



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 289 556**

⑯ Int. Cl.:

C07C 315/02 (2006.01)

C07C 327/28 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04769402 .1**

⑯ Fecha de presentación : **17.09.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1663963**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

⑭ Título: **Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de enantiómeros individuales de modafinilo, mediante oxidación asimétrica.**

⑯ Prioridad: **19.09.2003 EP 03292312**
01.10.2003 US 507089 P

⑯ Titular/es: **CEPHALON FRANCE**
20, rue Charles Martigny
94704 Maisons-Alfort Cédex, FR

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

⑯ Inventor/es: **Rebiere, François;**
Duret, Gérard y
Prat, Laurence

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 289 556 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de enantiómeros individuales de modafinilo, mediante oxidación asimétrica.

5

Sector técnico

La presente invención, se refiere a un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de los enantiómeros individuales de una forma enantioméricamente enriquecida de modafinilo, y otros compuestos estructuralmente relacionados.

10

Antecedentes y transfondo de la invención y arte de la técnica anterior

El modafinilo ($C_{15}H_{15}NO_2S$) de la fórmula (A), también conocido como 2-(benzhidrilsulfinil)acetamida ó 2-[(difenilometil)sulfinil]acetamida, es un derivado de acetamida, sintético, con una actividad estimulante débil, cuya estructura y síntesis, se ha descrito en la patente estadounidense US nº 4.177.290.

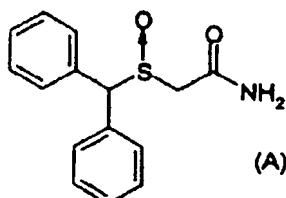
15

15

20

25

25



20

25

el modafinilo, es un centro estereogénico de átomo de azufre y, así, de este modo, existe como dos isómeros ópticos, es decir enantiómeros.

El modafinilo, en su forma racémica, ha sido aprobado por parte de la organización estadounidense United States Food And Drug Administration (Administración estadounidense para los alimentos y los fármacos), para su uso en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva, asociada con la narcolepsia.

35

La patente estadounidense US nº 4.927.855, se refiere a los enantiómeros de modafinilo y, particularmente, al isómero levógiro y a su uso para tratar la depresión y los trastornos presentes en pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer.

40

En concordancia con este documento, estos enantiómeros de modafinilo, se obtienen mediante un procedimiento que involucra una procedimiento de resolución quiral, el cual implica la formación de sal del racemato de ácido modafínico, también denominado, ácido benzhidrylsulfínico, con $(-)\alpha$ -metilbencilamina, una amina quiral ópticamente pura. Los diasteroisómeros obtenidos, se separan, a continuación y, finalmente, uno de los diasteroisómeros separados, se convierte en ácido modafínico ópticamente puro, en una división o segmentación hidrolítica o de enlaces. El isómero levógiro del ácido modafínico, se obtiene así, de este modo, con una rendimientos productivos muy reducidos, de un porcentaje de aproximadamente un 21%, a partir del ácido modafínico racémico.

45

A continuación, el enantiómero aislado del ácido modafínico, debe procesarse adicionalmente, mediante etapas de esterificación y de amidación, antes de que pueda obtenerse el enantiómero individual de modafinilo.

50

Así, de este modo, el enantiómero de modafinilo, se obtiene con un rendimiento productivo de aproximadamente un 6%, a partir del ácido modafínico racémico, calculado en base al rendimiento productivo de cada etapa.

55

Considerando vías alternativas de obtener modafinilo enantioméricamente puro, se han descrito, en la literatura especializada, varias oxidaciones enantioselectivas catalizadas con metales, o reacciones asimétricas estequiométricas, estimuladas mediante metales de transición, para preparar sulfóxidos quirales, mediante oxidación química a los correspondientes sulfuros (Kagan H. B. en "Catalytic Asymmetric Synthesis", - "Síntesis catalítica asimétrica"; Ojima I., Ed. VCH : Nueva York, 1992, 203 - 226; Madescaille M., Tetrahedron 1986; 42, 5459 - 5495; Procter D. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1999; 835 - 872; Fernández I. *et al.*, Review 2002; A-BC). Las oxidaciones enantioselectivas catalizadas por metales, involucran un catalizador de metal, complejado con un ligando quiral, tal como un tartrato de dietilo, complejos de dioles C_2 -simétricos ó trialcanolamina C_3 -simétrica quiral y titanio (IV), complejos de trialcanolamina C_3 -simétrica y zirconio (IV), complejos (salen) quirales de manganeso (III), complejos (salen) quirales de vanadio (IV), en presencia de varios oxidantes, tales como el H_2O_2 , el hidroperóxido de tert.-butilo, el hidroperóxido de cumeno. En la oxidación química de sulfuros, se han utilizado, también, procedimientos basados en oxaziridinas quirales.

60

65

Algunos procedimientos enzimáticos para la síntesis asimétrica de productos químicos finos, se describió en Kaber K., en "Biotransformations in Organic Chemistry", - Biotransformaciones en Química Orgánica -, Springer Ed. 3^a

edición, 1997, y se revisó por parte de Fernández I. *et al.* (Chem. Rewiew 2002, A-BC). Como ejemplo, los tioéteres, pueden oxidarse de una forma simultánea, mediante ambos, bacterias (por ejemplo, *Corynebacterium equi* [(Ohta H. *et al.* Agric. Biol. Chem. 1985; 49 : 2229), *Rhodococcus equi* (Ohta H. *et al.* Chem. Lett. 1989; 625)] y hongos [*Helminthosporium sp.*, *Mortieralla isabelina sp.* (Holland HL. *et al.* Bioorg. Chem. 1983; 12 : 1)]. Se oxidaron una amplia variedad de aril-alquil-tioéteres, para proporcionar sulfóxidos con una pureza óptica de buena a excelente [(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)]. La mono-oxidasa y peroxidasa, son una importante clase de enzimas aptas para catalizar la oxidación de una variedad de sulfuros en sulfóxidos (Colonna S. *et al.* Tetrahedron: Asymmetry 1993; 4 : 1981). El resultado estereoquímico de las reacciones enzimáticas, se ha mostrado como siendo altamente dependiente de la estructura del sulfuro.

Como otra alternativa del método enzimático, se describieron, también, acetatos de arilsulfinilo, ópticamente puros, con un alto exceso enantiomérico (< 98%), obtenido mediante resolución catalizada con lipasa del correspondiente racemato (Burgess K. *et al.* Tetrahedron Letter 1989; 30 : 3633).

Como un método de oxidación enantioselectiva, se ha desarrollado un procedimiento asimétrico de oxidación de sulfuros, por parte de Kagan y colegas (Pitchen, P.; Deshmukh, M., Dunach, E.; Kagan H. B.; J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188 - 8193). En este procedimiento para la oxidación enzimática de sulfuros a sulfóxidos, la oxidación, se realiza mediante la utilización de hidroperóxido de tert.-butilo (TBHP) como agente oxidante, en presencia de un equivalente de un complejo quiral obtenido a partir de $Ti(OiPr)_4/(+)$ ó (-) tartrato de dietilo/agua, en una relación molar de 1 : 2 : 1.

El procedimiento general para la oxidación de sulfuro, en concordancia con Kagan, comprende, en primer lugar, la realización de un complejo quiral, a la temperatura ambiente, en cloruro de metileno, antes de añadir el sulfuro. A continuación, la reacción, se efectúa a una temperatura de -20°C, en presencia de hidroperóxido de tert.-butilo.

Mediante este procedimiento, puede llevarse a cabo la oxidación directa de una variedad de peróxidos, notablemente, para sulfuros de arilalquilo, para su conversión en sulfóxidos ópticamente activos, con un exceso enantiomérico (ee), en unos márgenes del 80 - 90%.

De una forma más específica, Kagan y colegas, han reportado el hecho de que, los productos de sulfóxidos, podían obtenerse con una alta enantioselectividad, cuando los sulfuros que portan dos sustituyentes de un tamaño muy diferente, se sometían a una oxidación enzimática. Así, por ejemplo, cuando los sulfuros de metilo se sometían a oxidación, era posible obtener los sulfóxidos de aril-metilo, en un exceso enantiomérico (ee), a un porcentaje de más del 90%.

Notablemente, mediante este procedimiento, se forma ciclopropilsulfóxido, con un 95% de ee.

No obstante, se encontró el hecho de que, la oxidación asimétrica de sulfuros funcionalizados, notablemente, de aquéllos que portaban una función éster, procedían con una enantioselectividad moderada, bajo estas condiciones.

Así, de este modo, se reportan compuestos que portan, sobre el centro estereogénico, es decir, el átomo de azufre, una porción alquilo con una función éster cercana al átomo de azufre, tal como el tioacetato de metilfenilo, tioacetato de etilmétilo, y tiopropianato de metilmétilo, con un ee de únicamente un 63 - 64% (H. B. Kagan. Phosphorus and Sulphur, 1986; 27, 127 - 132).

De una forma similar, la oxidación de sulfuros de arilmétilo, con una función éster en la posición orto del grupo arilo, proporciona unos bajos exceso enantiomérico (60%) y rendimiento productivo (50%), si se compara con el compuesto para-sustituido (ee de un 91%, rendimiento productivo de un 50%) o con el sulfuro de p-tolil-metilo (ee de un 91%, rendimiento productivo del 90%) (Pitchen, P. *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1984; 106, 8188 - 8193).

Así, de este modo, cuando los sustituyentes, en el átomo de azufre, difieren en tamaño, la presencia de una función éster, cercana al átomo de azufre, afecta fuertemente a la enantioselectividad de la oxidación asimétrica.

Estos resultados muestran, también, el hecho de que, la enantioselectividad de este proceso, depende altamente de la estructura y, notablemente, de la funcionalidad del substrato. De una forma más específica, la oxidación de sulfuros que portan una función éster, cercana al azufre, proporciona una pequeña inducción asimétrica.

De una forma similar, ninguna de las reacciones enantioselectivas reportadas hasta ahora, en la bibliografía correspondiente a la literatura especializada, trata de los substratos que portan una porción de acetamida o de ácido acético, directamente enlazado al átomo de azufre.

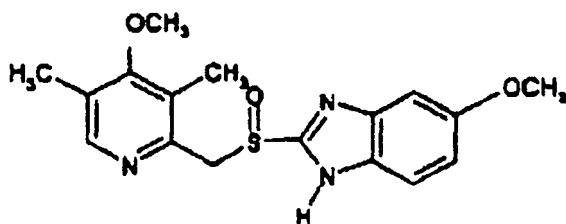
Ha habido intentos para mejorar la enantioselectividad, procediendo a modificar algunas condiciones para la oxidación asimétrica de sulfuros. Así, por ejemplo, Kagan y colegas (Zhao, S.; Samuel O.; Kagan, H. B., Tetrahedron 1987; 43 (219, 5135 - 5144), encontraron el hecho de que, la enantioselectividad de oxidación, podía mejorarse mediante la utilización de hidroperóxido de cumeno, en lugar de hidroperóxido de tert.-butilo (con un ee de hasta un 96%). No obstante, estas condiciones, no resuelven el problema de la oxidación de sulfuros que portan funciones éster, amida, o ácido carboxílico, cercanas al átomo de azufre.

Así, de este modo, el solicitante, obtuvo (-)-modafinilo, con un exceso enantiomérico típico, de por lo menos aproximadamente un 42%, mediante el procedimiento anterior, arriba especificado, utilizando las condiciones descritas por parte de Kagan H. B. (Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed. 1993, volumen VIII, 464 - 467)(referencia al ejemplo 17, ejemplo comparativo 1, facilitado posteriormente, más abajo).

5 H. Cotton y colegas (Tetrahedron : Asymmetry 2000, 11, 3819 - 3825) reportaron, de una forma reciente, un análisis del (S)-enantiómero del omeprazol, vía la oxidación asimétrica del correspondiente sulfuro proquirálico. El omeprazol, al que también se le denomina 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfuril]-1H-benzimidazol, se encuentra representado mediante la siguiente fórmula:

10

15



20 Omeprazol

25 La oxidación asimétrica, se realizó mediante oxidación mediatisada por titanio, con un hidroperóxido de cumeno (CHP), en presencia de (S,S)-(-)-tartrato de dietilo [(S,S)-DET]. El complejo de titanio, se preparó en presencia del sulfuro proquiral y/o durante un prolongado transcurso de tiempo, y mediante la realización de la oxidación, en presencia de N₂-diisopropiletilamina. Mediante este procedimiento, se obtuvo una enantioselectividad de > 94%, mientras que, el procedimiento original de Kagan, proporciona un modesto exceso enantiomérico del producto crudo (30%).

30 Según los autores, la enantioselectividad mejorada de este procedimiento, aplicada al omeprazol, únicamente, se encuentra probablemente unida a la presencia de un grupo benzimidazol ó imidazol, adyacente al azufre, el cual gobierna la estereoquímica del sulfóxido formado. Los autores, han sugerido, también, la utilización de este tipo de funcionalidad, como grupos directores, cuando se sintetizan sulfóxidos quirales, en síntesis asimétricas.

35 Así, de este modo, la publicación, se encuentra esencialmente centralizada en el omeprazol, un sulfuro proquiral, que porta sustituyentes de aproximadamente el mismo tamaño, y que incluyen un grupo imidazol, el cual, según se describe, juega un importante papel en la inducción asimétrica.

40 Así, por lo tanto, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de un procedimiento enantioselectivo, mejorado, para la fabricación de modafinilo ópticamente puro, así como también de otros sulfóxidos estructuralmente relacionados, notablemente, el ácido 2-(benzhidrilsulfuril)-acético y el acetato de 2-(benzhidrilsulfuril)alquilo, el cual permite superar los inconvenientes del arte de la técnica anterior y que, de una forma particular, permita la obtención de unos altos rendimientos productivos.

45 La publicación del documento de patente internacional WO 02/10 125, da a conocer un procedimiento para la preparación de modafinilo, que comprende la oxidación de la 2[(difenilmetil)thio]acetamida, con H₂O₂, en una mezcla de ácido mineral con un alcohol o catalizador de transferencia de fase. No obstante, este procedimiento, no es enantioselectivo y, el modafinilo, se obtiene como un racemato.

50 Para una revisión general de las síntesis de sulfóxidos, mediante la oxidación de tioéter, puede hacerse referencia a la publicación de Madesclaire *et al.*, en Tetrahedron, volumen 42, nº 20, 1986, páginas 5459 - 5495.

Descripción resumida de la invención

55 La presente invención, proporciona un nuevo procedimiento, para la síntesis enantioselectiva de los enantiómeros individuales de modafinilo, así como también de otros sulfóxidos estructuralmente relacionados, procedimiento éste, mediante el cual, se obtiene una alta enantioselectividad, conjuntamente con un alto rendimiento productivo.

60 El nuevo procedimiento, se caracteriza por hecho de que, se procede a oxidar un sulfuro proquiral, asimétricamente, para proporcionar un enantiómero individual o una forma enantioméricamente enriquecida, del correspondiente sulfóxido.

65 La invención, proporciona, también, un procedimiento para preparar un sulfóxido con un enantiómero individual, o una forma enantioméricamente enriquecida, a partir del correspondiente sulfuro pro-quiral, con una alta pureza, de una forma ventajosa, con una pureza mayor de un 99,5% - 99,8%.

La expresión “sulfuro(s) pro-quiral(es)”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se entenderá como designando sulfuros, los cuales, después de la oxidación, presentan un centro estereogénico sobre el átomo de azufre. De

la misma forma, a los sulfuros que tienen centros estereogénicos, se les hace aquí referencia, como “sulfuros pro-quirales”.

Este nuevo procedimiento de oxidación asimétrica, permite el acceso a los compuestos de interés, con una exceso 5 enantiomérico extremadamente alto, incluso si los correspondientes sulfuros pro-quirales, se encuentran funcionalizados, a saber, si éstos tienen sustituyentes éster, amida, ácido carboxílico ó nitrilo.

El procedimiento, es sencillo, con una etapa de reacción, convirtiendo al procedimiento en apropiado para la 10 producción a gran escala de compuestos enantioméricos, en un alto grado de rendimiento productivo y un alto exceso enantiomérico.

Como una ventaja adicional, este procedimiento, pone en ejecución unas bajas cantidades de un compuesto de titanio, como catalizador, las cuales no son tóxicas, desde el punto de vista del entorno medioambiental, y son de un 15 costo relativamente bajo.

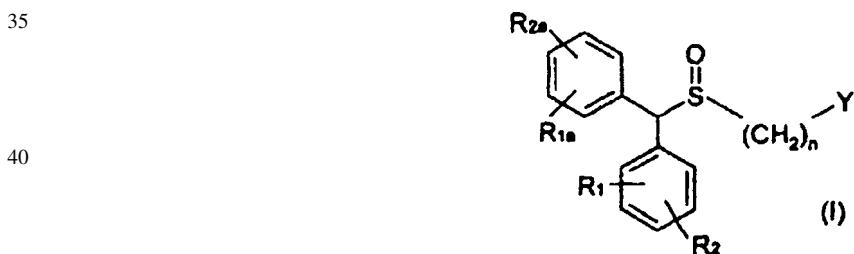
De una forma ventajosa, el modafinilo, puede obtenerse como un enantiómero individual, o en una forma enantioméricamente enriquecida, de una forma más directa, sin tener que ir a través de un procedimiento de resolución quiral 20 del ácido modafínico.

La invención, proporciona, también, varios procedimientos para preparar modafinilo, como un enantiómero individual, o en una forma enantioméricamente enriquecida. De una forma ventajosa, estos procedimientos, se encuentran limitados a tres etapas, o incluso menos, utilizando benzhidrol o benzildritiol, como material de partida, y se obtiene 25 un enantiómero individual de modafinilo, con altos rendimientos productivos.

25 Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado el hecho de que, la oxidación asimétrica de los precursores de modafinilo, de una forma particular, el ácido difenilmetiltioacético, la amida, y los ésteres de éste, podían lograrse, con una enantioselectividad sorprendentemente alta, de hasta un 99,5%, procediendo a efectuar la reacción mediatisada por el complejo quiral de 30 titanio, en presencia de una base.

La invención, se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de sulfóxido de la fórmula (I), bien ya sea como un enantiómero individual, o bien ya sea como una forma enantioméricamente enriquecida:



45 en donde:

- Y, es -CN, -C(=O)X, en donde, X, se selecciona de entre -NR₃R₄, -OH, -OR₅, -NNHNH₂;

50 - R₁, R_{1a}, R₂ y R_{2a}, son las mismas o diferentes, y se seleccionan de entre H, halo, alquilo(C₁-C₈) alquenilo(C₂-C₈), 55 alquinilo(C₂-C₈), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, alcoxi(C₁-C₈), -O(CH₂)_mNR₆R₇, -OC(=O)R₈, OC(=O)NR₆R₇, -C(=O)OR₈, -C(=O)R₈, -O(CH₂)_mOR₈, -(CH₂)_mOR₈, -NR₆R₇, -C(=O)NR₅R₇;

- R₃ y R₄, son iguales o diferentes, y se seleccionan, ambas, de entre H, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), -NHOH u OH, ó R₃ y R₄, pueden también tomarse conjuntamente con el átomo de N, a través del cual estas R₃ y R₄ 55 se encuentran unidas, para formar un grupo N-heterocíclico, de 5 a 7 miembros;

- R₅, representa alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcarilo, ó arilo;

60 - R₅ y R₇, son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre H, alquilo(C₁-C₆), hidroxi(C₁-C₆), ó R₆ y R₇, pueden 65 también tomarse conjuntamente con el átomo de N, a través del cual estas R₆ y R₇ se encuentran unidas, para formar un grupo N-heterocíclico, de 5 a 7 miembros;

- R₈, representa H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcarilo ó arilo;

65 - n, es 1, 2 ó 3; y

- m, es de a partir de 1, 2, 3 ó 4;

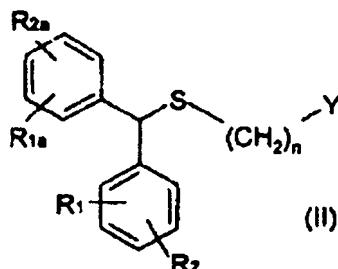
que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un sulfuro de la fórmula (II)

5

10

15



en donde,

20 R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, Y, y n, son tal y como se han definido anteriormente, arriba,

con un complejo de metal y ligando quirálico, seleccionado de entre un complejo de ligando quirálico, de titanio, zirconio, manganeso, o vanadio, una base orgánica y un agente oxidante, en un disolvente orgánico; y opcionalmente,

25 b) aislando el sulfóxido obtenido de la fórmula (I).

El procedimiento, permite la preparación de sulfóxidos de la fórmula (I), con un exceso enantiomérico de, generalmente más de aproximadamente un 80%. De una forma ventajosa, el exceso enantiomérico preferido, es de más de un 80%, de una forma preferible, de más del 90%, de una forma más preferible, de más de un 95% y, de una forma mayormente preferible, de más de un 99% y más.

30 Para un par de enantiómeros, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero E1, en relación con el enantiomérico E2, puede utilizarse utilizando la siguiente ecuación:

$$35 \% \text{ de exceso enantiomérico} = \frac{(E_1 - E_2)}{(E_1 + E_2)} \times 100$$

La cantidad relativa de E1 y E2, puede determinarse mediante HPLC quiral (Cromatografía líquida de alto rendimiento).

40

La pureza, se refiere a la cantidad de enantiómeros E1 y E2, relativa a la cantidad de otros materiales, los cuales pueden incluir productos secundarios tales como la sulfona, y el sulfuro no reaccionado. La pureza, puede determinarse también mediante HPLC.

45 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “aproximadamente”, se refiere a una gama de valores de $\pm 10\%$ del valor especificado. Así, por ejemplo, “aproximadamente 20”, incluye $\pm 10\%$ de 20, o de 18 a 22.

50 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “ligando quiral” o “ligando quirálico”, es un grupo que incluye por lo menos un centro quiral (quirálico) y que tiene una configuración absoluta. Un ligando quirálico, tiene una rotación (+) o (-) de la luz polarizada del plano.

55 En la definición proporcionada anteriormente, arriba, “alquilo”, significa un grupo hidrocarburo alifático, el cual puede ser lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, en la cadena. De una forma preferida, los grupos alquilo, tienen de 1 a 6 átomos de carbono, en la cadena.

“Alquilo inferior”, significa de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena, la cual puede ser lineal o ramificada. “Ramificada”, significa que, uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo, ó propilo, se encuentran unidos a la cadena de alquilo lineal. El alquilo, puede sustituirse con uno o más “grupos cicloalquilo”. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen a los metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, ciclopentilmetilo.

60 “Cicloalquilo”, significa un sistema anular no aromático, mono- ó multicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono, de una forma preferible, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos, incluyen a los ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo.

“Aralquilo”, significa un grupo aril-alquilo, en donde, el arilo y alquilo, son tal y como se describen aquí, en este documento. Los aralquilos preferidos, contienen una porción alquilo inferior. Los ejemplos de grupos aralquilo, incluyen a bencilo, 2-fenetilo y naftalenometilo.

ES 2 289 556 T3

“Arilo”, significa un sistema anular, monocíclico o multicíclico, de 6 a 10 átomos de carbono. El arilo, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistemas de anillo”, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, y son tal y como se definen aquí, en este documento. Los ejemplos de grupos arilo, incluyen al fenilo o al naftilo.

5

“Alcarilo”, significa un grupo alquilo-arilo, en donde, el arilo y el alquilo, son tal y como se definen aquí, en este documento. Los ejemplos de grupos alcarilo, incluyen al tolilo.

10 “Halo”, significa un átomo de halógeno, e incluye fluoro, cloro, bromo, ó yodo. Se prefieren el fluoro, cloro o bromo, y de una forma más preferida, son fluoro o cloro.

15 “Alquenilo”, significa un grupo hidrocarburo alifático, que contiene un doble enlace de carbono - carbono, y el cual puede ser lineal o ramificado, y tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos, tienen de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado, significa el hecho de que, uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, se encuentran unidos a una cadena lineal de alquenilo. El grupo alquenilo, puede encontrarse sustituido por uno o más grupos halo o cicloalquilo. Los ejemplos de grupos alquenilo, incluyen al etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo.

20 “Alquinilo”, significa un grupo hidrocarburo alifático, que contiene un triple enlace de carbono - carbono, y el cual puede ser lineal o ramificado, y tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos, tienen de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. “Ramificado”, significa el hecho de que, uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, se encuentran unidos a una cadena lineal de alquinilo. El grupo alquinilo, puede encontrarse sustituido por uno o más halo. Los ejemplos de grupos alquinilo, incluyen al etinilo, propinilo, n-butinilo, 25 i-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, ciclohexilbutinilo y decinilo.

30 “Alcoxi”, significa un grupo alquil-O-, en donde, el grupo alquilo, es tal y como se describe aquí, en este documento. De una forma preferible, los grupos alcoxi, tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena y, de una forma más preferible, éstos tienen de 2 a 4 átomos de carbono, en la cadena. Los ejemplos de grupos alcoxi, incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

35 “Heteroalquilo”, significa un sistema anular aromático, monocíclico o multicíclico, de 5 a 10 átomos de carbono, en el cual, uno o más átomos de carbono en el sistema de anillos, es/son hetero-elemento(s), distintos al carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de anillo preferidos, de los anillos, del sistema anular, incluyen de 5 a 6 átomos anulares. El “heteroalquilo”, puede también sustituirse por uno o más “sustituyentes del sistema anular”, los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son tal y como se definen aquí, en este documento. Un átomo de hidrógeno de un heteroarilo, puede ser un átomo básico de nitrógeno, y puede también encontrarse opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido. Los ejemplos de grupos heteroarilo y de grupos heteroarilo sustituidos, incluyen al pirazinilo, tienilo, isotiazonilo, oxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tidiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, fatalizinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, tienopirimidilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazindol, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, insolizinilo, isoxazolilo, isoquinolinolino, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos, incluyen al pirazinilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, e 45 isotiazolilo.

50 “Hidroxialquilo”, significa un grupo HO-alquilo, en donde, el alquilo, es tal y como se define aquí, en este documento. Los hidroalquilos preferidos, contienen alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos hidroxialquilo, incluyen al hidroximetilo y al 2-hidroxietilo.

“Grupo N-heterocíclico”, significa un sistema monocíclico saturado, no aromático, de 5 a 7 miembros de anillo, que comprende un átomo de nitrógeno, y el cual puede contener un segundo heteroelemento, tal como nitrógeno, oxígeno, y azufre. El heterociclo, puede encontrarse opcionalmente sustituido por uno o más “sustituyentes del sistema de anillos”, los cuales pueden ser el mismo o diferentes. Cuando se encuentra presente un segundo heteroelemento seleccionado entre un nitrógeno o un azufre, este heteroelemento del grupo N-heterocíclico, puede encontrarse opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido ó S,S-óxido. Los grupos N-heterocíclicos preferidos, incluyen al piridinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolino, y por el estilo. El grupo N-heterocíclico, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos”. Los sustituyentes del grupo N-heterocíclico, preferidos, incluyen al alquilo(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, tales como el 60 sustituyente paraclorofenilo.

“Los sustituyentes de los sistemas de anillo”, significan sustituyentes unidos a sistemas de anillos, aromáticos o no aromáticos, incluyendo a H, halo, alquilo(C₁-C₈) alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, alcoxi(C₁-C₈), -O(CH₂)_mNRR', -OC(=O)R, OC(=O)NRR', O-(CH₂)_mOR, -CH₂OR, -NRR', -C(=O)RR', -C(=O)OR y -C(=O)R, en donde, R y R', son H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcarilo, o arilo, o para donde, el sustituyente, es -NRR', entonces, R y R', pueden también tomarse conjuntamente con el átomo de N, a través del cual, R y R', se encuentran enlazadas, para formar un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 miembros.

En el caso de $X = OH$, el sulfóxido de la fórmula (I), puede obtenerse como una sal, notablemente, como una sal alcalina, tal como una sal de sodio, de potasio, de litio, o una sal de amonio, a sales farmacéuticamente aceptables.

“Sales farmacéuticamente aceptables”, significan las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, y sales de adición de bases, inorgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención. Las sales, pueden prepararse *in situ*, durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. De una forma particular, las sales de adición de ácidos, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar, separadamente, el compuesto purificado, es su forma de base libre, con un ácido orgánico o inorgánico apropiado, y procediendo a aislar la sal de este modo formada. Los ejemplos de sales de adición de ácidos, incluyen a las sales de hidrobromuros, hidrocloruros, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, oxalatos, valeratos, oleatos, palmitatos, fumaratos, succinatos, tartratos, naftilatos, mesilatos, glucoheptonatos, lacticionatos, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-tolualtartratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinateslaurilsulfonatos, y por el estilo (véase, por ejemplo, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical salts”, - Sales farmacéuticas -, J. Pharm. Sci., 66; páginas 1 - 19 (1977), el cual se incorpora aquí, en este documento, a título de referencia. Las sales de adición de bases, pueden también prepararse procediendo a hacer reaccionar los compuestos, en su forma ácida, con una base orgánica o inorgánica apropiada, y aislando la sal de este modo formada. Las sales de metales apropiadas, incluyen a las sales de sodio, de potasio, de calcio, de bario, de litio, de zinc, de magnesio y de aluminio. Las sales de sodio y de potasio, son las que se prefieren. Las sales inorgánicas de adición de bases, se preparan a partir de bases metálicas, la cuales incluyen al hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido magnésico, hidróxido de zinc. Las sales de adición de bases, de aminas, se preparan a partir de aminas que tienen una suficiente basicidad como para formar una sal estable y, de una forma preferible, éstas incluyen a aquéllas aminas que tienen una suficiente basicidad como para formar una sal estable, y éstas incluyen de una forma preferible, a aquéllas aminas que se utilizan de una forma frecuente en la química medicinal, debido a su reducida toxicidad y a su aceptabilidad para el uso médico. Los ejemplos de sales de adición de bases, incluyen, al amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y por el estilo.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, “entre [...] - [...]”, se refiere a un gama correspondientes a unos márgenes que se encuentran incluidos.

En concordancia con un aspecto preferido de la presente invención, R_1 , R_2 , R_{1a} , y R_{2a} , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en H y halo, siendo halo, de una forma preferible, F.

De una forma preferible, una de las R_1 , R_2 y/o R_{1a} , R_{2a} , es H, y la otra, es F. El átomo de flúor, puede encontrarse localizado en la posición orto, meta, para, prefiriéndose la posición para.

De una forma preferible, n es 1.

De la forma mayormente preferible, los sulfóxidos preparados mediante el nuevo procedimiento, son sulfóxidos de la fórmula (1), en la cual, Y es CN ó Y es $-C(=O)X$.

De una forma preferible, X es $-NR_3R_4$, $-OH$, $-OR_5$, de una forma más preferible, $-NR_3R_4$ y, de la forma mayormente preferible, $-NH_2$ ó $-NHOH$.

De una forma preferible, R_5 , es alquilo ó aralquilo. Los grupos R_5 preferidos, incluyen, notablemente, al metilo, etilo, i-propilo, bencilo y tolilo.

De la forma mayormente preferible, el sulfóxido preparado mediante el nuevo procedimiento, es modafinilo, el cual corresponde al sulfóxido de la fórmula (I), en donde, n, es 1, R_1 , R_2 , R_{1a} y R_{2a} , son H, e Y, es $-C(=O)X$, con $X = NH_2$.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el “ácido modafínico”, al cual también se la hace referencia como “ácido difenilmethylsulfinilacético”, se refiere al compuesto de la fórmula (I), en donde, n, es 1, R_1 , R_2 , R_{1a} y R_{2a} , son H, y X, es OH.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, “éster del ácido modafínico”, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde, n, es R_1 , R_2 , R_{1a} , y R_{2a} , son H y, X; es $-OR_5$.

Etapa a)

La reacción de oxidación, se realiza en un disolvente orgánico. De una forma sorprendente, el disolvente, no es tan esencial, para la enantioselectividad de la oxidación, en concordancia con la presente invención. El disolvente, puede elegirse así, de este modo, con respecto a las condiciones apropiadas, desde un punto de vista industrial, así como desde los aspectos del entorno medioambiental. Los disolventes orgánicos apropiados, son, notablemente, el tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona y cloruro de metileno, y pueden determinarse fácilmente, por

ES 2 289 556 T3

parte de una persona experta en el arte de la técnica especializada. Desde un punto de vista del entorno medioambiental, se prefieren los disolventes no clorados. Desde este punto de vista, el acetato de etilo y el tolueno, se prefieren particularmente.

5 Preparación del complejo ligando quirálico de metal

El complejo quirálico de metal, se prepara a partir de un ligando quirálico, y un compuesto metálico.

El compuesto metálico, es preferiblemente un compuesto de titanio, de zirconio, de vanadio, o de manganeso y, de 10 una forma más preferible, un compuesto de titanio.

Así, de este modo, los complejos de ligandos quirálicos de metales son, notablemente, los complejos de ligandos quirálicos de titanio, de zirconio, de vanadio, o de manganeso, de una forma más preferible, un complejo de ligando quirálico de titanio.

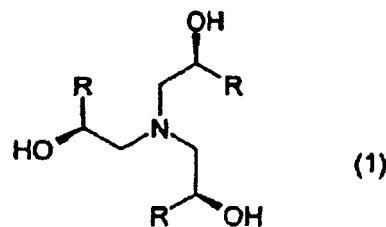
15 El compuesto de titanio, es generalmente un compuesto de titanio (IV), preferiblemente, un alcóxido de titanio (IV), tal como, de una forma particular, un isopropóxido o propóxido de titanio (IV).

20 El ligando quirálico, es un compuesto quirálico capaz de reaccionar con el compuesto de titanio. Tales tipos de compuestos, se eligen, de una forma preferible, de entre los compuestos sustituidos por hidroxi, de una forma preferible, que tienen más de un grupo hidroxi. Así, de este modo, el ligando quirálico, es preferiblemente un alcohol quirálico, tal como un diol quirálico C₂-simétrico, o un triol quirálico, C₃-simétrico. El alcohol quirálico, puede ser ramificado o no ramificado, o un alcohol aromático.

25 Los ligandos quirálicos preferidos, son el binaftol, el ácido mandélico, la hidrobenzoína, los ésteres del ácido tartárico, tales como el (+)-L-tartrato de dialquilo, ó el (-)-D-tartrato de dialquilo, de una forma preferible, el (+)-L-tartrato de di-alquilo(C₁-C₄) ó el (-)-D-tartrato de di-alquilo(C₁-C₄), de una forma notable, el (+)-L-tartrato de dimetilo ó el (-)-D-tartrato de dimetilo, el (+)-L-tartrato de dimetilo ó el (-)-D-tartrato de dietilo, el (+)-L-tartrato de diisopropilo ó el (-)-D-tartrato de diisopropilo, el (+)-L-tartrato de dibutilo, ó el (-)-D-tartrato de dibutilo, y el (+)-L-tartrato de ditert.-butilo ó el (-)-D-tartrato de ditert.-butilo. Son especialmente preferidos, el (+)-L-tartrato de dietilo y el (-)-D-tartrato de dietilo.

30 Los ligandos quirálicos preferidos, incluyen, también, a las trialcanolaminas C₃-simétricas, notablemente, de la fórmula (1).

35



45

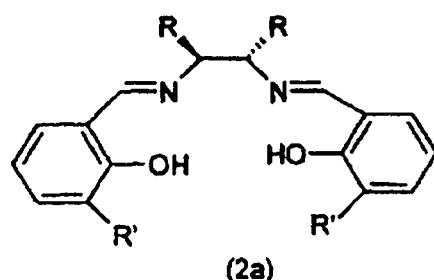
en donde,

T, es un alquilo inferior o arilo, tal como, por ejemplo, metilo, tert.-butilo y fenilo.

50

Los ligandos quirálicos preferidos, incluyen, también, a las bases de Schiff de la fórmula general (2a) ó (2b):

55



60

en donde,

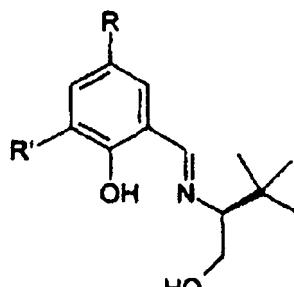
R, es la misma, y representa un alquilo inferior o arilo, tal como metilo o fenilo, o éstas se encuentran unidas conjuntamente, para formar un grupo tal como ciclohexilo; R', es un alquilo inferior o alcoxi;

5

10

15

(2b)



en donde,

20

R, es un alquilo inferior ó NO₂;

R', es alquilo inferior ó alcoxi:

25 Estas bases de Schiff, pueden formar un complejo de ligandos quirálicos, con el metal, conocido como complejo de (Salen)quiral-metal.

30 Los ejemplos preferidos de complejos metálicos de ligandos quirálicos, se conocen como complejos de dioles C₂-simétricos ó trialcanolamina C₃-simétricas y titanio (IV), complejos de trialcanolamina C₃-simétrica y zirconio (IV), complejos (salen) quirales de manganeso (III), complejos (salen) quirales de vanadio (IV), notablemente, aquéllos dados a conocer en Fernández *et al.*, American Chemical Society. 2002 - A-BC.

35 Los complejos metálicos y ligandos quirálicos preferidos, son los complejos de titanio - diol quirálico y, de una forma mayormente preferida, los complejos de tartrato de dietilo - titanio (IV).

35

La estequiometría de complejos de metal - ligando quirálico, puede variar, y no es crítica para la invención.

40 De una forma particular, el factor de relación de ligando quirálico, con respecto al compuesto de metal, puede variar de 1 a 4 equivalentes y, de una forma preferible, dicho factor de relación, es de 2 equivalentes.

40

En concordancia con una aspecto preferido de la presente invención, la preparación del complejo quirálico de metal, adicionalmente, comprende, agua. De hecho, se ha encontrado el hecho de que, la presencia de agua, en el complejo de metal - ligando quirálico, adicionalmente, mejora la enantioselectividad de la reacción.

45

La cantidad de agua involucrada en el complejo de metal-ligando quirálico, puede variar de 0,1 a 1 equivalentes, con respecto al compuesto de titanio. En una forma de presentación especialmente preferida, la cantidad de agua, varía de 0,4 a 0,8 equivalentes, con respecto al compuesto de metal.

50

La cantidad del complejo de metal - ligando quirálico, utilizado en el procedimiento, no es crítica. Se ha encontrado no obstante como ventajoso, el utilizar menos de 0,50 equivalentes, con respecto al sulfuro pro-quiral, especialmente, 0,050 - 0,30 equivalentes y, de una forma mayormente preferible, 0,1 - 0,30. De una forma sorprendente, pueden utilizarse cantidades muy reducidas del complejo, tales como, por ejemplo, 0,05 equivalentes, en el procedimiento en concordancia con la presente invención, con excelentes resultados.

55

El complejo de metal - ligando quirálico, puede prepararse en presencia del sulfuro pro-quiral, o con anterioridad a que, el sulfuro pro-quiral, se añada al recipiente de reacción.

60

En concordancia con una forma preferida de presentación, la preparación del complejo de metal - ligando quirálico, se realiza en presencia de un sulfuro pro-quiral, a saber, el sulfuro pro-quiral, se carga en el recipiente de reacción, antes de que los componentes utilizados para la preparación del complejo quirálico se introduzcan.

El tiempo de reacción del complejo de metal ligando quirálico, depende de la temperatura.

65

De hecho, se ha encontrado el hecho de que, la cinética de la reacción del complejo de metal - ligando quirálico, parece depender de la temperatura de acoplamiento y del tiempo de reacción. Así, de este modo, cuanto mayor es la temperatura, más bajo es el tiempo de reacción. Inversamente, cuanto más reducida es la temperatura, más largo es el tiempo de reacción.

ES 2 289 556 T3

A título de ejemplo, a una elevada temperatura, la cual, según se utiliza aquí, significa una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 20 - 70°C, de una forma preferible, de aproximadamente 40 - 60°C, de una forma mayormente preferible, de aproximadamente 50 - 55°C, menos de dos horas, son generalmente suficientes como para formar el complejo de metal - ligando quirálico. Como un ejemplo, a una temperatura de 55°C, el complejo de metal - ligando quirálico, puede formarse en un tiempo de aproximadamente 50 minutos. A una temperatura inferior, tal como la correspondiente a un valor de 25°C, el complejo de metal - ligando quirálico, puede encontrarse formado en aproximadamente 24 horas.

Inducción de una base

10 La oxidación asimétrica en concordancia con la presente invención, se realiza en presencia de una base.

De hecho, la enantioselectividad de la reacción, se mejora, de una forma sorprendente, cuando, en la oxidación, se encuentra presente una base. Así, de este modo, pueden observarse enantioselectividades de más de un 99%. El orden 15 de introducción de la base, no es crítico, siempre y cuando, ésta, se haya añadido antes del agente oxidante. La base, puede introducirse antes o después del sulfuro pro-quiral y, de una forma preferible, éste puede introducirse después de que se haya formado el complejo de metal - ligando quirálico.

De una forma preferible, la base se introduce después de que, el complejo de metal - ligando quirálico, se haya 20 formado, y después de que se hubiera añadido el sulfuro pro-quiral.

En otra forma de presentación, la base, se contacta con el complejo de metal - ligando quirálico, durante un transcurso de tiempo de algunos minutos, de una forma preferible, de por lo menos 3 minutos, antes de añadir el oxidante, con objeto de incrementar la enantioselectividad.

25 En concordancia con una forma preferida de presentación de la invención, la base, se introduce a una temperatura, a la cual se realiza la reacción de oxidación, temperatura ésta, a la cual se le hará referencia, de ahora e adelante, en este documento, como "temperatura de oxidación"

30 La base, debe ser soluble, en la mezcla de reacción. De una forma preferible, ésta es una base orgánica, por ejemplo, una amina. Son bases especialmente apropiadas, las aminas, de una forma preferible, las aminas terciarias, tales como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina, la dimetil-etanolamina, la trietanolamina y, de la forma mayormente preferible, la N,N-diisopropiletilamina y la trietilamina.

35 La cantidad de la base añadida a la mezcla de reacción, no debe exceder de un cierto valor, debido al hecho de que, ésta, puede afectar a la enantioselectividad de la reacción. De una forma particular, ha mostrado se ventajosa una cantidad de menos de 0,5 equivalentes, con respecto al sulfuro pro-quiral, especialmente, una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van de 0,05 a 0,5 equivalentes y, de la forma mayormente preferible, dentro de unos márgenes que van de 0,1 a 0,3 equivalentes.

Oxidación

40 De una forma sorprendente, el procedimiento, no requiere temperaturas muy bajas, tales como las correspondientes a un valor de -20°C, tal y como se describe por parte de Kagan y colegas, como esencial para obtener una buena selectividad. Esta característica, es particularmente interesante, debido al hecho de que, tales niveles de bajas temperaturas, tienen como resultado largos tiempos de reacción.

45 Las temperaturas, se elegirán, no obstante, de tal forma que se evite la descomposición de los reactivos, y unos excesivos tiempos de reacción.

50 En una forma preferida de presentación, el agente oxidante, se pone en contacto con el sulfuro, el complejo de metal - ligando quirálico, y la base, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 0 - 60°C, de una forma preferible de 15 - 40°C y, de una forma más preferible, a la temperatura ambiente, es decir, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 20 - 25°C.

55 Un agente oxidante apropiado para la oxidación asimétrica, puede ser un hidroperóxido, de una forma preferible, peróxido de hidrógeno, hidróxido de tert.-butilo o hidroperóxido de cumeno y, de la forma más preferible, éste último.

60 El agente oxidante, se deja en contacto con los otros reactivos, durante un transcurso de tiempo suficiente como para lograr, de una forma satisfactoria, el grado de conversión, pero no durante un transcurso de tiempo demasiado largo, con objeto de no afectar a la pureza y a la enantioselectividad del producto obtenido.

En una forma preferida de presentación de la presente invención, el agente oxidante, se deja en contacto con los otros reactivos, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 3 horas.

65 La cantidad del agente oxidante, no es crítica, con respecto a la enantioselectividad de la reacción. No obstante, una cantidad excesiva de agente oxidante, puede afectar a la pureza del producto obtenido, mediante el favorecimiento de la formación de sulfona.

ES 2 289 556 T3

Una cantidad de agente oxidante de menos de 2 equivalentes, con relación a la cantidad de sulfuro-amida, se prefiere, de una forma general, y una cantidad especialmente preferida, es la que se encuentra comprendida dentro de unos márgenes que van de 0,8 a 1,2 equivalentes y, de una forma más preferible, de 0,1 equivalentes.

5 Etapa b)

El sulfóxido formado durante la reacción de oxidación, puede aislarse, en concordancia con procedimientos convencionales.

10 Así, de este modo, tal y como se describe en la literatura especializada, la mezcla de reacción, puede tratarse con agua o una solución acuosa de hidróxido sódico, lo cual tiene como resultado la formación de un gel que contiene sales metálicas. Este gel, puede filtrarse y lavarse a fondo, con un disolvente orgánico. El filtrado, puede extraerse con un disolvente orgánico. Este puede también cristalizarse, en un disolvente orgánico o acuoso, con objeto de obtener el enantiómero deseado.

15 En concordancia con un aspecto ventajoso de la presente invención, el sulfóxido obtenido, forma un precipitado que puede aislarse directamente, mediante filtración, y opcionalmente, lavarse con agua o con un disolvente orgánico, tal como el acetato de etilo, tolueno, etanol, cloruro de metileno. De una forma ventajosa, el precipitado, es de una forma cristalina y altamente pura. Así, de este modo, de una forma ventajosa, el procedimiento, evita los molestos 20 tratamientos subsiguientes, anteriormente mencionados, arriba.

Etapa C

25 En concordancia con un aspecto preferido de la presente invención, el procedimiento, comprende adicionalmente una etapa c) de cristalización del producto aislado, obtenido en la etapa b).

Tal tipo de etapa de cristalización, puede ser de utilidad, para mejorar la pureza del producto aislado y/o para producir la forma polimorfa deseada y/o para mejorar el exceso enantiomérico para el enantiómero pretendido como objetivo y/o para obtener lotes con un tamaño de partícula específico.

30 En este sentido, puede hacerse referencia a la publicación del documento de patente internacional WO 2004/0 060 858, en el cual, se dieron a conocer formas polimorfas de los enantiómeros de modafinilo. A título de ejemplo, el (-)-modafinilo obtenido bajo la forma II, puede convertirse en la forma I, mediante la etapa de cristalización c), siendo, las formas I y II, tal y como se definen en la publicación del documento de patente internacional WO/2004 060 858.

35 La cristalización, puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos, opcionalmente, en mezcla con agua. Los disolventes orgánicos apropiados son, de una forma notable, los alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, disolventes polares y apróticos y mezclas de entre éstos, o mezclas con agua.

40 Los ejemplos de alcoholes, incluyen al metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, tert.-butanol, 2-metil-1-butanol, alcohol bencílico.

Entre los disolventes clorados, puede mencionarse el diclorometano.

45 Entre las cetonas, pueden mencionarse la acetona, la metilcetona, la 2-pentanona, la ciclohexanona.

Entre los éteres, pueden mencionarse el tetrahidrofurano, el dioxano.

50 Por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica, podrán determinarse fácilmente otros disolventes apropiados.

55 De una forma sorprendente, se ha encontrado el hecho de que, la presencia de agua, en el disolvente de cristalización, permite alcanzar un exceso enantiomérico y pureza mejorados. Adicionalmente, además, una etapa de cristalización, utilizando una mezcla de disolvente orgánico/agua, produce una forma polimorfa I, y ésta permite, de una forma ventajosa, el reducir el volumen de disolvente orgánico utilizado en el procedimiento.

60 Así, de este modo, los disolventes de cristalización preferidos, son los disolventes alcohólicos, y las mezclas de disolventes orgánicos con agua, y éstos son, de una forma más preferible, las mezclas de disolventes orgánicos con agua, y son de una forma mayormente preferida, disolventes orgánicos mezclados con un porcentaje de hasta un 40% de agua. Se prefieren, de una forma particular, las mezclas de disolventes orgánicos, con un porcentaje de hasta un 25% de agua.

65 El producto obtenido en la etapa b), en caso necesario, puede enriquecerse, de una forma adicional, enantioméricamente. Tales tipos de procedimientos, son conocidos en el arte especializado de la técnica, e incluyen, de una forma notable, una cristalización preferencial.

Así, de este modo, en una forma particular de presentación de la invención, el procedimiento, comprende adicionalmente la etapa de una cristalización preferencial, para mejorar el exceso enantiomérico.

Tal tipo de procedimiento de resolución óptica, mediante cristalización preferencial del ácido (\pm)modafínico, se ha dado a conocer, en el documento francés de solicitud de patente internacional WO 2004/060 858.

El enantiómero obtenido, puede procesarse adicionalmente, con objeto de producir lotes con un tamaño de partícula específico. Los procedimientos convencionales, tales como los consistentes en un molido, un tamizado, una micronización, una trituración, una separación mediante peso o mediante densidad, son conocidos por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica. Un procedimiento apropiado para la preparación de lotes de modafinilo, que tiene asociado una gama de tamaño de partícula definida, se da a conocer, notablemente, en la publicación del documento de solicitud de patente internacional WO 2004/006 905.

10 Los enantiómeros de los compuestos de sulfóxido de la fórmula (I), en donde, Y, es $-C(=O)X$, y X, es $-OH$ ó X, es $-OR_5$, pueden convertirse en su correspondiente amida, es decir, un compuesto de sulfóxido de la fórmula (I), en donde, X = $-NH_2$.

15 Los enantiómeros del ácido modafínico o los ésteres de éste, obtenidos mediante el procedimiento anteriormente mencionado, arriba, pueden convertirse, adicionalmente, en la correspondiente amida, es decir, los enantiómeros de modafinilo.

20 Así, de este modo, según una forma particular de presentación de la presente invención, los ésteres de los enantiómeros del ácido modafínico, pueden convertirse en los correspondientes enantiómeros de modafinilo, mediante una reacción de amidación, notablemente, con amóniaco.

Así, de este modo, el ácido modafínico, puede convertirse en modafinilo, mediante:

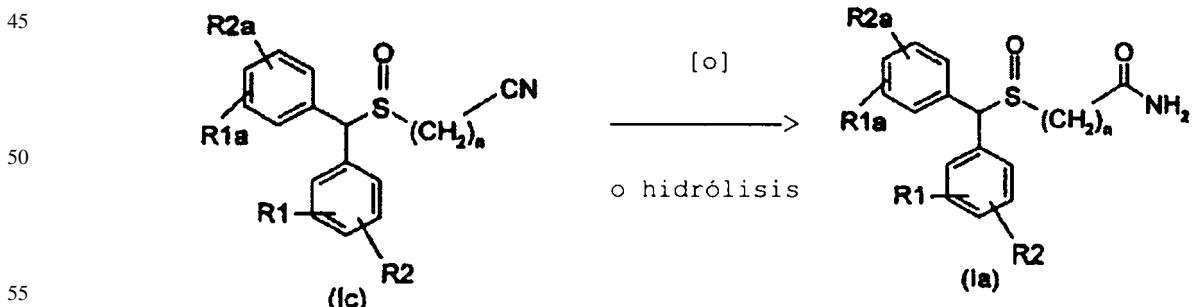
25 - esterificación de la función del ácido carboxílico, mediante un procedimiento apropiado, tal como, por ejemplo, mediante la reacción con un alquil-alcohol inferior, en presencia de sulfato de dimetilo. El correspondiente éster obtenido, puede entonces transformarse mediante

30 - amidación del éster resultante, mediante cualquier procedimiento apropiado, notablemente, en presencia de amóniaco.

Tales tipos de procedimientos, se han dado a conocer, notablemente, en la patente estadounidense US nº 4.927.855.

35 En concordancia con otra forma particular de presentación de la presente invención, los enantiómeros de los compuestos de sulfóxido de la fórmula (I), en donde, Y, es CN, pueden convertirse en su correspondiente amida, es decir, en un compuesto de la fórmula (I), en donde, Y, es $C(=O)X$, siendo X, NH_2 .

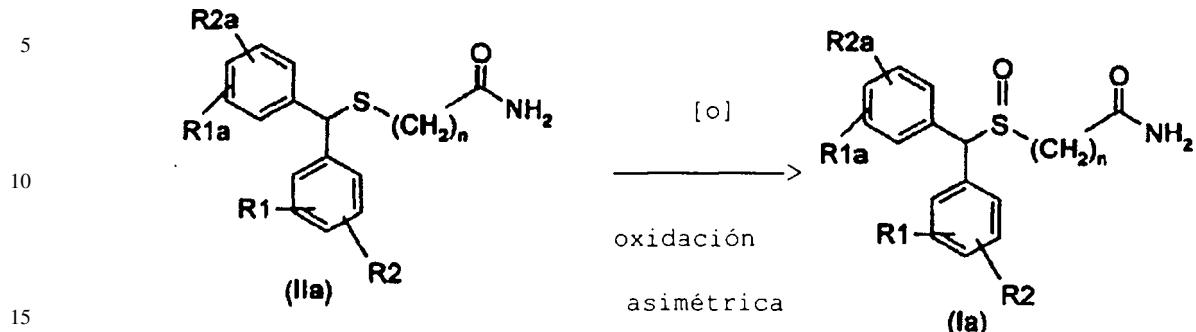
40 Esta conversión, puede realizarse mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en el arte especializado de la técnica. Los ejemplos de tales tipos de procedimientos apropiados son, notablemente, la oxidación o la hidrólisis del grupo nitrilo, por ejemplo, mediante transferencia catalítica de fase, con peróxidos, o mediante una hidrólisis básica o ácida, con una base inorgánica apropiada o ácido inorgánico apropiado, en unas condiciones experimentales suaves o apacibles.



60 Así, de este modo, el enantiómero deseado de modafinilo, puede prepararse a partir de enantiómeros de difenilmetilsulfonilacetonitrilo, por ejemplo, mediante la oxidación de peróxido de hidrógeno, en presencia de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, en condiciones alcalinas, o también, mediante hidrólisis básica o ácida, directa.

65 En concordancia con otra forma de presentación, el procedimiento en concordancia con al presente invención, pone en ejecución un sulfuro de la fórmula (I), en donde, Y = $C(=O)X$, siendo, X, $NHOH$, el cual puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en el arte especializado de la técnica y, notablemente, mediante el procedimiento dado a conocer en el documento de patente estadounidense US 4.098.824.

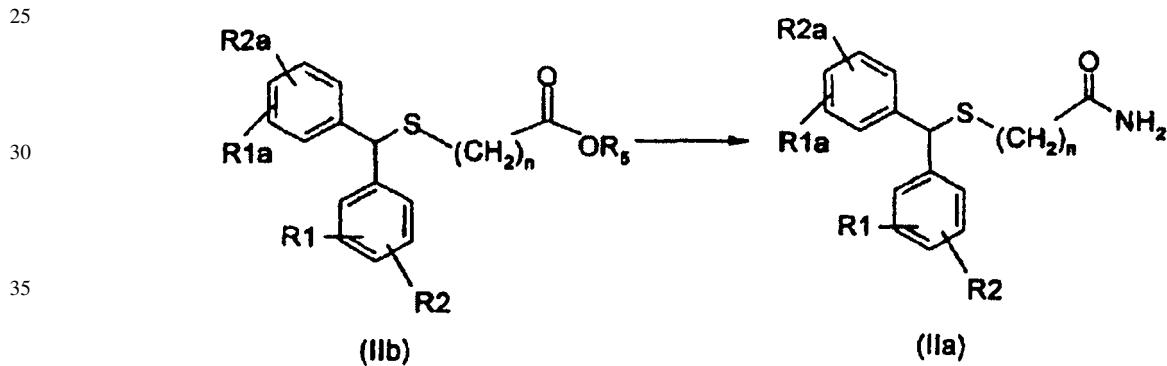
Según otra forma de presentación, el procedimiento en concordancia con la presente invención, pone en ejecución un sulfuro de la fórmula (IIa), en donde, Y es (=O)X, y X es NH₂.



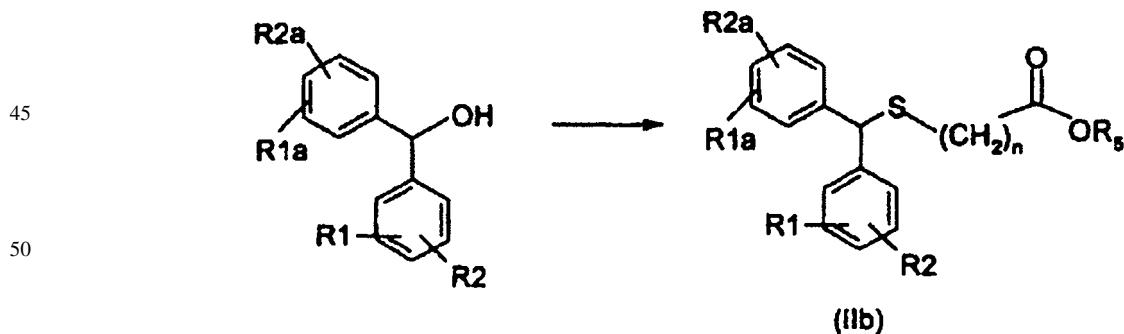
Preparación de sulfuros de la fórmula (II)

20 Los sulfuros de la fórmula (II), pueden prepararse mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en el arte especializado de la técnica.

A título de ejemplo, los sulfuros de la fórmula (IIa), pueden prepararse a partir del correspondiente sulfuro de la fórmula (IIb), en donde, Y es (C(=O)X), y X es OR₅.



40 el sulfuro de la fórmula (IIb), puede prepararse a partir de un bezhidrol, apropiadamente sustituido:



55 En concordancia con una forma preferida de presentación de la presente invención, el sulfuro de la fórmula (IIa), es sulfuro, en donde, R₁, R₂, R_{1a} y R_{2a}, son H, n es 1, y que se denomina difenilmetiltioacetamida, la cual puede prepararse a partir del sulfuro de la fórmula (IIb), en la cual, R₅, es alquilo, de una forma preferible, alquilo(C₁-C₄), notablemente, metilo, y que se denomina tioacetato de metildifenilmetilo (MDMTA).

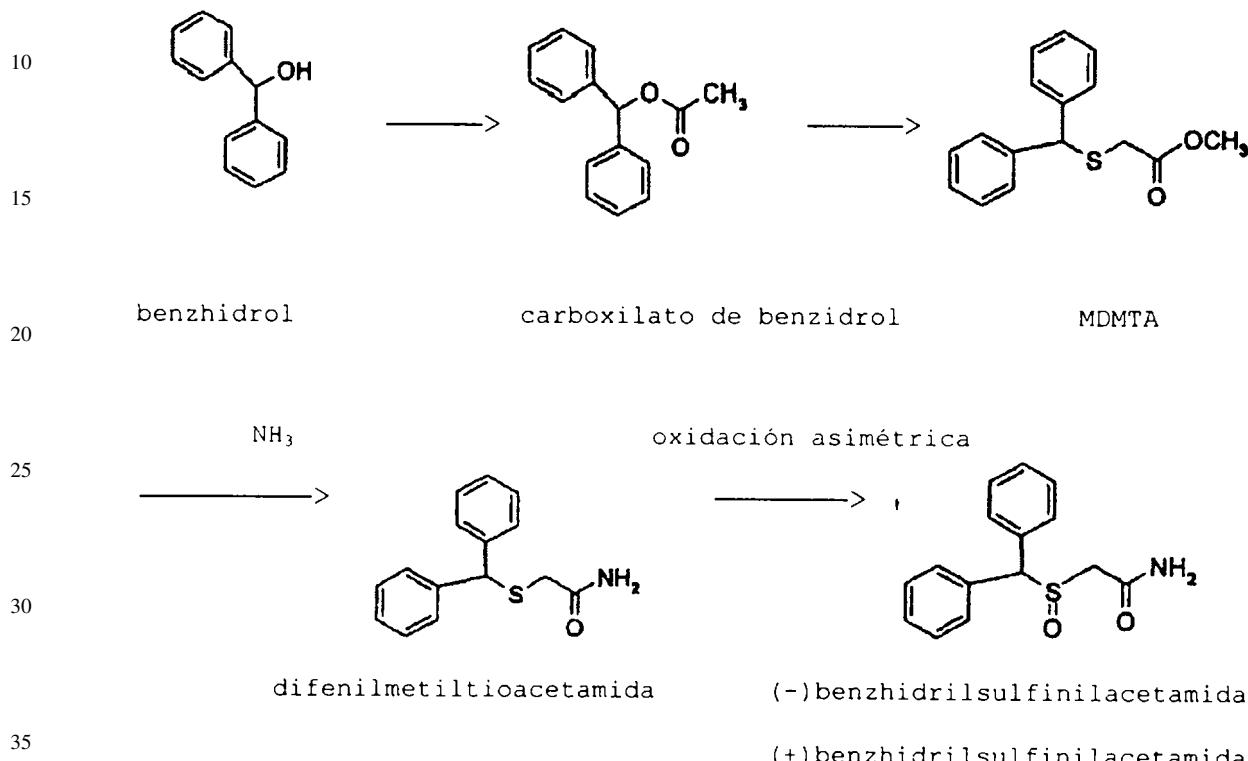
60 Tal éster de sulfuro de la fórmula (IIb) y, notablemente, el MDMTA, puede prepararse a partir del bezhidrol.

En una forma preferida de presentación, el MDMTA, se prepara en concordancia con el procedimiento que comprende las etapas de:

- 65 a1) conversión del bezhidrol, en el carboxilato de bezhidrol, y
b1) conversión del carboxilato de bezhidrol, en MDMTA.

Estas etapas, a1) y b1), pueden realizarse mediante cualquier procedimiento que sea apropiado, realizándose las etapas a1) y b1), de una forma preferible, según el procedimiento descrito en la publicación del documento de patente internacional 2004/063 149.

- 5 A título de ejemplo, los enantiómeros de modafinilo, pueden prepararse en concordancia con las siguientes etapas de reacción:



Para la preparación de difenilmetiltioacetamida, pueden también prepararse otras vías:

- 40 A título de ejemplo, la difenilmetiltioacetamida, también denominada benzhidriltioacetamida, puede prepararse a partir de benzhidrol, en concordancia con un procedimiento que comprende:

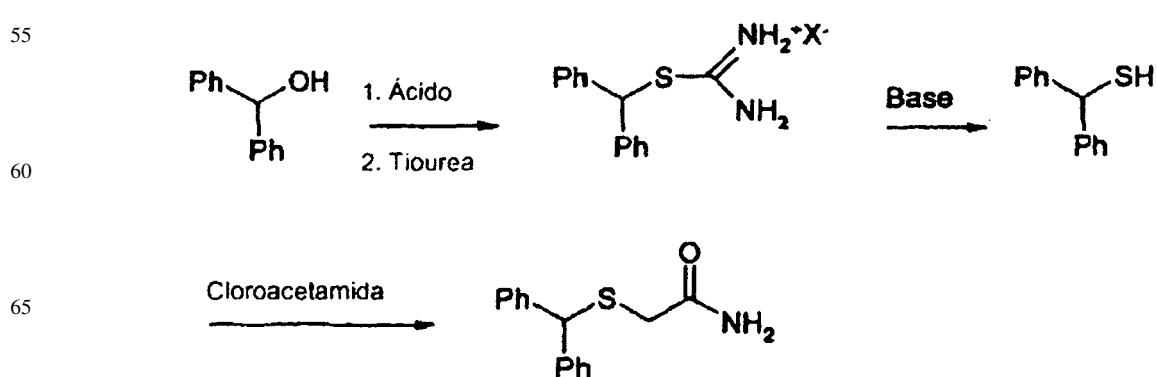
(1) la reacción del benzhidrol, con un ácido apropiado y tiourea, para formar la sal de S-benzhidriltiouronio;

45 (2) la reacción de la sal de S-benzhidriltiouronio, con una base apropiada, para formar el benzhidriltiol;

(3) la reacción del benzhidriltiol con cloroacetamida, para formar 2-(benzhidriltio)acetamida.

Este procedimiento, se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1



ES 2 289 556 T3

De una forma alternativa, la difenilmetilacetamida, puede prepararse mediante el procedimiento que comprende las etapas de:

(1) convertir el grupo hidroxilo del benzidrilo, en un grupo saliente;

5

(2) convertir el producto obtenido

- directamente en difenilmetilacetamida, ó

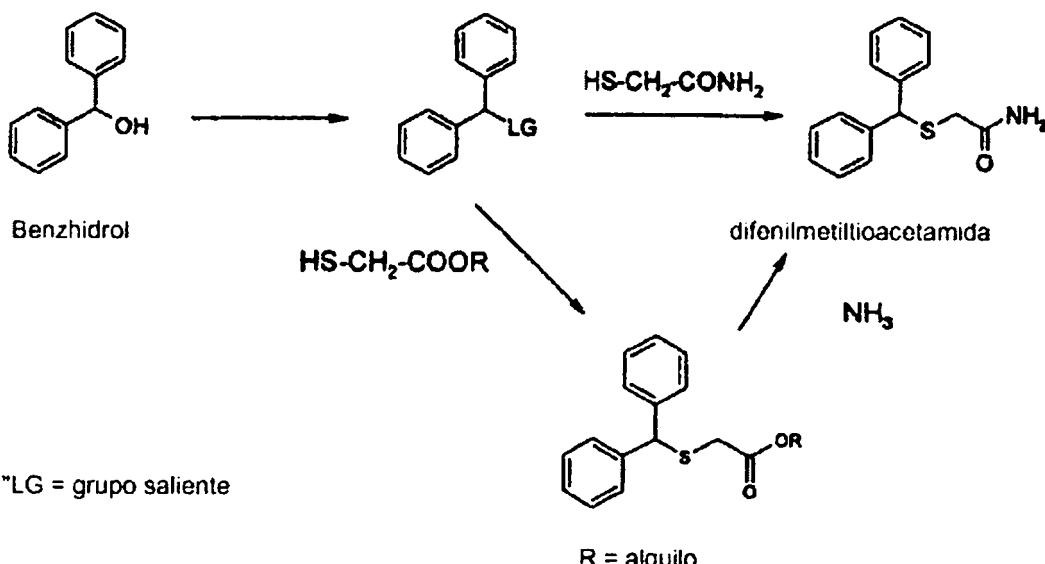
10 - en el tioacetato de difenilmetilo y, a continuación, en difenilmetiltioacetamida.

El procedimiento, se ilustra mediante el esquema 2:

15

Esquema 2

20



25

30

35

40

45

Bajo el término "grupo saliente", se quiere dar a entender cualquier grupo que pueda ser retirado fácilmente, mediante un reactivo nucleofílico. Los grupos salientes, pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en halógenos, tales como los radicales cloro- y bromo-, o grupos sulfonilo, tales como los radicales metanosulfonilo- ó p-toluenosulfonilo-, o los radicales acetato.

50

La primera etapa del procedimiento, puede realizarse mediante cualesquiera métodos conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica.

55

Como ejemplo, el grupo hidroxilo del benzidrilo, puede convertirse en un radical cloro- ó bromo-, procediendo a hacer reaccionar el benzidrilo, con cloruro de tionilo o bromuro de tionilo.

55

Como ejemplo, el grupo hidroxilo del benzidrilo, puede convertirse en un grupo metanosulfonato, o en grupo p-toluenosulfonato, procediendo a hacer reaccionar benzidrilo, respectivamente, con cloruro de metanosulfonilo ó cloruro de p-toluenosulfonilo.

55

A título de ejemplo, el grupo hidroxilo de benzidrilo, puede convertirse en un radical acetato, procediendo a hacer reaccionar benzidrilo con cloruro de acetilo ó anhídrido acético.

60

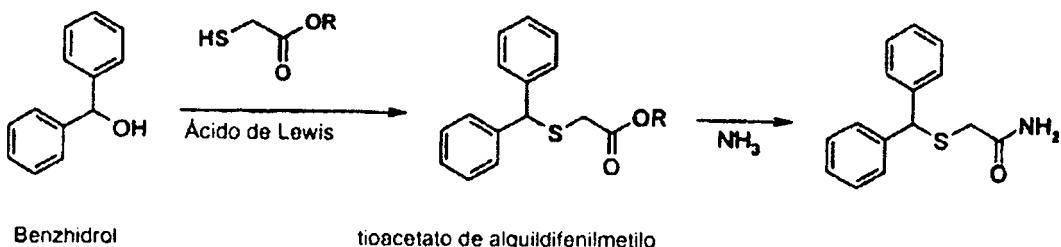
Como una alternativa adicional, la difenil-metiltioacetamida, puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- hacer reaccionar benzidrilo con tioglicolato de alquilo, en presencia de una ácido de Lewis, y

65

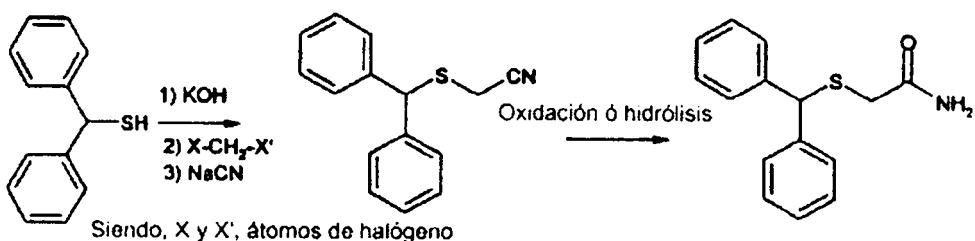
- hacer reaccionar el tioacetato de alquildifenilmetilo obtenido, con amoníaco, tal y como se ilustra mediante el esquema 3.

Esquema 3



La ruta, se ilustra mediante el esquema 6:

Esquema 6



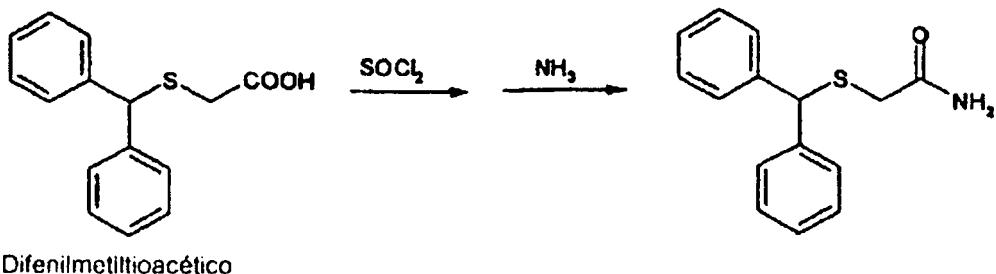
Finalmente, la difenilmetiltioacetamida, puede prepararse a partir del ácido difenilmetiltioacético, mediante el procedimiento que comprende:

(1) hacer reaccionar el ácido difenilmetiltioacético, con un agente halogenante, tal como un agente activante de cloruro de tionilo o de ácido carboxílico, y

(2) hacer reaccionar el producto obtenido, con NH₃.

Esta ruta, se ilustra en el esquema 7.

Esquema 7



Finalmente, el ácido difenilmetiltioacético, puede prepararse en concordancia con la ruta del esquema 1 a 6, notablemente.

La invención, se ilustra más en detalle, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Determinación del exceso enantiomérico en los ejemplos y los ejemplos comparativos

El valor del exceso enantiomérico, en cada ejemplo proporcionado anteriormente, arriba, proporciona una indicación de las cantidades relativas de cada enantiómero obtenido. El valor, se define como las diferencias entre los porcentajes relativos para los dos enantiómeros.

La composición enantiomérica del sulfóxido obtenido, se ha determinado mediante HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento), quiral, bajo las siguientes condiciones:

Columna: AGP (150 x 4,0 mm; 5 µm)

Temperatura del horno: 40°C.

Eluyente: acetato de sodio + 0,5% n-butanol

Flujo: 0,9 ml/minuto

65 Longitud de onda: DAD $\lambda = 230$ nm

ES 2 289 556 T3

A título de ejemplo:

- Tiempo de retención para la (-)-2-[(difenil)-metilsufinil]acetamida: 6,5 minutos.
- Tiempo de retención para la (+)-2-[(difenil)-metilsufinil]acetamida: 8,3 minutos.

o bien,

10 Columna: quiralpak AS (250 x 4,6 mm)

Temperatura del horno: 40°C

15 Eluyente: isopropanol/etanol 85/15

Flujo: 0,45 ml/minuto

Longitud de onda: 222 nm

20

A título de ejemplo:

- Tiempo de retención para la (-)-2-[(difenil)-metilsufinil]acetamida: 27,2 minutos.
- Tiempo de retención para la (+)-2-[(difenil)-metilsufinil]acetamida: 14,6 minutos.

Determinación de la pureza, en los ejemplos y ejemplos comparativos

30

El valor de la pureza, en cada ejemplo, se define como el factor de relación de la cantidad de enantiómeros obtenidos después de la filtración, con respecto a la cantidad total de productos presente. Las impurezas estudiadas, medidas, eran principalmente el compuesto progenitor no cargado (sulfuro proquiral), y la sulfona resultante del horno de oxidación, durante el procedimiento, los productos potenciales de degradación, intermedian la síntesis del sulfuro proquiral.

35

La pureza del sulfóxido obtenido, se determinó mediante cromatografía líquido de alto rendimiento (HOLC), bajo las siguientes condiciones:

40

Columna: Zorbax RX C8 (150 x 4,6 mm; 5 µm) o bien,

Zorbax Eclipse XDB C8 (150 x 4,6 mm; 5 µm)

Temperatura del horno: 25°C

45

Eluyente: A = agua + ácido trifluoroacético al 0,1%.

B = acetato de nitrilo - ácido trifluoro-acético al 0,1%

50

con un gradiente del 90% de A al 100% de B, en un transcurso de tiempo de 20 minutos

Flujo: 1 ml/minuto

Longitud de onda: DAD $\lambda = 230$ nm (columna Zorbax RX C8)

55

220 mm (columna Zorbax Eclipse XDB C8)

A título de ejemplo (columna Zorbax RX C8):

60

- Tiempo de retención para la (-)-2-[(difenil)-metilsufinil]acetamida: 8,8 minutos.
- Tiempo de retención para la 2-[(difenil)-metiltio]acetamida: 11,8 minutos.
- Tiempo de retención para la 2-[(difenil)-metilsulfonil]acetamida: 10,5 minutos.

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplos 1 a 16

Síntesis asimétrica de (-)-2-[(difenilmetil)sulfinil]-acetamida

5 *Procedimiento general para los ejemplos 1 a 16*

Se procedió a disolver difenilmetiltioacetamida (7,70 g, 0,03 mol, 1 equivalente), en el disolvente (77 ml, 10 volúmenes). A la solución, se le añadió (S,S)-(-)tartrato de dietilo (1,23 g, 0,006 mol, 0,2 equivalentes) y tetraisopropóxido de titanio (IV) (0,85 g; 0,88 ml; 0,003 mol), 0,1 equiv.) y agua (27 μ l menos la suma de agua presente en los reactivos y disolvente ya introducido; 0,0015 mol; 0,05 equiv.) a una temperatura de 55°C. En estas condiciones, el complejo quirálico de titanio resultante, tiene la estequiometría (DET/Ti(O*i*Pr)₄/H₂O : 2/1/0,5), y corresponde a 0,1 equivalentes, con respecto a la difenilmetiltioacetamida. El régimen de agitación, se mantuvo, a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 50 minutos.

15 Despues de haber enfriado a la temperatura ambiente (25°C), se procedió a añadir, a la mezcla, diisopropiletilamida (0,39 g, 0,52 ml, 0,003 mol, 0,1 equiv.) e hidroperóxido de cumeno (4,55 g, 5,0 ml, 0,03 mol, 1,0 equiv.).

20 Despues de haber estado en contacto durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora, el precipitado formado, se aisló mediante filtración.

25 Todos los experimentos que se facilitan a continuación, se realizaron en concordancia con las condiciones del procedimiento general, procediendo a modificar los parámetros, tal y como se indica en las tabla 1 - 17.

Ejemplo 1

25 *Influencia del factor de relación del complejo de titanio quirálico, con respecto a la difenil-metiltioacetamida, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación simétrica*

30 En este experimento, el factor de relación del complejo de titanio, con respecto a la difenilmetiltioacetamida, se varió, de 0,05 a 0,3 equivalentes, manteniéndose constante la estequiometría del complejo de titanio quirálico DET/Ti/(O-*i*Pr)₄/agua: 2/1/0,4, y siendo, todos los parámetros, tal y como se define anteriormente, arriba, en el procedimiento general. Los experimentos, se realizaron en tolueno.

TABLA 1

Entrada	Complejo de titanio/sulfuro (equivalente)	Escala (mol)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
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	99,5	95,4

E.e.. = exceso enantiomérico

55 En los experimentos 1 a 4, la enantioselectividad, era igual o superior a un porcentaje del 92%, y se incrementó a más de un porcentaje del 99,5%, con la cantidad de complejo de titanio - ligando quirálico. La puraza, era superior a un porcentaje del 99%, excepto para el factor molar más bajo de complejo de titanio - ligando quirálico/difenilmetiltioacetamida. Los rendimientos productivos, eran superiores o iguales a un porcentaje del 88,4%.

60 Ejemplo 2

Influencia de la cantidad de agua en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

65 En este experimento, se procedió a variar la cantidad de agua, con respecto al tetraisopropóxido de titanio, de 0 a 1 equivalentes, siendo, todos los otros parámetros, tal y como se definen en el procedimiento general anteriormente presentado, arriba. De una forma notable, el factor de relación del complejo de ligando quirálico, se mantuvo a 0,1 equivalentes, con respecto a la difenilmetiltioacetamida.

ES 2 289 556 T3

Los experimentos, se realizaron en tolueno.

TABLA 2

	Entrada	Cantidad de agua (equivalente)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
10	1	0	80	-	90,3
15	2	0,4	93	>99	92
20	3	0,8	94	>99	88
	4	1	91	99,5	90

E.e... = exceso enantiomérico;

- = no determinado

Estos resultados, mostraban el hecho de que, la cantidad de agua, tenía un efecto, en la enantioselectividad de la reacción. Así, de este modo, las mejores enantioselectividades, se lograron cuando, la cantidad de agua utilizada, comprendía un valor comprendido entre 0,4 y 0,8 equivalentes. De forma contraria, la selectividad, cae de una forma notable, en ausencia de agua. Se obtuvo una pureza superior o igual a un porcentaje del 99%, y unos altos rendimientos productivos, (88% - 92%).

Ejemplo 3

Influencia de la naturaleza del disolvente, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

Tal y como se reporta en la tabla 3, se realizaron experimentos en varios disolventes, siendo, las condiciones, las mismas que en el procedimiento general anteriormente facilitado, arriba.

TABLA 3

	Entrada	Disolvente	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
45	1	Tolueno	99,4	99,7	80
50	2	Acetato de etilo	99,5	99,7	73,5
55	3	Cloruro de metileno	98	98,8	61
60	4	Acetonitrilo	99,3	98,8	70,2
65	5	Tetrahidrofurano	99,7	99,6	50,7
	6	Acetona	99,6	99,2	45,8

E.e... = exceso enantiomérico

ES 2 289 556 T3

En todos los experimentos, la sulfóxido amida, se obtuvo con una alta enantioselectividad (E.e. igual o superior a un porcentaje del 99%), así como también con una alta pureza (pureza igual o superior a un 98,8%), excepto cuando se utiliza cloruro de metileno como disolvente. En esta condición experimental, la enantioselectividad, era ligeramente inferior, siendo, de todos modos, igual a un porcentaje del 98%.

5

Ejemplo 4

Influencia de la naturaleza de la base en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

10

Las N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, se compararon, con respecto a la enantioselectividad, la pureza, y el rendimiento productivo obtenidos, bien ya sea en tolueno, o bien ya sea en acetato de etilo, como disolvente. Los otros parámetros, se mantuvieron tal y como se definen en el procedimiento general.

15

TABLA 4

Entrada	Base	Disolventes	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
1	Diisopropil- etilamina	Tolueno	93	>99	92
2	Trietilamina	Tolueno	94	>99,5	90,3
3	Diisopropil- Etilamina	Acetato de etilo	99,5	>99,5	73,5
4	Trietilamina	Acetato de etilo	99	>99,5	79,2

E.e... = exceso enantiomérico;

45

Se obtuvieron altas enantioselectividades y altos rendimientos productivos, según se reportan en la tabla 4.

50 En acetato de etilo, se obtuvieron unas enantioselectividades más altas (>99%), y rendimientos productivos inferiores (73,5%) - 79,2%), con trietilamina y diisopropiletilamina. Por el contrario, en presencia de diisopropiletilamina y trietilamina se observaron inferiores enantioselectividades (93 - 94%), pero unos rendimientos productivos más altos (alrededor del 93% - 92%), en tolueno.

55 El nivel de pureza, era similar en ambos disolventes (superior al 99% ó 99,5%), cuando se añadieron las dos bases, al medio de reacción.

60

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 5

Influencia de la cantidad de base, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

5 El factor de relación de la base, se varió, de 0 a 2 equivalentes, con respecto a la difenilmetiltiacetamida.

TABLA 5

10

Entrada	Base	Cantidad de base	Disolventes	E. e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
1	-	-	Tolueno	66	>99	86
2	-	-	Acetato de etilo	74	>99	70
3	Diisopropiletilamina	0,1	Tolueno	93	>99	92
4	Trietilamina	0,1	Acetato de etilo	99	>99,5	79,2
5	triethylamina	0,2	Acetato de etilo	94,3	>99,8	78,6

40

E.e... = exceso enantiomérico;

45 En ausencia de base, la tasa de reacción, era lenta y, la enantioselectividad, era débil (de una gama comprendida dentro de unos márgenes del 66% - 74%).

50 La tasa de reacción, se incrementó, con adición de una base, en la mezcla de reacción. La enantioselectividad, era muy alta, cuando se añadieron 0,1 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción, y se utilizó acetato de etilo, como disolvente. Se tomará debida nota en cuanto al hecho de que, la enantioselectividad, decrecía ligeramente, cuando la cantidad de base utilizada, se incrementaba un valor de hasta 0,2 equivalentes.

55 La cantidad de base, tenía únicamente un pequeño efecto en la pureza, la cual permanecía, siempre a un valor correspondiente a un porcentaje del 99%.

60 Adicionalmente, además, el tiempo de contacto entre el catalizador y la base, era un factor incrementante en la enantioselectividad. Un tiempo de contacto comprendido dentro de unos márgenes de por lo menos 3 minutos, entre el catalizador y la base, incrementaban el exceso enantiomérico, en un porcentaje de aproximadamente un 5%. A título de ejemplo, el exceso enantiomérico, se incrementaba desde un 94,1% (sin tiempo de contacto), hasta un 99,5% (un tiempo de contacto de 3 minutos).

65

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 6

5 Influencia de la formación de temperatura del complejo de titanio - ligando quirálico, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

10 Se procedió a preparar el complejo de titanio - ligando quirálico DET/Ti/H₂O (2/1/0,5), a una temperatura seleccionada dentro de unos márgenes que iban desde los 25°C, hasta los 70°C, en concordancia con el procedimiento anteriormente descrito, arriba, siendo, el disolvente utilizado en los experimentos, el acetato de etilo. Se procedió a comparar la enantioselectividad y la pureza obtenidas.

TABLA 6

Entrada	Temperatura (°C)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
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

E.e.. = exceso enantiomérico

35 La preparación del complejo de titanio y ligando quirálico, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 50 minutos, tuvo como resultado una inferior enantioselectividad. A una temperatura superior, correspondiente a unos márgenes de 50°C - 70°C, se obtuvo una forma enantiomérica altamente enriquecida (99% - >99,5%), y altamente pura (>99,5% - 99,9%), del sulfóxido.

Ejemplo 7

40 Influencia del tiempo de formación del complejo de titanio - ligando quirálico, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

45 Se procedió a variar el tiempo de formación del complejo de titanio - ligando quirálico, de 10 minutos, a 50 minutos, con acetato de etilo como disolvente, siendo, los otros parámetros, tal y como se definen en el procedimiento general anteriormente definido, arriba.

TABLA 7

Entrada	Tiempo (minutos)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
1	10	87,5	>99,5	79,6
2	30	91	99,5	79,2
3	50	99	>99,5	79,2

E.e.. = exceso enantiomérico

ES 2 289 556 T3

Es necesario un tiempo de formación de 50 minutos y, éste, es suficiente como para obtener una enantioselectividad próxima o superior a un porcentaje del 99%, así como también una pureza superior o igual a un porcentaje del 99,5%.

Tal y como se reporta en la tabla 8 que se facilita a continuación, en la que se recopilan los resultados de los experimentos realizados a una temperatura de 25°C, se requirió un prolongado tiempo de reacción, de por lo menos un transcurso de 24 horas, para formar el complejo de titanio y ligando quirálico, y para lograr una mejor enantioselectividad.

TABLA 8

Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
1	25	50 minutos	65,6	>99	63,5
2	25	1 hora	78,4	99,1	72,0
3	25	3 horas	86,4	99,4	74,6
4	25	8 horas	89,6	99,0	75,8
5	25	14 horas	92,2	99,5	74,6
6	25	24 horas	94,2	97	85,5

E.e.. = exceso enantiomérico

Ejemplo 8

Influencia de la temperatura de la reacción de oxidación, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

La etapa de oxidación, correspondiente a la introducción del agente de oxidación, se llevó a cabo a la temperatura seleccionada entre unos márgenes de 0°C a 55°C, en acetato de etilo, como disolvente, correspondiendo, los otros parámetros, a los mismos valores que los especificados anteriormente, arriba, para el procedimiento general.

TABLA 9

Entrada	Temperatura	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
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	35 °C	99	>99,5	79,2
5	55 °C	94,3	97,8	81,8

E.e.. = exceso enantiomérico

ES 2 289 556 T3

Todas las condiciones experimentales, conducían a un alto exceso enantiomérico, y a altas purezas, correspondientes a unos porcentajes consistente en unas gamas comprendidas dentro de unos márgenes del 94,3 - 99,7% y del 97,8% - 99,7%, respectivamente.

5 A una temperatura de 55°C, el exceso enantiomérico, se redujo ligeramente, en un porcentaje de aproximadamente el 5%, desde un 95,5% a un 94,3%. El sulfóxido, se produjo con un alto rendimiento productivo (81,8%), pero una pureza ligeramente menor (97,8%).

10 Ejemplo 9

Influencia del tiempo de adición del agente oxidante, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

15 Se procedió a someter a test de ensayo, el impacto del tiempo de adición del agente oxidante, en la enantioselectividad de la reacción. Así, de este modo, se procedió a añadir hidroperóxido de cumeno (CuOOH), en ambos transcurcos de tiempo, es decir, o bien un tiempo de 4 minutos, ó bien un tiempo de 40 minutos (en este ensayo, el agente oxidante, se diluyó en acetato de etilo), siendo, los otros parámetros, tal y como se definen en el procedimiento general anteriormente definido, arriba, y realizándose, la reacción, en acetato de etilo.

20

TABLA 10

25 Entrada	Tiempo (minutos)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
30 1	10	99	>99,5	79,2
35 2	40*	>99,8	99,5	64,7

E.e... = exceso enantiomérico;

* Se diluyó CuOOH en acetato de etilo

40

El tiempo de adición de agente oxidante, no tuvo ninguna influencia significativa, en la enantioselectividad o en la pureza.

45

50

55

60

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 10

Influencia de la naturaleza del ligando quirálico, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

- 5 En la tabla 11, se reportan los ligandos quirálicos y los disolventes anteriormente ensayados, siendo, los otros parámetros, tal y como se definen en el procedimiento general anteriormente definido, arriba.

TABLA 11

10

Entrada	Ligando quirálico	Disolvente	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
15					
20	1 (S,S)-(-)-DET	Acetato de etilo	99	>99,5	79,2
25	2 (S,S)-(-)-DET	Tolueno	>99,5	>99,5	88,4
30	3 (R,R)-(*)-DET	Tolueno	98,6	>99,5	98,5
	4 (S,S)-(-)-DiT	Acetato de etilo	92,5	99,2	73,9

35 E.e.. = exceso enantiomérico;

DET = Tartrato de dietilo;

DiT = Tartrato de diisopropilo

- 40 En las condiciones experimentales seleccionadas, se obtuvieron una enantioselectividad igual a un 92,5%, ó en unos márgenes comprendidos entre un 98 - >99% y una pureza comprendida dentro de unos márgenes del 99,2% - >99,5%, cuando se utilizaron el tartrato de dietilo ó el tartrato de disopropilo, como ligandos quirálicos.

45

50

55

60

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 11

5 Influencia del orden y de la temperatura de introducción de los reactivos en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

5 Se procedió a realizar los siguientes experimentos, en acetato de etilo. Las cantidades utilizadas, eran tal y como se definen en el procedimiento general facilitado anteriormente, arriba.

10

TABLA 12

Entrada	Introducción de reactivos: orden y temperatura						E.e. %	Pureza %	Rendimiento productivo %
	<u>1/T</u>	<u>2/T</u>	<u>3/T</u>	<u>4/T</u>	<u>5/T</u>	<u>6/T</u>			
1	DET / 20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	99,4	99,7	67,2
2	DET / 20°C	SA/20°C	Et ₃ N / 50°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O / 50°C	CHP / 20°C	99,6	99,8	78,9
3	DET / 20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	Et ₃ N / 50°C	H ₂ O / 50°C	CHP / 20°C	99,6	99,7	77,6
4	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	SA / 50°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	98,8	99,6	64,2
5	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	SA / 20°C	Et ₃ N / 20°C	CHP / 20°C	99,0	99,6	69,0
6	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	Et ₃ N / 20°C	SA / 20°C	CHP / 20°C	98,6	99,4	68,4
7	DET / 20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	Et ₃ N / 50°C	SA / 50°C	CHP / 20°C	98,8	99,7	77,5
8	DET / 20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ / 50°C	H ₂ O/ 50°C	Et ₃ N / 50°C	CHP/ 20°C	99,0	99,7	78,1

45 E.E = exceso enantiomérico; DET = sulfimida. (sulphide amide)
Ti(OiPr)₄ = titaniumtetraisopropoxide ; SA = sulphide amide; Et₃N = trietilamina
CHP= hidroperóxido de cumeno

55

50 El orden y la temperatura de introducción de los reactivos, influenciaba únicamente de una forma ligera, a la enantioselectividad (márgenes del 98,6 - 99,6%), y a la pureza (márgenes del 99,4 - 99,8%) de la oxidación asimétrica de la sulfimida (amida sulfuro), siempre y cuando se cumpliera que, la trietilamina, se añadiera antes que el oxidante.

60

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 12

Influencia del tiempo de contacto del oxidante en la mezcla de reacción, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

5 El experimento, se realizó en concordancia con el procedimiento general, en acetato de etilo, como disolvente. Se procedió a estudiar el tiempo de contacto, entre el oxidante y la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente.

10

TABLA 13

15 Entrada	Tiempo de contacto	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfonamida (%)	Sulfimida (%)
20 1	30 minutos	99,6	99,66	0,04	0,28
25 2	1 hora	99,6	99,77	0,05	0,17
30 3	2 horas	99,6	99,75	0,06	0,17
35 4	3 horas	98,8	99,78	0,06	0,15
40 5	4 horas	97,0	99,73	0,07	0,16
45 6	5 horas	96,4	99,83	0,07	0,09
50 7	6 horas	96,8	99,82	0,07	0,09
55 8	20,5 horas	95,5	99,77	0,10	0,12
60 9	24 horas	94,6	99,85	0,08	0,07
65 10	48 horas	94,2	99,85	0,09	0,06

45 E.e. = exceso enantiomérico

50 El rendimiento productivo global de la reacción, fue de un 76,8%. El tiempo de contacto, entre el oxidante y otros reactivos, influenciaba débilmente a la enantioselectividad de la reacción, la cual se redujo ligeramente, con el tiempo, si bien, no obstante, permanecía aceptable (> 94%).

55 La pureza, permanecía alta (incrementándose del 99,6% al 99,85%), con el tiempo. Los niveles de sulfonamida, se incrementaron ligeramente, desde un 0,04% a un 0,1%, en un transcurso de tiempo de 48 horas, mientras que, los niveles de sulfimida, decrecieron de un 0,28% a un 0,1%, con el transcurso del tiempo. Los mejores factores de relación de la enantioselectividad con respecto a la pureza, se obtuvieron en un transcurso de tiempo de 3 horas, después de la introducción del oxidante en la mezcla de reacción.

60

65

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 13

Influencia de la cantidad de oxidante en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

- 5 En el procedimiento experimental definido anteriormente, arriba, la cantidad de oxidante, se varió entre 0,9 y 2 equivalentes, con respecto a la cantidad de sulfimida, tomada como un 1 equivalente. El disolvente utilizado, era acetato de etilo.

TABLA 14

Entrada	CuOOH/ sulfimi- mida	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfonamida (%)	Sulfimi- mida (%)	Rendimiento Productivo (%)
1	0,9 / 1	99,2	98,88	0,08	0,91	72,8
2	1/1	99,6	99,89	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	>DL5	67,8

E.e. = exceso enantiomérico;

CuOH = hidróxido de cumeno

DL = límite de detección

30 Los resultados recopilados en la tabla 14, mostraban el hecho de que, la enantioselectividad de la reacción, era alta, siendo igual o superior a un 99,2%. La pureza, era también alta, siendo, de una forma particular, igual a un 99,87%, cuando se añadieron, respectivamente, 1 y 1,1 equivalentes de oxidante, con respecto a la sulfimida (1 equivalente), en la mezcla de reacción. Para 1 equivalente de oxidante, el porcentaje de sulfona detectado, era tan bajo como el correspondiente a un 0,02%. La cantidad de sulfuro, era inferior a la del límite de detección, para 1 ó 2 equivalentes de oxidante.

Ejemplo 14

Influencia de la calidad del ligando quirálico, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación asimétrica

40 En el protocolo experimental definido anteriormente, arriba, la cantidad de ligando quirálico [(S,S-(-)-tartrato de dietilo)], se varió entre 1 y 2 equivalentes, con respecto a la cantidad de isopropóxido de titanio, tomada como un 1 equivalente de complejo de ligando quirálico y titanio. El disolvente utilizado, era acetato de etilo.

TABLA 15

Entrada	DET / Ti / H ₂ O	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento productivo (%)
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. = exceso enantiomérico;

DET = [(S,S-(-)-tartrato de dietilo)];

Ti = Isopropóxido de titanio;

- = no determinado.

ES 2 289 556 T3

Se obtuvo una enantioselectividad cercana al 95%, ó mayor del 99%, y una pureza superior a un 99%, para una estequiometría del complejo de ligando quirálico y titanio, en unos márgenes de 1,5/1/0,5 - 2/1/0,5.

Ejemplo 15

5 *Reproductividad de la reacción de oxidación asimétrica*

Se procedió a valorar, de una forma repetitiva, al reproductividad de la oxidación asimétrica de la difenilmetilthioacetamida, tal y como se define en el protocolo general facilitado anteriormente, arriba, en cuatro experimentos 10 separado, en acetato de etilo, utilizado como disolvente.

TABLA 16

15 Entrada	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfonamida (%)	Sulfimida (%)	Rendimiento Productivo (%)
20 1	99,6	99,84	0,10	0,05	73,3
25 2	99,6	99,86	0,05	0,09	74
30 3	99,6	99,79	0,13	0,05	73,9
4 4	99,6	99,88	0,10	0,02	72

E.e. = exceso enantiomérico;

Tal y como se muestra en la tabla 16, la reproductividad de los resultados, es alta. La enantioselectividad, se encontró repetitivamente superior o igual a un 99,6% y, la pureza, superior o igual a un 99,8%. Los niveles de impurezas, 35 eran muy bajos, con únicamente niveles mesurables de la sulfonamida, en una gama correspondiente a unos márgenes del 0,02 - 0,09% y del compuesto progenitor resultante, sulfimida, en una gama correspondiente a unos márgenes del 0,05 - 0,13%. La búsqueda de otras impurezas, como por ejemplo el correspondiente sulfuro de ácido, ó éster, o sus derivados de sulfona, no tuvo éxito.

40 Ejemplo 16

50 Influencia de la estructura de los derivados de sulfuro pro-quirales, en la enantioselectividad y la pureza de la oxidación

45 Los derivados de sulfuros pro-quirales que se facilitan a continuación, se ensayaron en las condiciones experimentales, tal y como se definen en el procedimiento general facilitado anteriormente, arriba, y acetato de etilo, como disolvente.

TABLA 17

50 Entrada	Derivados de sulfuros, pro-quirales						E.e. (%)	Tasa de conver- sión (%)
	R1a	R1	R2a	R2	n	Y		
55 1	H	H	H	H	1	CONH ₂	99,6	~100
60 2	4-F	4-F	H	H	1	CONH ₂	92,5	99
65 3	H	H	H	H	1	CONHCH ₃	96,4	~97
4	H	H	H	H	1	CONHCH ₂ Ph	~93	~97
5	H	H	H	H	1	CONH ₂	~92	~94

ES 2 289 556 T3

Los resultados obtenidos, indicaban que, el protocolo, podía aplicarse a los compuestos, proporcionando una buena enantioselectividad, tan alta como un valor correspondiente a un porcentaje del 92% - 99,6%, en la mayoría de los casos, y una buena tasa o grado de conversión, en una gama correspondiente a unos márgenes comprendidos entre el 94% - 100%. Adicionalmente, además, pueda aplicarse una etapa de cristalización, al producto final aislado, de la reacción, con objeto de incrementar la conversión enantiomérica y/o la pureza del enantiómero deseado.

Ejemplo 17

El ejemplo 17, corresponde a los ejemplos comparativos 1 a 3. El procedimiento general utilizado para preparar sulfóxidos, era tal y como se describe abajo, a continuación.

Procedimiento general

Oxidación del sulfuro, en concordancia con el procedimiento descrito por parte de Kagan *et al.* *Organic Syntheses*, John Wiley and Sons INC. ed. 1993; volumen VIII, 464 - 467.

Se procedió a añadir agua (0,27 ml, 0,015 mol, 1,0 equiv.), mediante goteo, a la temperatura ambiente (20°C), a una solución de tartrato de dietilo (DET) (6,19 g, 0,03 mol, 2,0 equiv.) e isopropóxido de titanio IV) (4,26 g, 4,43 ml, 0,015 mol, 1,0 equiv.), en 125 ml de cloruro de metileno anhídrico, bajo atmósfera de nitrógeno. Se mantuvo la agitación, 20 hasta que, la solución de color amarillo, se convirtiera en homogénea (30 minutos) y se añadió el sulfuro (0,03 mol, 2,0 equiv.). Se procedió a enfriar la solución, a una temperatura de -30°C, y se dejó en contacto, durante un transcurso de tiempo de 50 minutos, a la temperatura de -30°C. A continuación, se procedió a añadir hidroperóxido de cumeno (4,57 g, 5,0 ml, 2,0 equiv.) y, la mezcla, se mantuvo a una temperatura de -25°C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Despues de este transcurso de tiempo, se añadieron 5 ml de agua y, la solución, se agitó durante un transcurso 25 de tiempo de 1 hora y 30 minutos. El medio, se filtró sobre "Clarcel" y, el filtrado, se procesó, en dependencia del sulfóxido obtenido. A título de ejemplo, cuando se generó el sulfóxido del ácido difenilmétioacetico, el compuesto, se extrajo con 3 x 100 ml de solución acuosa de K_2CO_3 (0,6 M). Las fases acuosas, se recogieron, se filtraron en "clarcel", se acidificaron, mediante la adición de 150 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 N (pH ≈ 1). El precipitado formado, se filtró sobre un vidrio fritado, se lavó con agua y, a continuación, se secó bajo la acción del 30 vacío, a una temperatura de 35°C.

Ejemplo comparativo 1

Enantioselectividad de la oxidación asimétrica de sulfuros de la fórmulas (II), con n = 1, en concordancia con X = -NH₂, -OCH₃, -OH

Se procedió a aplicar el procedimiento general anteriormente especificado, arriba, para los ejemplos comparativos, a la difenilmétioacetamida, al tioacetato de metildifenilmetilo, ó al ácido tioacético, y utilizando o bien ya sea (R,R)-DET ó bien ya sea (S,S)-DET.

40

TABLA 18

45	Precursor	Ligando quirálico	E.e. (%)	Tasa de conversión (%)
50	Difenilmétioacetamida	(R, R) - (+) -DET	42	90
55	Tioacetato de metildifenil-metilo	(R, R) - (+) -DET	10	40
60	Ácido difenilmétio-acético	(R, R) - (*) -DET	50	70
65	Ácido difenilmétio-acético	(S, S) - (-) -DiT	50	83

ES 2 289 556 T3

Ejemplo comparativo 2

Influencia de la cantidad de agente oxidante, en la enantioselectividad de oxidación del ácido difenilmethyl-tioacético

- 5 Se procedió a aplicar el procedimiento general facilitado anteriormente, arriba, para los ejemplos comparativos, al ácido difenilmethyltioacético, variando la cantidad de hidroperóxido de cumeno, desde 1, a 4 equivalentes.

TABLA 19

10

15

20

25

30

35

40

Hidróxido de cumeno (equivalentes)	E.e. (%)	Tasa de conversión (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

El incremento de la cantidad de agente oxidante, permite mejorar el grado de conversión de sulfuro en sulfóxido, pero no mejora la enantioselectividad de la reacción, en concordancia con el procedimiento de Kagan.

Ejemplo comparativo 3

Influencia de la estequiometría del complejo quirálico de titanio, en la enantioselectividad de oxidación del ácido difenilmethyltioacético

- Se procedió a aplicar el procedimiento general facilitado anteriormente, arriba, para los ejemplos comparativos, al ácido difenilmethyltioacético, variando la estequiometría del complejo de titanio quiral (S,S)-(-)DET/T1/H₂O.

TABLA 20

45

50

55

(S, S)-(-) DET / T1 / H ₂ O	E.e. (%)	Tasa de conversión (%)
2 / 1 / 1	50	92
2 / 1 / 0	0	97
4 / 1 / 0	0	97

- 60 El agua, es necesaria, con objeto de obtener la enantioselectividad, en concordancia con el procedimiento de Kagan.

Ejemplos 18 a 24

- 65 Los ejemplos 18 a 23, corresponden a ejemplos de procedimientos opcionales de re-procesado, los cuales pueden aplicarse a los productos finales cristalizados, resultantes de la oxidación asimétrica y el aislamiento, mediante filtración, con objeto de obtener,

- o bien una forma enantioméricamente enriquecida, para formar un enantiómero pretendido como diana,

ES 2 289 556 T3

- o bien una forma polifórmica de un enantiómero, y/o

para lograr un mayor grado de pureza, eliminando las impurezas tales como, por ejemplo, el sulfuro pro-quiral inicial y/o la sulfona.

5 Tal y como se utilizará en la parte que sigue de este documento, las formas I, II, y IV, se refiere a formas polifórmicas de (-)-modafinilo, dadas a conocer en la publicación del documento de patente internacional WO 2004/060 858.

10 Ejemplo 18

15 Se procedió a someter a reflujo, una suspensión de (-)-modafinilo, enantioméricamente enriquecido (5 g, 0,018 mol) y etanol al 95% (de a 20 a 25 ml; de 4 a 5 volúmenes), bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. La solución obtenida, se enfrió, en primer lugar, a la temperatura ambiente (25°C) y, a continuación, se enfrió a una temperatura de 4°C, durante un transcurso de tiempo de 1 ó 2 horas. El sulfóxido cristalizado, se filtró bajo la acción del vacío, se lavó con etanol (95%) frío, y se secó, bajo la acción del vacío, en un horno, a una temperatura de 40°C. Los resultados obtenidos, se reportan en la tabla 21.

20 TABLA 21

25 Entrada	Inicial			Final		
	E.e. (%)	Pureza (%)	Forma poli- mórfica	E.e. (%)	Pureza (%)	Forma poli- mórfica
30 1	93,0	-	-	98,6	-	-
35 2	91,6	-	-	99,1	-	-
40 3	94,0	-	-	98,4	99,5	I
45 4	98,8	99,4	II	99,0	99,6	I
50 5	95,4	99,9	-	97,2	99,8	I
6 6	96,8	99,5	I	98,0	98,0	I

50 E.e. = exceso enantiomérico;

-: = no determinado

55 Tal y como se muestra en la tabla 21, el exceso enantiomérico, se incrementó, mediante la cristalización en una mezcla de etanol/H₂O (95/5). Tales tipos de tratamientos, condujeron a la forma polimórfica I de (-)-modafinilo.

ES 2 289 556 T3

Ejemplo 19

Se procedió a realizar la cristalización del (-)-modafinilo enantioméricamente enriquecido, en mezclas de tetra-hidrofurano/H₂O (95/5), y acetona/H₂O (95/5), en concordancia con las condiciones experimentales descritas en el 5 ejemplo 18.

TABLA 22

10	En- trada	Disolvente	Inicial			Final		
			E.e. (%)	Sulfi- mida (%)	Sulfon- amida (%)	E.e. (%)	Sulfi- mida (%)	Sulfon- amida (%)
20	1	THF/H ₂ O (95/5)	94,2	1,10	1,90	99,8	ND	0,40
25	2	THF/H ₂ O (95/5)	94,8	0,12	0,11	99,4	ND	0,10
30	3	Acetona/H ₂ O (95/5)	94,8	0,06	0,24	98,2	ND	0,30

E.e. = exceso enantiomérico;

ND: = no determinado

35

Los resultados reportados en la tabla 22, muestran un incremento del exceso enantiomérico, así como también un descenso en la sulfimida pro-quiral, por debajo del límite de detección. La cantidad de sulfonamida, se redujo, también.

40

Ejemplo 20

45

Se procedió a calentar lentamente, una suspensión de (-)-modafinilo enantioméricamente enriquecido (12,5 g; 0,44 mol) y THF (122 ml), bajo régimen de agitación, hasta que se hubiera completado la disolución y, a continuación, se sometió a refluo. La solución, se enfrió a la temperatura ambiente, a un gradiente controlado, correspondiente a -0,5°C/minuto, hasta una temperatura de 0°C, y se mantuvo a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. El sulfóxido cristalizado, se filtró, y se secó, a una temperatura de 40°C, bajo la acción del vacío. Los resultados obtenidos, se reportan en la tabla 23.

50

Rendimiento productivo: 77,1%.

TABLA 23

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,05	0,01

E.e. = exceso enantiomérico;

ES 2 289 556 T3

En las condiciones experimentales anteriormente descritas, arriba, la etapa de cristalización añadida, incrementaba el exceso enantiomérico y el porcentaje global de la pureza, mientras que, al mismo tiempo, hacía disminuir los niveles de la sulfona formada, así como también los niveles de la sulfimida pro-quiral remanente, no tratada.

5 Ejemplo 21

Se procedió a añadir, a un matraz de 250 ml de capacidad, que contenía 180 ml de dicloroetano, (-)-modafinilo enantioméricamente enriquecido (10 g, 0,036 mol), de la forma II. La mezcla, se calentó a reflujo, y se agitó, hasta que se hubiera obtenido una solución. Se procedió, a continuación, a condensar 125 ml de disolvente, en una extensión del tipo "Dean-Stark". La suspensión remanente, se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, se emplazó en un baño de hielo - agua, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El sulfóxido cristalizado, se filtró, y se secó, a una temperatura de 40°C, bajo la acción del vacío. Los resultados obtenidos, se reportan en la tabla 24.

Rendimiento productivo: 84,6%.

15

TABLA 24

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,03	0,02

E.e. = exceso enantiomérico

35 En las condiciones experimentales anteriormente descritas, arriba, la etapa de cristalización, incrementaba el nivel de pureza. Los niveles de sulfonamida y de sulfimida pro-quiral, descendieron, después de este tratamiento. El sulfóxido final, se cristalizó, como la forma polimórfica IV.

40 Ejemplo 22

45 Se procedió a calentar a reflujo, una suspensión de (-)-modafinilo enantioméricamente enriquecido (10 g, 0,036 mol), en acetonitrilo (100 ml), bajo régimen de agitación (350 revoluciones por minuto), hasta que se hubiera obtenido una disolución completa. Se procedió, a continuación, a enfriar la solución, hasta una temperatura de 0°C, a un gradiente correspondiente a una tasa de 0,5°C/minutos, y se agitó (a 350 revoluciones por minuto), durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora. El sulfóxido cristalizado, se filtró, y se secó, a una temperatura de 40°C, bajo la acción del vacío.

Rendimiento productivo: 69,3%.

50

TABLA 25

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,90	0,02	0,03

E.e. = exceso enantiomérico

ES 2 289 556 T3

Se obtuvo la (-)-difenilmethylsulfonilacetamida, con un exceso enantiomérico del 100% y, los niveles sulfonamida y de sulfimida pro-quiral, descendieron, después del tratamiento adicional de cristalización.

Ejemplo 23

5 Se procedió a calentar a reflujo, una suspensión de (-)-modafinilo enantioméricamente enriquecido (10 g, 0,036 mol), en acetato de etilo (150 ml), bajo régimen de agitación (350 revoluciones por minuto). Se procedió, a continuación, a añadir metanol (25 ml), con objeto de lograr una disolución completa. A continuación, se procedió a enfriar la solución, hasta una temperatura de 0°C, a un gradiente correspondiente a una tasa de 0,5°C/minutos, y se agitó (a 10 350 revoluciones por minuto), durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. El sulfóxido cristalizado, se filtró, y se secó, a una temperatura de 40°C, bajo la acción del vacío.

Rendimiento productivo: 38%.

15 TABLA 26

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Sulfon- amida (%)	Sulfi- mida (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	99,8	99,54	0,04	0,03

30 E.e. = exceso enantiomérico

35 Se obtuvo la (-)-difenilmethylsulfonilacetamida, con un exceso enantiomérico del 100% y, los niveles sulfonamida y de sulfimida pro-quiral, descendieron, después del tratamiento adicional de cristalización.

Tal y como se reporta en la tabla 26, la etapa de cristalización, en mezcla de acetato de etilo y metanol, hizo descender los niveles de sulfonamida y de sulfimida pro-quiral, en unos porcentajes del 84% y el 89%, respectivamente.

40 Ejemplo 24

Síntesis de la difenilmethylthioacetamida

45 Se procedió a cargar un reactor equipado con un agitador con impulsor de hélice, y un tubo de introducción de gas, con tioacetato de metildifenilmethyl (100 g, 1 equivalente) y metanol (300 ml, 3 volúmenes), a la temperatura ambiente. La mezcla, se añadió a una temperatura de 35°C. Se introdujo amoníaco (7 equivalentes), en un transcurso de tiempo de 3 horas y, la mezcla, se contactó, a una temperatura de 35°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, antes de proceder a añadir 3 equivalentes de amoníaco. Cuando se hubo completado la reacción, la mezcla, se enfrió a una temperatura de 25°C, y se añadió agua (90 ml, 0,9 volúmenes). La mezcla, se filtró, y se secó, bajo la 50 acción del vacío.

Rendimiento productivo: 83%

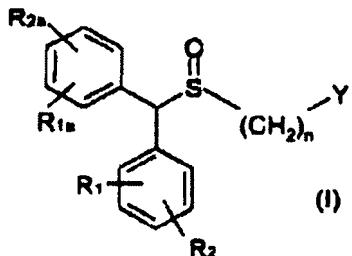
55 ¹H-NMT (CDCl₃, 400 MHz): δ H 7,41 (d, 4H, H arom), 7,32 (t, 4H, H arom), 7,25 (t, 2H, H arom), 6,53 (s, 1H, NH₂), 6,22 (s, 1H, NH₂), 5,18 (s, 1H, CH), 3,07 (s, 2H, CH₂).

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de sulfóxido de la fórmula (I), bien ya sea como un enantiómero individual, o bien ya sea como una forma enantioméricamente enriquecida:



en donde:

20 - Y, es -CN, -C(=O)X, en donde, X, se selecciona de entre -NR₃R₄, -OH, -OR₅, -NHNH₂;

- R₁, R_{1a}, R₂ y R_{2a}, son las mismas o diferentes, y se seleccionan de entre H, halo, alquilo(C₁-C₈) alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, alcoxi(C₁-C₈), -O(CH₂)_mNR₆R₇, -OC(=O)R₈, -C(=O)OR₈, -C(=O)R₈, -OC(=O)NR₆R₇, -O(CH₂)_mOR₈, -(CH₂)_mNR₆R₇, -C(=O)NR₆R₇;

25 - R₃ y R₄, son iguales o diferentes, y se seleccionan, ambas, de entre H, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), -NHOH u OH, ó R₃ y R₄, pueden también tomarse conjuntamente con el átomo de N, a través del cual estas R₃ y R₄ se encuentran unidas, para formar un grupo N-heterocíclico, de 5 a 7 miembros;

30 - R₅, representa alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcarilo, ó arilo;

- R₅ y R₇, son iguales o diferentes, y se seleccionan de entre H, alquilo(C₁-C₆), hidroxi(C₁-C₆), ó R₆ y R₇, pueden también tomarse conjuntamente con el átomo de N, a través del cual estas R₆ y R₇ se encuentran unidas, para formar un grupo N-heterocíclico, de 5 a 7 miembros;

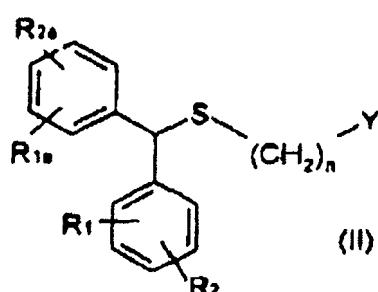
- R₈, representa H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcarilo ó arilo;

- n, es 1, 2 ó 3; y

40 - m, es de a partir de 1, 2, 3 ó 4;

que comprende las etapas de:

45 a) poner en contacto un sulfuro pro-quiral de la fórmula (II)



60 en donde,

R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, Y, y n, son tal y como se han definido anteriormente, arriba,

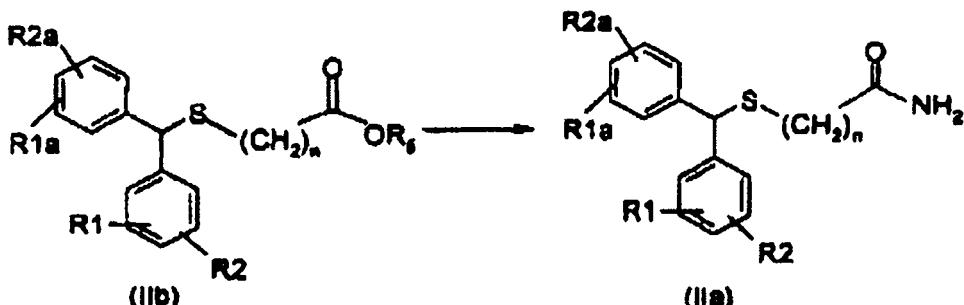
con un complejo de metal - ligando quirálico, seleccionado de entre un complejo de ligando quirálico, de titanio, zirconio, manganeso, o vanadio, una base orgánica y un agente oxidante, en un disolvente orgánico; y opcionalmente,

65 b) aislando el sulfóxido obtenido de la fórmula (I).

ES 2 289 556 T3

2. El procedimiento, según la reivindicación 1, en donde, Y, es -C(=O)X.
3. El procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, R₁, R₂, R_{1a} y R_{2a}, representan H.
- 5 4. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, n, es 1.
- 5 5. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, X, es NH₂O ó NHOH.
- 10 6. El procedimiento, según la reivindicación 1, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, es un complejo de titanio y ligando quirálico.
7. El procedimiento, según la reivindicación 6, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, es un complejo de titanio y tartaturo de alquilo.
- 15 8. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el complejo metálico quirálico, se prepara a partir de un compuesto metálico, un ligando quirálico y agua.
9. El procedimiento, según la reivindicación 8, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, se prepara con 0,1 - 1 equivalentes de agua, con respecto al compuesto metálico.
- 20 10. El procedimiento, según la reivindicación 9, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, se prepara con 0,4 - 0,8 equivalentes de agua, con respecto al compuesto de metal.
11. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la base, es una amina terciaria.
- 25 12. El procedimiento, según la reivindicación 11, en donde, la amina terciaria, es diisopropiletilamina ó trietilamina.
- 30 13. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la etapa a), se realiza en presencia de 0,05 - 0,5 equivalentes de base, con respecto al sulfuro.
14. El procedimiento, según la reivindicación 13, en donde, la etapa a), se realiza en presencia de 0,1 - 0,3 equivalentes de base.
- 35 15. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la etapa a), se realiza en presencia de 0,05 - 0,5 equivalentes del complejo de metal y ligando quirálico, con respecto al sulfuro.
16. El procedimiento, según la reivindicación 15, en donde, la etapa a), se realiza en presencia de 0,1 - 0,3 equivalentes del complejo de metal y ligando quirálico.
- 40 17. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, se prepara a una temperatura correspondiente a unos márgenes de 20 - 70°C.
18. El procedimiento, según la reivindicación 17, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, se prepara a una temperatura correspondiente a unos márgenes de 40 - 60°C.
- 45 19. El procedimiento, según la reivindicación 18, en donde, el complejo de metal y ligando quirálico, se prepara a una temperatura correspondiente a unos márgenes de 50 - 55°C.
20. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el agente oxidante, se contacta con el sulfuro, el complejo de metal y ligando quirálico, y la base, a una temperatura correspondiente a un nivel comprendido dentro de unos márgenes de 0 - 60°C.
- 50 21. El procedimiento, según la reivindicación 20, en donde, el agente oxidante, se contacta con el sulfuro, el complejo de metal y ligando quirálico, y la base, a una temperatura correspondiente a la temperatura ambiente.
22. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el agente oxidante, es peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de tert.-butilo ó hidroperóxido de cumeno.
- 60 23. El procedimiento, según la reivindicación 22, en donde, el agente oxidante, es hidroperóxido de cumeno.
24. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el sulfóxido obtenido, se aísla directamente, mediante filtración.
- 65 25. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el procedimiento, comprende adicionalmente la etapa de cristalización del producto obtenido en la etapa b).

26. El procedimiento, según la reivindicación 25, en donde, la cristalización, se realiza en una mezcla de un disolvente orgánico con agua.
27. El procedimiento, según la reivindicación 26, en donde, el disolvente orgánico, es un alcohol.
28. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, en donde, el agua, representa un porcentaje de hasta un 40%, en volumen, de la mezcla.
29. El procedimiento, según la reivindicación 25, en donde, la cristalización, es una cristalización preferencial.
30. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 29, en donde, Y, del compuesto sulfóxido de la fórmula (I), es $-\text{C}(=\text{O})\text{x}$, y, X es $-\text{OH}$.
31. El procedimiento, según la reivindicación 30, en donde, el compuesto de sulfóxido de la fórmula (I), es ácido modafínico.
32. El procedimiento, según las reivindicaciones 30 ó 31, el cual comprende adicionalmente las etapas subsiguientes de convertir X = $-\text{OH}$, en el sulfóxido de la fórmula (I), en X = $-\text{NH}_2$.
33. El procedimiento, según la reivindicación 32, en el cual comprende las etapas de:
- esterificación de la función ácido carboxílico; y
 - amidación del éster resultante.
34. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 29, en donde, Y, del compuesto sulfóxido de la fórmula (I), es $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ y, X es OR_5 , siendo, R_5 , tal y como se encuentra definido en la reivindicación 1.
35. El procedimiento, según la reivindicación 34, en donde, el compuesto sulfóxido de la fórmula (I), es un éster del ácido modafínico.
36. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 34 ó 35, el cual comprende adicionalmente la etapa de convertir X = $-\text{OR}_5$, del compuesto sulfóxido de la fórmula (I), en X = $-\text{NH}_2$.
37. El procedimiento, según la reivindicación 36, el cual comprende adicionalmente la etapa de convertir X = $-\text{OR}_5$, del compuesto sulfóxido de la fórmula (I), en X = $-\text{NH}_2$, mediante una reacción de amidación.
38. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 a 29, en donde, Y, del sulfóxido de la fórmula (I), es CN .
39. El procedimiento, según la reivindicación 38, que comprende además el paso de convertir Y = CN del compuesto sulfóxido de la fórmula (I) en Y = $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.
40. El procedimiento, según la reivindicación 39, en donde, Y = CN , se convierte Y = $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, mediante la oxidación o hidrólisis del grupo CN .
41. El procedimiento, según la reivindicación 39 ó 40, en donde, el difenilmethylsulfinilacetonitrilo, se convierte en modafinilo.
42. El procedimiento, según la reivindicación 4, en donde, el sulfuro de la fórmula (IIa), en el cual, X = $-\text{NH}_2$, se prepara a partir de un sulfuro de la fórmula (IIb), en donde, X = OR_5 .



siendo, R_1 , R_{1a} , R_2 y R_{2a} y R_5 , tal y como se han definido en la reivindicación 1.

ES 2 289 556 T3

43. El procedimiento, según la reivindicación 42, en donde, R₁, R_{1a}, R₂ y R_{2a}, son H, n es 1 y, R₅, es alquilo.

44. El procedimiento, según la reivindicación 43, en donde, el compuesto de la fórmula (IIb), es tioacetato de metildifenilmetilo (MDMTA).

5 45. El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 43 ó 44, en donde, el compuesto de la fórmula (IIb), se preparara a partir de benzhidrol.

10 46. El procedimiento, según la reivindicación 44, en donde, el MDMTA, se prepara a partir de benzhidrol, mediante el procedimiento que comprende las etapas de:

15 a1) conversión del benzhidrol en carboxilato de benzhidrol, y

b1) conversión del carboxilato de benzhidrol, en MDMTA.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65