовано любым подходящим способом известным в данной области. Примерами подходящих способов могут служить окисление или гидролиз нитрильной группы, например, в результате каталитического фазового переноса с участием пероксидов или основного или кислотного гидролиза соответствующим неорганическим основанием или кислотой в мягких условиях проведения эксперимента.



Желаемый энантиомер модафинила может быть получен из дифенилметилсульфида ацетонитрильных энантиомеров, например, в результате окисления пероксидом водорода в присутствии бисульфата тетрабутиламмония в щелочных условиях или также в результате основного или кислотного гидролиза.

В соответствие с другим воплощением способ согласно изобретению обеспечивает получение сульфида формулы (II), в котором $Y=C(=O)X$, где X представляет NH_2OH , который может быть получен любым подходящим способом, известным в данной области, особенно способом описанным в US 4098824.

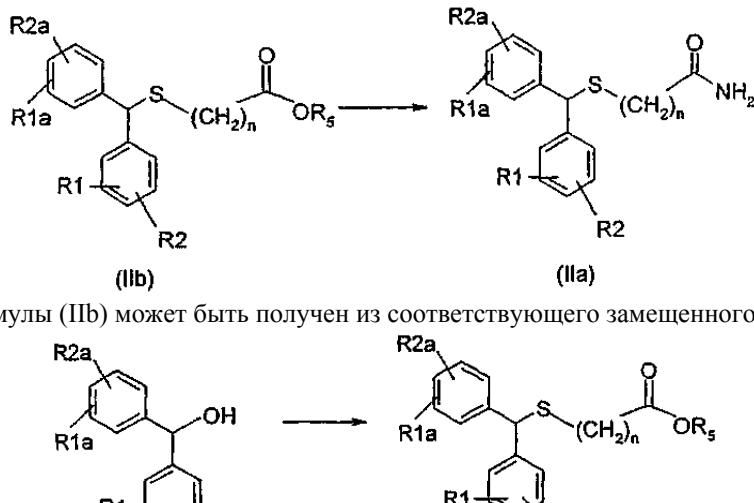
В соответствие с другим вариантом осуществления способ согласно изобретению обеспечивает получение сульфида формулы (IIa), в которой Y представляет собой $C(=O)X$, а X представляет собой NH_2 .



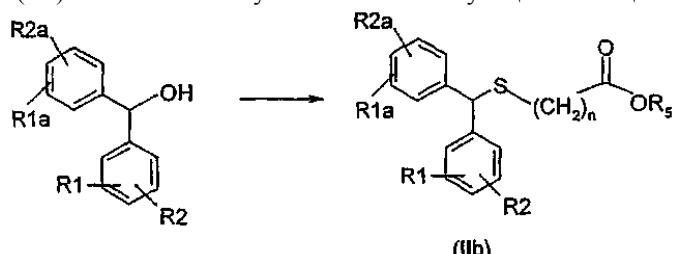
Получение сульфидов формулы (II)

Сульфиды формулы (II) могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области.

Так, сульфиды формулы (IIa) могут быть получены из соответствующего сульфида формулы (IIb), в которой Y представляет собой $C(=O)X$, а X представляет собой OR_5 .



Сульфид формулы (IIb) может быть получен из соответствующего замещенного бензидрола



В соответствие с предпочтительным воплощением сульфид формулы (IIa) представляет собой сульфид, в котором R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a} представляют собой H , n равно 1, также называемый дифенилметилтиоацетамидом, который может быть получен из эфира сульфида формулы (IIb), в которой R_5 представляет собой алкил, предпочтительно (C_1-C_4) алкил, особенно метил, имеющим химическое название метилдифенилметилтиоацетат (MDMTA).

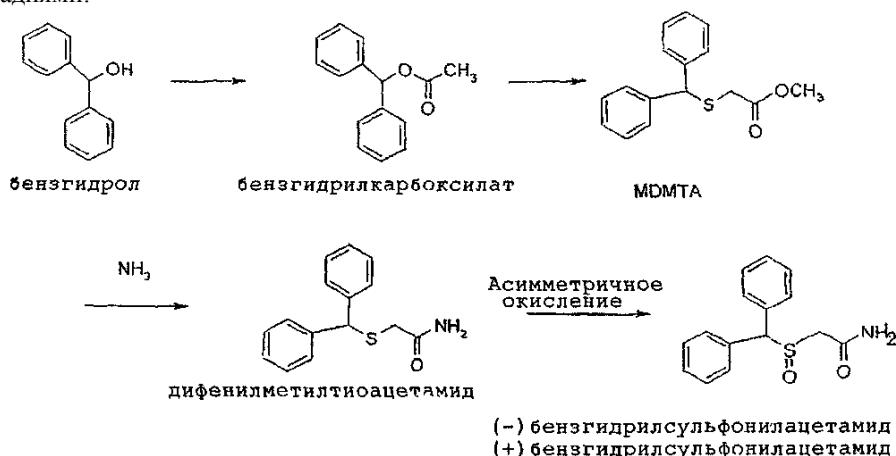
Такой сульфидный эфир формулы (IIb) и особенно MDMTA могут быть получены из бензидрола.

Согласно предпочтительному воплощению MDMTA получают согласно способу, включающему стадии:

- a₁) конверсии бензидрола в бензидрилкарбоксилат и
- b₁) конверсии бензидрилкарбоксилата в MDMTA.

Стадии a₁) и b₁) могут осуществляться любым подходящим способом, предпочтительно эти стадии осуществляют по способу, описанному в WO 2004/063149.

Энантиомеры модафинила могут быть получены, например, в соответствии со следующими реакционными стадиями:



Могут использоваться другие маршруты получения дифенилметилтиоацетамида.

Так, например, дифенилметилтиоацетамид, также имеющий название бензгидролтиоацетамид, может быть получен из бензгидрола согласно способу, включающему:

(1) взаимодействие бензгидрола с подходящей кислотой и тиомочевиной с получением соли S-бензгидролтиоурония;

(2) реакцию соли S-бензгидролтиоурония с подходящим основанием с образованием бензгидролтиола;

(3) взаимодействие бензгидролтиола с хлорацетамидом с получением 2(бензгидролтио)ацетамида.

Такой способ иллюстрируется схемой 1.

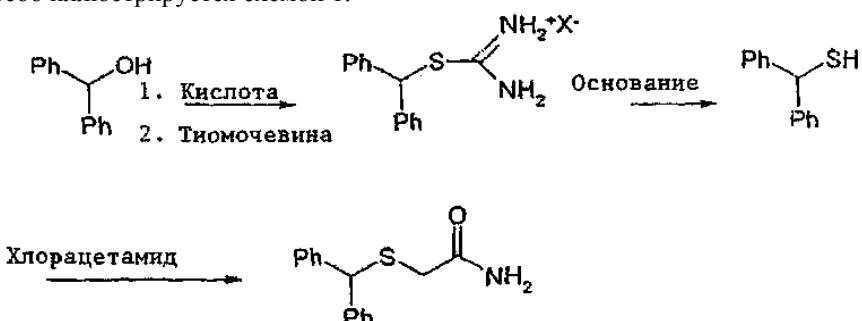


Схема 1

Альтернативный способ получения дифенилметилтиоацетамида включает следующие стадии:

(1) превращение гидроксильной группы бензгидрола в уходящую группу;

(2) превращение полученного продукта

непосредственно в дифенилметилтиоацетамид или
в алкилдифенилметилтиоацетат и затем в дифенилметилтиоацетамид.

Этот способ иллюстрируется схемой 2:

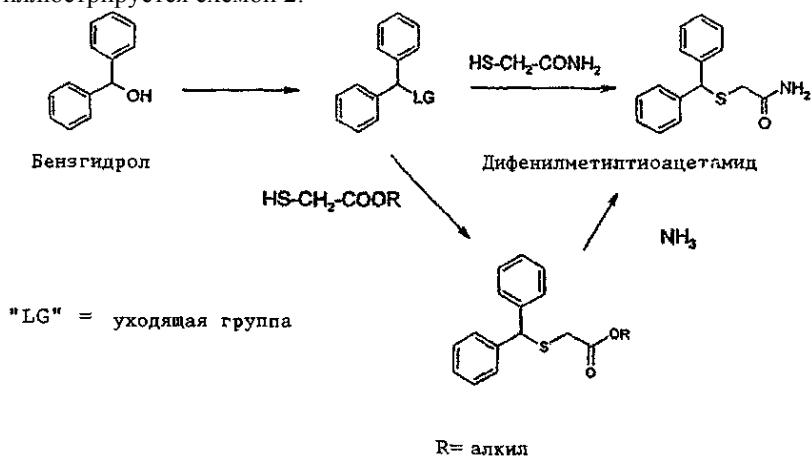


Схема 2

Термин «уходящая группа» относится к любой группе, которая может быть легко удалена с помощью нуклеофильного реагента. Уходящие группы могут выбираться из группы, состоящей из галогенов, таких как радикалы хлора и брома, или сульфонильных групп, таких как метансульфонил- или п-толуолсульфонильные радикалы или ацетатные радикалы.

Первая стадия такого процесса может осуществляться любым способом, известным специалисту в данной области.

Так, например, гидроксильная группа бензгидрола может быть превращена в хлор- или бром-радикал в реакции бензгидрола с хлористым тионилом или бромистым тионилом.

Гидроксильная группа бензгидрола может превращаться в метансульфонатную группу или п-толуолсульфонатную группу в реакции бензгидрола с метансульфонилхлоридом или п-толуолсульфонилхлоридом, соответственно. Так, например, гидроксильная группа бензгидрола может превращаться в ацетатный радикал в реакции бензгидрола с хлористым ацетилом или уксусным ангидридом.

Согласно еще одному альтернативному способу дифенилметилтиоацетамид может быть получен способом, включающим следующие стадии:

реакцию между бензгидролом и алкилтиогликолятом в присутствии кислоты Льюиса и

реакцию полученного алкилдифенилметилтиоацетата с аммиаком в соответствие со схемой 3.



Схема 3

Exema 3

Предпочтительную кислоту Льюиса выбирают из $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnI_2 . Дифенилметилтиоацетамид также может быть получен из бензидрилтиола. В этом случае дифенилметилтиоацетамид получают способом, включающим следующие стадии:

- (1) реакцию бензгидрилиола с алкилхлорацетатом и
 (2) реакцию полученного алкилдифенилметилтиоацетата с аммиаком. Процесс иллюстрируется
 схемой 4

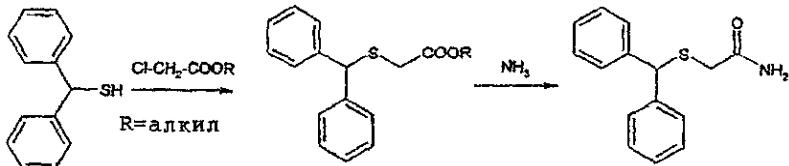


Схема 4

Другая возможность заключается в получении дифенилметилтиоацетамида по способу, включающему:

- (1) реакцию бензидрилтиола с хлорацетонитрилом и
 (2) окисление или гидролиз полученного дифенилметилтиоацетонитрила с образованием дифенилтиоацетамида.

Такой способ иллюстрируется схемой 5.

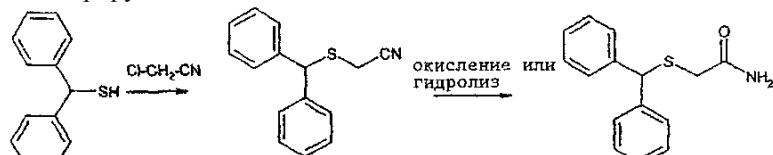


Схема 5

В соответствие с другим способом дифенилметилтиоацетамид может быть получен способом, включающим следующие стадии:

- включая следующие стадии:

 - (1) реакцию бензгидрилиола с основанием, таким как гидроксид калия;
 - (2) реакцию полученного продукта с галоидметиленом;
 - (3) реакцию полученного продукта с солью цианида;
 - (4) окисление или гидролиз полученного дифенилметилтиоацетонитрила с образованием дифенилметилтиоацетамида

Этот маршрут иллюстрируется схемой 6.

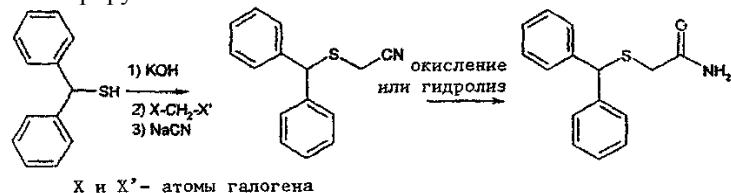
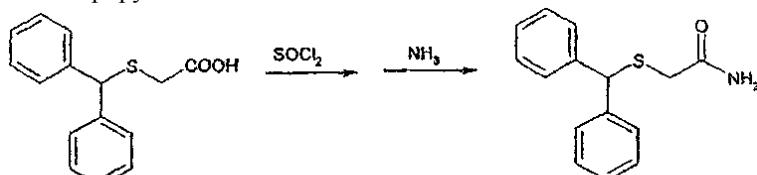


Схема 6

Наконец, дифенилметилтиоацетамид может быть получен из дифенилметилтиоуксусной кислоты с помощью способа, включающего:

- (1) реакцию дифенилметилоуксусной кислоты с таким галоидирующими агентом, как хлористый тионил, или активирующим агентом, представляющим собой карбоновую кислоту, и
 (2) реакцию полученного продукта с NH_3 .

(2) реакцию между кислого продукта с НН₃. Этот маршрут иллюстрируется схемой 7.



Дифенилметилтиоуксусная кислота

Схема 7

Наконец, дифенилметилтиоуксусная кислота может быть получена способом согласно схемам 1-6. Далее изобретение иллюстрируется более подробно с помощью следующих примеров.

ПРИМЕРЫ

Материалы и методы

Определение энантиомерного избытка в примерах и сравнительных примерах

Величина энантиомерного избытка в каждом из приведенных выше примеров служит указанием относительных количеств каждого из полученных энантиомеров. Это значение определяют в виде разности между соответствующими процентными количествами двух энантиомеров.

Энантиомерный состав полученного сульфоксида определяли методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) при следующих условиях:

Колонка: AGP (150 x 4,0 мм; 5 мкм)

Температура термостата: 40°C

Элюент: ацетат натрия + 0,5% н-бутанола

Линейная скорость потока: 0,9 мл/мин

Длина волны: DAD λ , = 230 нм

В качестве примера:

время удерживания (-)-2-[(дифенил)метилсульфинил]ацетамида 6,5 мин;

время удерживания (+)-2-[(дифенил)метилсульфинил]ацетамида 8,3 мин

или

Колонка: chiralpak AS (250 x 4,6 мм)

Температура термостата: 40°C

Элюент: изопропанол/этанол в соотношении 85/15

Линейная скорость потока: 0,45 мл/мин

Длина волны: 222 нм

В качестве примера:

время удерживания (-)-2-[(дифенил)метилсульфинил]ацетамида 27,2 мин;

время удерживания (+)-2-[(дифенил)метилсульфинил]ацетамида 14,6 мин.

Определение чистоты в примерах и сравнительных примерах

Значение чистоты в каждом примере определяют как отношение количества полученных после фильтрации энантиомеров к общему количеству присутствующих продуктов. Исследование примесей показало, что главным образом они представляют собой непрореагировавшее исходное вещество (прохиральный сульфид) и сульфон, образовавшийся в ходе окисления, продукты потенциальной деградации, интермедиаты синтеза прохирального сульфида.

Чистоту полученного сульфоксида определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) при следующих условиях:

Колонка: Zorbax RX C8 (150 x 4,6мм; 5 мкм) или Zorbax Eclipse XDB C8 (150 x 4,6 мм; 5 мкм)

Температура термостата: 25°C

Элюент: А = вода + 0,1% трифторуксусной кислоты

В = нитрилацетат + 0,1% трифторуксусной кислоты

с градиентом от 90% А до 100% В в течение 20 мин

Линейная скорость потока: 1 мл/мин

Длина волны DAD λ - 230 нм (колонка Zorbax RX C8) и 220 нм (колонка Zorbax Eclipse XDB C8)

Пример элюирования (колонка Zorbax RX C8):

время удерживания 2-[(дифенил)метилсульфинил]ацетамида 8,8 мин;

время удерживания 2-[(дифенил)метилтио]ацетамида 11,8 мин;

время удерживания 2-[(дифенил)метилсульфонил]ацетамида 10,5 мин

Примеры 1-16.

Асимметрический синтез (-)-2-[(дифенилметил)сульфинил]ацетамида

Общая методика примеров 1-16:

Дифенилметилтиоацетамид (7,70 г; 0,03 моля; 1,0 экв) растворяли в растворителе (77 мл; 10 об). В раствор добавляли (S,S)-(-)-диэтилтартрат (1,23г; 0,006 моля; 0,2 экв.), тетраизопропилат титана (IV) (0,85г; 0,88 мл; 0,003 моля; 0,1 экв), и воду (27 мкл минус суммарное количество воды присутствующее в уже добавленных реагентах и растворителе; 0,0015 моль; 0,05 экв) при 55°C. При этих условиях полученный хиральный титановый комплекс имел стехиометрический состав (DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,5) и соответствовал 0,1 эквиваленту дифенилметилтиоацетамида. Компоненты перемешивали при 55°C в течение 50 мин.

После охлаждения до комнатной температуры (25°C) в смесь добавляли дизопропилэтиламин (0,39 г; 0,52 мл; 0,003 моль; 0,1 экв) и гидропероксид кумола (4,55г; 5,0 мл; 0,03 моля; 1,0 экв).

После контактирования в течение часа полученный осадок отделяли фильтрацией.

Все следующие эксперименты проводили в соответствие с условиями общей методики, изменяя параметры, как указано в табл. 1-17.

Пример 1. Влияние соотношения между хиальным комплексом титана и дифенилметилтиоацетамидом на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

В этом эксперименте соотношение между количеством хиального комплекса титана и дифенилметилтиоацетамидом изменяли в интервале 0,05-0,3 эквивалента, поддерживая постоянную стехиометрию хиального титанового комплекса DET/Ti(O-iPr)₄/вода: 2/1/0,4, причем значения всех остальных параметров соответствовали приведенным в общей методике. Эксперименты проводили в среде толуола.

Таблица 1

Номер	Соотношение титановый комплекс/сульфид (эквиваленты)	Шкала (моли)	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	0,30/1	0,03	>99,5%	>99,5%	88,4
2	0,15/1	0,06	93,6	>99	89,7
3	0,10/1	0,09	93	>99	92
4	0,05/1	0,18	92	95,5	95,4

Е.е.=энантиомерный избыток.

В экспериментах 1-4 энантиоселективность составляла 92% или выше и увеличивалась до значения выше 99,5 с повышением в реакционной смеси содержания титанового комплекса с хиальным лигандом. Чистота превышала 99% за исключением низшего соотношения между титановым комплексом с хиальным лигандом и дифенилметилтиоацетамидом. Величины выходов были равны 88,4% или пре-восходили это значение.

Пример 2. Влияние количества воды на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

В этом эксперименте количество воды относительно тетраизопропилата титана изменяли в интервале от 0 до 1 эквивалента при сохранении значений всех прочих параметров в соответствие с приведенной выше общей методикой. Количество комплекса титана с хиальным лигандом относительно дифенилметилтиоацетамида составляло 0,1 эквивалент. Эксперименты проводили в среде толуола.

Таблица 2

Номер	Количество воды (эквиваленты)	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	0	80	-	90,3
2	0,4	93	>99	92
3	0,8	94	>99	88
4	1	91	99,5	90

Е.е.=энантиомерный избыток;

- не определяли.

Как следует из полученных результатов, количество воды оказывает влияние на энантиоселективность реакции. Так, наилучшие значения энантиоселективности достигались в том случае, когда воду использовали в количестве 0,4-0,8 эквивалента. С другой стороны наблюдалось заметное падение энантиоселективности в отсутствии воды. Чистота имела значение 99% или выше, выходы имели высокие значения (88-92%).

Пример 3. Влияние природы растворителя на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Как следует из табл. 3, эксперименты проводили в среде различных растворителей, используя условия указанные в общей методике.

Таблица 3

Номер	Растворитель	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	Толуол	99,4	99,7	80
2	Этилацетат	99,5	99,7	73,5
3	Хлористый метилен	98	98,8	61
4	Ацетонитрил	99,3	98,8	70,2
5	Тетрагидрофuran	99,7	99,6	50,7
6	Ацетон	99,6	99,2	45,8

Е.е.=энантиомерный избыток.

Во всех экспериментах, за исключением использования в качестве растворителя хлористого метиlena, сульфоксидамида получали с высокой энантиоселективностью (Е.е. равно или выше 99%) и высокой чистотой (чистота 98,8% или выше). При использовании хлористого метиlena энантиоселективность была несколько ниже, но все-таки составляла 98%.

Пример 4. Влияние природы основания на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Проводили сравнение между основаниями, N,N-дизопропилэтиламином и триэтиламином, по влиянию на значения энантиоселективности, чистоты и выхода, полученные при использовании толуола

или этилацетата в качестве растворителя. Значения других параметров соответствовали указанным в общей методике.

Таблица 4

Номер	Основание	Растворители	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	Дизопропилэтиламин	Толуол	93	>99	92
2	Триэтиламин	Толуол	94	>99,5	90,3
3	Дизопропилэтиламин	Этилацетат	99,5	>99,5	73,5
4	Триэтиламиин	Этилацетат	99	>99,5	79,2

Е.е.=энантиомерный избыток.

Как следует из табл. 4 в экспериментах были получены высокие значения энантиоселективности и выхода.

В среде этилацетата были получены высокие значения энантиоселективности (>99%) и пониженные значения выхода (73,5-79,2%) в присутствии триэтиламина и дизопропилэтиламина. С другой стороны, в среде толуола и в присутствии дизопропилэтиламина и триэтиламина наблюдались пониженные значения энантиоселективности (93-94%), но более высокие значения выхода (90,3-92%).

Степень чистоты была аналогичной в обоих растворителях (вплоть до 99 или 99,5%) при добавлении в реакционную среду двух указанных оснований.

Пример 5. Влияние количества основания на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Количество основания изменяли в интервале от 0 до 2,2 эквивалентов относительно количества дифенилметилтиоацетамида.

Таблица 5

Номер	Основание	Количество основания (эквиваленты)	Растворители	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	-	-	Толуол	66	>99	86
2	-	-	Этилацетат	74	>99	70
3	Дизопропилэтиламин	0,1	Толуол	93	>99	92
4	Триэтиламин	0,1	Этилацетат	99	>99,5	79,2
5	Триэтиламиин	0,2	Этилацетат	94,3	>99,8	78,6

Е.е.=энантиомерный избыток.

В отсутствие основания реакция протекает с низкой скоростью и низкими значениями энантиоселективности (66-74%).

Скорость реакции увеличивается при добавлении основания в реакционную смесь. При добавлении в реакционную смесь 0,1 эквивалента триэтиламина и использовании этилацетата в качестве растворителя была достигнута высокая энантиоселективность. Можно отметить, что энантиоселективность несколько уменьшается при повышении количества используемого основания до 0,2 эквивалентов.

Количество основания оказывает незначительное влияние на чистоту, которая во всех случаях превышает 99%.

Кроме этого, одним из факторов, повышающих энантиоселективность, является время контакта между катализатором и основанием. При времени контакта между катализатором и основанием по меньшей мере 3 мин энантиомерный избыток увеличивается примерно на 5%. Так, например, энантиомерный избыток увеличивается от 94,1 (без контакта) до 99,5% (время контакта 3 мин).

Пример 6. Влияние температуры образования комплекса титана с хиральным лигандом на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Следуя описанной выше методике и используя в качестве растворителя этилацетат, титановый комплекс с хиральным лигандом DETVTi/H₂O (2/1/0,5), получали при изменении температуры в интервале 25-70°C. Сравнивали полученные значения энантиоселективности и чистоты.

Таблица 6

Номер	Температура (°C)	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	25	65,6	>99	63,5
2	50	>99,5	99,9	69,6
3	55	99	>99,5	79,2
4	60	>99,5	99,9	73
5	70	99,7	99,8	62

Е.е.=энантиомерный избыток.

Получение титанового комплекса с хиральным лигандом при 25°C в течение 50 мин приводит к низкой энантиоселективности. При более высоких температурах 50-70°C образуется высокообогащенная энантиомером (99,5->99,5%) и высоко чистая (>99,5-99,9%) форма сульфоксида.

Пример 7. Влияние продолжительность формирования титанового комплекса с хиральным лигандом на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Продолжительность формирования титанового комплекса с хиральным лигандом изменяли в интервале от 10 до 50 мин, используя этилацетат в качестве растворителя, при этом прочие параметры соответствовали значениям, указанным в общей методике.

Таблица 7

Номер	Время (минуты)	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	10	87,5	>99,5	79,7
2	30	91	99,5	79,2
3	50	99	>99,5	79,2

Е.е.=энантиомерный избыток.

Продолжительность формирования комплекса, равная 50 мин, является необходимой и достаточной для обеспечения энантиоселективности близкой 99% и чистоты 99,5% и выше.

Как следует из результатов экспериментов, проведенных при 25°C и представленных в табл. 8, для формирования комплекса титана с хиральным лигандом и достижения улучшенного значения энантиоселективности требуется проводить реакцию по меньшей мере в течение 24 ч.

Таблица 8

Номер	Температура (°C)	Время	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	25	50 мин	65,6	>99	63,5
2	25	1 час	78,4	99,1	72,0
3	25	3 часа	86,4	99,4	74,6
4	25	8 часов	89,6	99,0	75,8
5	25	14 часов	92,2	99,5	74,6
6	25	24 часа	94,2	97,0	85,5

Е.е.=энантиомерный избыток.

Пример 8. Влияние температуры реакции окисления на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Стадию окисления, соответствующую введению окисляющего агента, проводили при температуре в интервале 0-55°C, используя этилацетат в качестве растворителя и при соответствии других параметров значениям, указанным в общей методике.

Таблица 9

Номер	Температура	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	0°C	99,7	99,7	52,6
2	10°C	99,5	99,7	65,0
3	20°C	99,5	99,8	73,9
4	25°C	99	>99,5	79,2
5	55°C	94,3	97,8	81,8

Е.е.=энантиомерный избыток.

Условия проведения эксперимента обеспечивают высокие значения энантиомерного избытка и высокую чистоту в интервале 94,3-99,7% и 97,8-99,7% соответственно.

При температуре 55°C наблюдалось снижение энантиомерного избытка примерно на 5% с 99,5 до 94,3%. Сульфоксид получали с высоким выходом (81,8%), однако он имел пониженную чистоту (97,8%).

Пример 9. Влияние продолжительности добавления окисляющего агента на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Тестируали влияние продолжительности добавления окисляющего агента на энантиоселективность реакции. Гидропероксид кумола (CuOOH) добавляли в течение 5 или 40 мин (в этом эксперименте окислитель разбавляли этилацетатом), при значениях прочих параметров, которые указаны выше в общей методике, и проводили реакцию в среде этилацетата.

Таблица 10

Номер	Время, минуты	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	5	99	>99,5	79,2
2	40*	>99,8	99,5	64,7

Е.е.=энантиомерный избыток;

* CuOOH разбавляли этилацетатом.

Продолжительность добавления окисляющего агента не оказывает значительного влияния на энантиоселективность реакции и чистоту продукта.

Пример 10. Влияние природы хирального лиганда на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

В табл. 11 указаны используемые хиральные лиганда и растворители, при этом прочие параметры имели значения, указанные выше в общей методике.

Таблица 11

Номер	Хиальный лиганд	Растворитель	Е.е (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	(S,S)-(-)-DET	Этилацетат	99	>99,5	79,2
2	(S,S)-(-)-DET	Толуол	>99,5	>99,5	88,4
3	(R,R)-(+)-DET	Толуол	98,6	>99,5	98,5
4	(S,S)-(-)-DIT	Этилацетат	92,5	99,2	73,9

Е.е. = энантиомерный избыток;

DET = диэтилтартрат;

DIT = дизопропилтартрат.

В выбранных экспериментальных условиях при использовании диэтилтартрата и дизопропилтартрата в качестве хиальных лигандов, энантиоселективность составляла 92,5% или имела значение в интервале 98->99,5%, при чистоте в интервале 99,2->99,5%.

Пример 11. Влияние последовательности и температуры введения реагентов на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Следующие ниже эксперименты проводили в среде этилацетата. Используемые количества указаны выше в общей методике.

Таблица 12

Номер	Введение реагентов: последовательность и температура						Е.е. %	Чистота, %	Выход, %
	1/T	2/T	3/T	4/T	5/T	6/T			
1	DET/ 20 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	Et ₃ N/ 20 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	99,4	99,7	67,2
2	DET/ 20 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	Et ₃ N/ 50 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	99,6	99,8	78,9
3	DET/ 20 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	Et ₃ N/ 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	99,6	99,7	77,6
4	DET/ 20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	SA/50 ⁰ C	Et ₃ N/ 20 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	98,8	99,6	64,2
5	DET/ 20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	Et ₃ N/ 20 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	99,0	99,6	69,0
6	DET/ 20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	Et ₃ N/ 20 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	98,6	99,4	68,4
7	DET/ 20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	Et ₃ N/ 50 ⁰ C	SA/50 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	98,8	99,7	77,5
8	DET/ 20 ⁰ C	SA/20 ⁰ C	Ti(OiPr) ₄ / 50 ⁰ C	H ₂ O/ 50 ⁰ C	Et ₃ N/ 50 ⁰ C	CHP/ 20 ⁰ C	99,0	99,7	78,1

Е.е.=энантиомерный избыток;

DET=(S,S)-(-)-диэтилтартрат;

Ti(OiPr)₄=тетраизопропилат титана;

SA=сульфидамида;

Et₃N=триэтиламин;

CHP=гидропероксид кумола.

Последовательность и температура введения реагентов оказывают незначительное влияние на энантиоселективность (98,6-99,6%) и чистоту (99,4-99,8%) асимметрического окисления исследуемого сульфидамида, при условии добавления триэтиламина до введения окислителя.

Пример 12. Влияние времени контакта окислителя с реакционной смесью на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Эксперимент проводили, следуя общей методике, используя этилацетат в качестве растворителя. Время контакта окислителя с реакционной смесью определяли при комнатной температуре.

Таблица 13

Номер	Время контакта	Е.е (%)	Чистота (%)	Сульфониамид, %	Сульфидамид, %
1	30 минут	99,6	99,66	0,04	0,28
2	1 час	99,6	99,77	0,05	0,17
3	2 часа	99,6	99,75	0,06	0,17
4	3 часа	98,8	99,78	0,06	0,15
5	4 часа	97,0	99,73	0,07	0,16
6	5 часов	96,4	99,83	0,07	0,09
7	6 часов	96,8	99,82	0,07	0,09
8	20,5 часа	95,5	99,77	0,10	0,12
9	24 часа	94,6	99,85	0,08	0,07
10	48 часов	94,2	99,85	0,09	0,06

Е.е. = энантиомерный избыток.

Общий выход реакции составил 76,8%. Время контакта окислителя с другими реагентами незначительно влияет на энантиоселективность реакции, которая несколько уменьшается во времени, оставаясь на приемлемом уровне (>94%).

Степень чистоты остается высокой (ее значение увеличивается от 99,66 до 99,85%). Уровень содержания сульфонамида за 48 ч несколько повышается от 0,04 до 0,1%, при этом с течением времени содержание сульфонамида уменьшается от 0,28 до 0,1%. Лучшие соотношения между значением энантиоселективности и чистотой достигаются через 3 ч после введения окислителя в реакционную смесь.

Пример 13. Влияние количества окислителя на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Согласно описанной выше общей экспериментальной методике количество окислителя варьировали в интервале 0,9-2 эквивалента относительно количества сульфидамида, составляющего 1 эквивалент. В качестве растворителя использовали этилацетат.

Таблица 14

Номер	CuOOH/сульфидамид	E.e (%)	Чистота (%)	Сульфонамид, %	Сульфидамид, %	Выход, %
1	0,9/1	99,2	98,88	0,08	0,91	72,8
2	1/1	99,6	99,88	0,02	0,10	72
3	1,1/1	99,6	99,87	0,13	>DL	77,5
4	2/1	99,5	99,29	0,70	>DL	67,8

E.e.=энантиомерный избыток;

CuOOH=гидропероксид кумола;

DL = предел определения.

Результаты, представленные в табл. 14 показывают, что энантиоселективность реакции имеет высокие значения, равные или большие 99,2%. Чистота асимметрического окисления также имеет высокие значения, в частности, составляя 99,87% при добавлении в реакционную смесь 1 и 1,1 эквивалента окислителя относительно количества сульфидамида (1 эквивалент). При введении 0,1 эквивалента окислителя, содержание сульфида составляет всего 0,02%. При введении окислителя в количестве 1,1-2 эквивалента количества сульфида выходит за предел точности определения.

Пример 14. Влияние количества хирального лиганда на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Согласно приведенной выше общей методике количество хирального лиганда [(S,S)-(-)-диэтилтартрата] варьировали в интервале 1-2 эквивалента относительно количества изопропилата титана, составляющего 1 эквивалент, входящего в состав титанового комплекса с хиральным лигандом. В качестве растворителя использовали этилацетат.

Таблица 15

Номер	DET/Ti/H ₂ O	E.e (%)	Чистота (%)	Выход (%)
1	2/1/0,5	99,4	99,7	71,4
2	1,5/1/0,5	94,8	99,7	76,9
3	1/1/0,5	69,4	-	-

E.e.=энантиомерный избыток;

DET=[(S,S)-(-)-диэтилтартрат];

Ti=изопропилат титана;

- не определяли.

При стехиометрии титанового комплекса с хиральным лигандом в интервале 1,5/1/0,5 - 2/1/0,5 энантиоселективность составляла около 95% или выше 99%, при чистоте асимметрического окисления выше 99%.

Пример 15. Воспроизводимость реакции асимметрического окисления.

Воспроизводимость результатов реакции асимметрического окисления дифенилметилтиоацетамида, осуществляемой в соответствии с приведенной выше общей методикой, оценивали в четырех независимых экспериментах, используя в качестве растворителя этилацетат.

Таблица 16

Номер	E.e (%)	Чистота (%)	Сульфидамид, %	Сульфонамид, %	Выход, %
1	99,6	99,84	0,10	0,05	73,3
2	99,6	99,86	0,05	0,09	74
3	99,6	99,79	0,13	0,05	73,9
4	99,6	99,88	0,10	0,02	72

E.e=энантиомерный избыток.

Как следует из данных, представленных в табл. 16, полученные результаты характеризуются высокой воспроизводимостью. Энантиоселективность во всех случаях выше или равна 99,6%, а чистота выше или равна 99,8%. Примеси содержатся в чрезвычайно низких количествах, и детектируется лишь сульфонамид в количестве 0,02-0,09%, а количество оставшегося исходного сульфидамида составляет 0,05-0,13%. Другие примеси, например соответствующая кислота или сложный эфир сульфида или их сульфоновые производные, не определяются.

Пример 16. Влияние структуры прохиральных производных сульфида на энантиоселективность и чистоту асимметрического окисления.

Представленные ниже производные про-хирального сульфида испытывали в условиях, приведенных выше, в общей методике при использовании этилацетата в качестве растворителя.

Таблица 17

Номер	Производные про-хирального сульфида					E.e, %	Конверсия (%)
	R1a	R1	R2a	R2	n		
1	H	H	H	H	1	CONH ₂	99,6
2	4-F	4'-F	H	H	1	CONH ₂	92,5
3	H	H	H	H	1	CONHCH ₃	96,4
4	H	H	H	H	1	CONHCH ₂ Ph	~93
5	H	H	H	H	1	CN	~92

Полученные результаты показывают, что общая методика может применяться для соединений, обеспечивающих хорошую энантиоселективность, в большинстве случаев составляющую 92-99,6% при конверсии в интервале 94-100%. Помимо этого, выделенный конечный продукт реакции может подвергаться кристаллизации с целью повышения энантиомерной конверсии и/или чистоты желаемого энантиомера.

Пример 17.

Пример 17 соответствует сравнительным примерам 1-3. Получение сульфоксидов проводили по описанной выше общей методике.

Общая методика:

Окисление сульфида проводили согласно способу, описанному Kagan et al., в Organic Synthesis, John Wiley and Sons INC. Ed., 1993; vol. VIII, 464-467.

Воду (0,27 мл, 0,015 моля, 1,0 экв.) прикалывали при комнатной температуре (20°C) в раствор диэтилтартрата (DET) (6,19 г, 0,03 моля, 2,0 экв.) и изопропилата титана (IV) (4,26 г, 4,43 мл, 0,015 моля, 1,0 экв) в 125 мл безводного хлористого метилена в атмосфере азота. Перемешивание продолжали до образования гомогенного желтого раствора (30 мин) и добавляли сульфид (0,03 мол, 2,0 экв). Полученный раствор охлаждали до -30°C и оставляли в состоянии контакта на 50 мин при -30°C. После этого добавляли гидропероксид кумола (4,57 г, 5,0 мл, 0,03 моля, 2,0 экв.) и полученную смесь выдерживали в течение 15 ч при -25°C. Затем добавляли 5 мл воды, и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную среду фильтровали через кларцел (clarcel) и фильтрат подвергали обработке в зависимости от природы полученного сульфоксида. Так, например, при образовании сульфоксида дифенилметилтиоуксусной кислоты соединение трехкратно экстрагировали порциями по 100 мл водного раствора K₂CO₃ (0,6M). Водные фазы объединяли, фильтровали через кларцел, подкисляли добавлением 150 мл 4N водного раствора хлористо-водородной кислоты (pH~1). Образовавшийся осадок фильтровали через пористый стеклянный фильтр, промывали водой и затем сушили в вакууме при 35°C.

Сравнительный пример 1.

Энантиоселективность асимметрического окисления сульфидов формулы (II), в которой n=1, а X имеет значения -NH₂, -OCH₃, -OH

Описанную выше методику проведения сравнительных примеров применяли к дифенилметилтиоацетамиду, метилдифенилметилтиоацетату или дифенилметилтиоуксусной кислоте в качестве сульфида, при использовании (R,R)-DET или (S,S)-DET.

Таблица 18

Предшественник	DET	Ee%	Конверсия (%)
Дифенилметилтиоацетамид	(R,R)-(+)-DET	42	90
Метилдифенилметилтиоацетат	(R,R)-(+)-DET	10	40
Дифенилметилтиоуксусная кислота	(R,R)-(+)-DET	50	70
Дифенилметилтиоуксусная кислота	(S,S)-(-)-DET	50	83

Сравнительный пример 2.

Влияние количества окисляющего агента на энантиоселективность окисления дифенилметилтиоуксусной кислоты.

Описанную выше методику проведения сравнительных примеров применяли к дифенилметилтиоуксусной кислоте при изменении количества гидропероксида кумола от 1 до 4 эквивалентов.

Таблица 19

Гидропероксид кумола (экв)	Ee (%)	Конверсия (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

Согласно способу Kagan увеличение количества окисляющего агента позволяет повысить степень конверсии сульфида в сульфоксид, но не приводит к улучшению энантиоселективности реакции.

Сравнительный пример 3.

Влияние стехиометрии хирального комплекса титана на энантиоселективность окисления дифе-

нилметилтиоуксусной кислоты.

Описанную выше методику проведения сравнительных примеров применяли к дифенилметилтиоуксусной кислоте, изменения стехиометрию хирального титанового комплекса (S,S)-(-)-DET/Ti/H₂O.

Таблица 20

(S,S)-(-)-DET/Ti/H ₂ O	Ee (%)	Конверсия (%)
2/1/1	50	92
2/1/0	0	97
4/1/0	0	97

Согласно способу Kagan для достижения энантиоселективности необходимо присутствие воды.

Примеры 18-24.

Примеры 18-23 соответствуют примерам необязательных модернизированных процессов, которые могут применяться к кристаллизованным конечным продуктам, полученным в результате асимметрического окисления, выделенным фильтрацией с целью получения:

энантиомерно обогащенной формы целевого энантиомера,
особой полиморфной формы энантиомера и/или

достижения высокой степени чистоты в результате удаления примесей, например, исходного прохирального сульфифида и/или сульфона.

Указанные ниже формы I, II и IV относятся к полиморфным формам (-)-модафенила, описанного в WO 2004/060858.

Пример 18.

Суспензию энантиомерно обогащенного (-)-модафенила (5 г; 0,018 моля) и 95% этанола (20-25 мл; 4-5 объемов) нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 мин. Полученный раствор вначале охлаждали до комнатной температуры (25°C) и затем выдерживали в течение 1 или 2 ч при 4°C. Кристаллический сульфоксид фильтровали в вакууме, промывали холодным этанолом (95%) и сушили в вакуумной печи при 40°C. Полученные результаты представлены в табл. 21.

Таблица 21

Номер	Исходный			Конечный		
	Е.е. (%)	Чистота (%)	Полиморфная форма	Е.е. (%)	Чистота (%)	Полиморфная форма
1	93,0	-	-	98,6	-	-
2	91,6	-	-	99,1	-	-
3	94,0	-	-	98,4	99,5	I
4	98,8	99,4	II	99,0	99,6	J
5	95,4	99,9	-	97,2	99,8	I
6	96,8	99,5	I	98,0	99,7	I

Е.е.=энантиомерный избыток;

- не определяли.

Как следует из данных табл. 21, энантиомерный избыток увеличивается в результате кристаллизации в смеси этанол/вода (95/5%). Такая обработка приводит к образованию (-)-модафенила в виде полиморфной формы I.

Пример 19.

Кристаллизацию энантиомерно обогащенного (-)-модафенила осуществляли в смесях тетрагидрофуран/H₂O и ацетон/H₂O (95/5), используя экспериментальные условия, указанные в примере 18.

Таблица 22

Номер	Растворитель	Исходный			Конечный		
		Е.е. (%)	Сульфид-амид (%)	Сульфон-амид, (%)	Е.е. (%)	Сульфид-амид, (%)	Сульфон-амид, (%)
1	ТГФ/H ₂ O (95/5)	94,2	1,10	1,90	99,8	ND	0,40
2	ТГФ/H ₂ O (95/5)	94,8	0,12	0,11	99,4	ND	0,10
3	ацетон/H ₂ O (95/5)	94,8	0,06	0,24	98,2	ND	0,30

Е.е.=энантиомерный избыток;

- не детектируется.

Результаты, представленные в табл. 22 демонстрируют увеличение энантиомерного избытка, как и уменьшение количества прохирального сульфидамида до значения ниже предела измерения. Также наблюдается уменьшение количества сульфонамида.

Пример 20.

Суспензию, состоящую из энантиомерно обогащенного (-)-модафенила (12,15 г; 0,044 моля) и ТГФ (122 мл) медленно нагревали при перемешивании до завершения растворения и после этого кипятили с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждали с регулируемой скоростью -0,5°C/мин до 0°C и выдерживали при этой температуре в течение 45 мин. Кристаллический сульфоксид фильтровали и сушили при 40°C в вакууме. Полученные результаты представлены в табл. 23. Выход 77,1%.

Таблица 23

Исходный				Конечный			
Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)	Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,05	0,01

Е.е. = энантиомерный избыток

В указанных выше условиях эксперимента, проведение дополнительной стадии кристаллизации приводит к увеличению энантиомерного избытка и общего процента чистоты, при этом понижается количество образовавшегося сульфона а также непрореагировавшего прохирального сульфидамида.

Пример 21.

В колбу емкостью 250 мл, содержащую 180 мл дихлорметана, добавляли форму II обогащенного энантиомером (-)-модафинила (10 г; 0,036 моля). Смесь нагревали до начала стекания флегмы и перемешивали до получения раствора. 125 мл растворителя конденсировали в ловушке Дина-Старка. Оставшуюся часть суспензии охлаждали до комнатной температуры и затем на 1 ч помещали на баню, содержащую смесь льда с водой. Кристаллический сульфоксид отфильтровывали и сушили при 40°C в вакууме. Выход 84,6%.

Таблица 24

Исходный				Конечный			
Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)	Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,03	0,02

Е.е.=энантиомерный избыток

При использовании указанных экспериментальных условий стадия кристаллизации повышает степень чистоты. После дополнительной обработки наблюдалось уменьшение содержания сульфонамида и прохирального сульфидамида. Конечный сульфоксид кристаллизовался в виде полиморфной формы IV.

Пример 22.

Суспензию энантиомерно обогащенного (-)-модафинила (10 г; 0,036 моля) в ацетонитриле (100 мл) нагревали с обратным холодильником при перемешивании (350 об./мин) до полного растворения. Затем раствор охлаждали до 0°C со скоростью -0,5°C/мин и перемешивали в течение часа (350 об./мин). Кристаллический сульфоксид отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C. Выход 69,3%.

Таблица 25

Исходный				Конечный			
Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)	Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,90	0,02	0,03

Е.е. = энантиомерный избыток

После дополнительной кристаллизации (-)-дифенилметилсульфинилацетамида получали с энантиомерным избытком 100%, при этом уменьшалось остаточное количество сульфонамида и прохирального сульфидамида.

Пример 23.

Суспензию энантиомерно обогащенного (-)-модафинила (10 г; 0,036 моля) в этилацетате (150 мл) нагревали до начала стекания флегмы при перемешивании (350 об./мин). Затем для завершения растворения добавляли метанол (25 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C со скоростью -0,5°C/мин и перемешивали в течение 45 мин со скоростью 350 об./мин. Кристаллический сульфоксид отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C. Выход 38%.

Таблица 26

Исходный				Конечный			
Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)	Е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфон амид (%)	Сульфид амид (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	99,8	99,54	0,04	0,03

Е.е.=энантиомерный избыток.

Как следует из данных, представленных в табл. 26, стадия кристаллизации в смеси этилацетата с метанолом понижает содержание сульфонамида и прохирального сульфидамида на 84 и 89%, соответственно.

Пример 24.

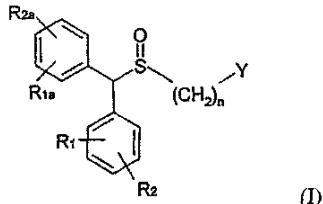
В реактор, снабженный центробежной мешалкой и трубкой для ввода газа, при комнатной температуре загружали метилдифенилметилтиоацетат (100 г; 1 эквивалент) и метанол (300 мл; 3 объема). Смесь нагревали до 35°C. В течение 3 ч добавляли аммиак (7 эквивалентов) и проводили контактирование смеси в течение 16 ч при 35°C после чего добавляли 3 эквивалента аммиака. После завершения реакции смесь охлаждали до 25°C и добавляли воду (90 мл; 0,9 объема). Полученную смесь отфильтровывали и

сушили в вакууме. Выход 83%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ Н 7,41 (d, 4Н. Н ароматический), 7,32(t, 4Н. Н ароматический), 7,25 (t, 2Н, Н ароматический), 6,53 (s, 1Н, NH_2), 6,22(s, 1Н, NH_2), 5,18(s, 1Н, CH), 3,07(s, 2Н, CH_2).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения сульфоксида формулы (I) в виде отдельного энантиомера или энантиомерно обогащенной формы



в которой Y представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$, где X выбирают из $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_5$, $-\text{NNHNH}_2$;

R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} , имеющие одинаковые или различные значения, выбирают из Н, гало, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила, ($\text{C}_2\text{-C}_8$)алкенила, ($\text{C}_2\text{-C}_8$)лкинила, ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)арила, ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)гетероарила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкокси, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$;

R_3 и R_4 имеют одинаковые или различные значения и выбирают из Н, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила, гидрокси($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила, $-\text{NHOH}$ или OH либо R_3 и R_4 могут быть связаны через атом азота с образованием 5-7-членной N-гетероциклической группы;

R_5 представляет собой алкил, циклоалкил, аралкил, алкарил или арил;

R_6 и R_7 имеют одинаковые или различные значения и выбирают из Н, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила, гидрокси($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила или R_6 и R_7 также могут быть связаны друг с другом через атом N с образованием 5-7-членной N-гетероциклической группы;

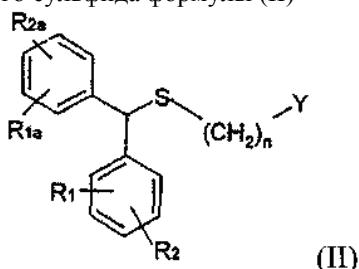
R_8 представляет собой Н, алкил, циклоалкил, аралкил, алкарил или арил;

п равно 1, 2 или 3; а

т выбирают из значений, равных 1, 2, 3 или 4;

включающий стадии:

а) взаимодействия прохирального сульфида формулы (II)



в которой R_1 , R_2 , R_{1a} , R_{2a} , Y и n имеют указанные выше значения,

с комплексом металла с хиральным лигандом, основанием и окисляющим агентом в среде органического растворителя; и, при необходимости,

б) выделения полученного сульфоксида формулы (I).

2. Способ по п.1, в котором Y представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$.

3. Способ по п.1 или 2, в котором R_1 , R_2 , R_{1a} и R_{2a} представляют собой Н.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором п равно 1.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором X представляет собой NH_2 или NHOH .

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором комплекс металла с хиральным лигандом представляет собой хиральный лигандный комплекс титана, циркония, марганца или ванадия.

7. Способ по п.6, в котором комплекс металла с хиральным лигандом представляет собой комплекс титана с хиральным лигандом.

8. Способ по п.7, в котором металлический комплекс с хиральным лигандом представляет собой диалкилтарtrатный комплекс титана.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором хиральный комплекс металла получают из соединения металла, хирального лиганда и воды.

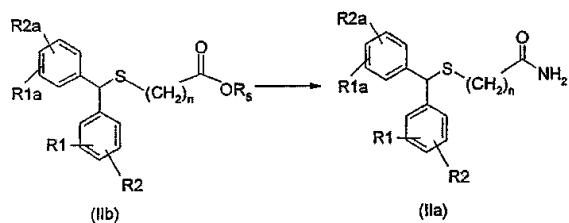
10. Способ по п.9, в котором комплекс металла с хиральным лигандом получают с использованием 0,1-1 эквивалента воды относительно количества соединения металла.

11. Способ по п.10, в котором комплекс металла с хиральным лигандом получают с использованием 0,40-0,8 эквивалента воды относительно количества соединения металла.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором основание представляет собой третич-

ный амин.

13. Способ по п.12, в котором третичный амин представляет собой дизопропилэтиламин или три-этиламин.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадию а) осуществляют в присутствии 0,05-0,5 эквивалентов основания относительно количества сульфида.
15. Способ по п.14, в котором стадию а) осуществляют в присутствии 0,1-0,3 эквивалентов основания.
16. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором стадию а) осуществляют в присутствии 0,05-0,5 эквивалентов комплекса металла с хиральным лигандом относительно количества сульфида.
17. Способ по п.16, в котором стадию а) осуществляют в присутствии 0,1-0,3 эквивалентов комплекса металла с хиральным лигандом.
18. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором комплекс металла с хиральным лигандом получают при температуре 20-70°C.
19. Способ по п.18, в котором комплекс металла с хиральным лигандом получают при температуре 40-60°C.
20. Способ по п.19, в котором комплекс металла с хиральным лигандом получают при температуре 50-55°C.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором окислитель контактирует с сульфидом, комплексом металла с хиральным лигандом и основанием при температуре 0-60°C.
22. Способ по п.21, в котором окислитель контактирует с сульфидом, комплексом металла с хиральным лигандом и основанием при комнатной температуре.
23. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором окислитель представляет собой пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и гидропероксид кумола.
24. Способ по п.23, в котором окислитель представляет собой гидропероксид кумола.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором полученный сульфоксид непосредственно выделяют фильтрацией.
26. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий стадию кристаллизации продукта, полученного на стадии б).
27. Способ по п.26, в котором кристаллизацию осуществляют в смеси органического растворителя с водой.
28. Способ по п.27, в котором органический растворитель представляет собой спирт.
29. Способ по любому из пп.27 или 28, в котором количество воды составляет 40% от объема смеси.
30. Способ по п.26, в котором кристаллизация представляет собой избирательную кристаллизацию.
31. Способ по любому из пп.1-4 и 6-30, в котором заместитель Y в производном сульфоксида формулы (I) представляет собой $-C(=O)X$, а X представляет собой $-OH$.
32. Способ по п.31, в котором производное сульфоксида формулы (I) представляет собой модафиновую кислоту.
33. Способ по п.31 или 32, дополнительно включающий стадии превращения $X=-OH$ в сульфоксиде формулы (I) в $X=-NH_2$.
34. Способ по п.33, включающий стадии:
 - а) этерификации карбоксильной функции и
 - б) амидирования полученного сложного эфира.
35. Способ по любому из пп.1-4 и 6-30, в котором Y в молекуле сульфоксида формулы (I) представляет собой $-C(=O)X$, а X представляет собой OR_5 , где R_5 имеет значения, указанные в п.1.
36. Способ по п.35, в котором производное сульфоксида формулы (I) представляет собой сложный эфир модафиновой кислоты.
37. Способ по любому из пп.35 или 36, дополнительно включающий стадию превращения $X=OR_5$ в производном сульфоксида формулы (I) в $X=-NH_2$.
38. Способ по п.37, в котором $X=OR_5$ в производном сульфоксида формулы (I) превращают в $X=-NH_2$ по реакции амидирования.
39. Способ по любому из пп.1, 3, 4-30, в котором Y в сульфоксиде формулы (I) представляет собой CN .
40. Способ по п.39, дополнительно включающий стадию превращения $Y=CN$ производного сульфоксида формулы (I) в $Y=C(=O)NH_2$.
41. Способ по п.40, в котором $Y=CN$ превращают в $Y=C(=O)NH_2$ окислением или гидролизом группы CN .
42. Способ по п.40 или 41, в котором дифенилметилсульфинилацетонитрил превращают в модафинил.
43. Способ по п.5, в котором сульфид формулы (IIa), в котором $X=-NH_2$, получают из сульфида формулы (IIb), в котором $X=-OR_5$.



а R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} имеют значения, указанные в п.1.

44. Способ по п.43, в котором R_1 , R_{1a} , R_2 , R_{2a} представляют собой H , и равно 1, а R_5 представляет собой алкил.

45. Способ по п.44, в котором соединение формулы (IIb) представляет собой метилдифенилметилтиоацетат (MDMTA).

46. Способ по любому из пп.44 или 45, в котором соединение формулы (Пб) получают из бензогидропирана.

47. Способ по п.45, в котором МДМТА получают из бензидрола согласно способу, включающему стадии:

а1) превращения бензидрола в карбоксилат бензидрила и

б1) превращения карбоксилата бензилрида в МДМТА.

48. Соединение формулы (I), представляющее собой, по существу, один энантиомер в энантиомерно обогащенной форме с чистотой более 90%, полученное способом по п. 1.

49 Соединение формулы (I) по п 48, имеющее чистоту более 99,5-99,8%.

50. Энантиомерно обогащенный (-)-бензидрилсульфинилацетамид, имеющий чистоту более чем 90% полученный способом по п.1

51. Энантиомерно обогащенный (–)-бензгидрилсульфинилацетамид по п.50, имеющий чистоту более чем 95,99,8%

52. Энантиомерно обогащенный (+)-бензгидрилсульфинилацетамид, имеющий чистоту более чем 90% полученный способом по п.1