

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 869**

51 Int. Cl.:
C07C 319/28 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
A01N 37/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05803815 .9**
96 Fecha de presentación: **07.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812385**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de enantiómeros de compuestos de amidoacetónitrilo a partir de sus racematos**

30 Prioridad:
09.11.2004 EP 04026510

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**DUCRAY, Pierre;
GAUVRY, Noëlle;
GOEBEL, Thomas y
PAUTRAT, François**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 388 869 T3

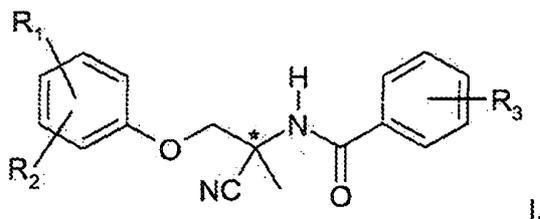
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparación de enantiómeros de compuestos de amidoacetonitrilo a partir de sus racematos

5 Descripción

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de enantiómeros puros a partir del racemato de compuestos de amidoacetonitrilo de fórmula



10

en la que

15 R₁ y R₂, independientemente entre sí, significan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, halogenoalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquinilo C₂-C₆, alqueniloxilo C₂-C₆, halogenoalqueniloxilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, halogenoalquiltio C₁-C₆, alquilsulfoniloxilo C₁-C₆, halogenoalquilsulfoniloxilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, halogenoalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halogenoalquilsulfonilo C₁-C₆, alqueniltio C₁-C₆, halogenoalqueniltio C₁-C₆, alquenilsulfinilo C₁-C₆, halogenoalquenilsulfinilo C₁-C₆, alquenilsulfonilo C₁-C₆, halogenoalquenilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C₁-C₆, halogenoalquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, halogenoalquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, fenilo no sustituido o sustituido de una a cinco veces, fenoxilo no sustituido o sustituido de una a cinco veces, fenilacetileno no sustituido o sustituido de una a cinco veces, piridiloxilo no sustituido o sustituido de una a cuatro veces, piridilo no sustituido o sustituido de una a cuatro veces o naftilo no sustituido o sustituido de una a siete veces, seleccionándose los sustituyentes en cada caso del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y halogenoalcoxilo C₁-C₆,

25

y R₃ significa halogenoalcoxilo C₁-C₂, halogenoalquilsulfonilo C₁-C₂, halogenoalquilsulfinilo C₁-C₂ o halogenoalquiltio C₁-C₂, que se caracteriza porque

30

(i) se separa el racemato en dos enantiómeros puros mediante métodos convencionales y se recoge el eutómero,

(ii) se vuelve a racemizar el distómero usando catálisis básica en un disolvente o una mezcla de disolventes de uno o más éteres seleccionados del grupo que consiste en dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano y dioxano, a una temperatura de desde 20°C hasta 120°C, y

35

(iii) se somete el racemato resultante de nuevo al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

40 Los enantiómeros novedosos son útiles: en el control de endo y ectoparásitos en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo y animales domésticos, así como sobre plantas.

Alquilo, como grupo en sí mismo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos, es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, o bien de cadena lineal, es decir metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o bien ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo.

45

Alquenilo como grupo en sí mismo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles conjugados o aislados, o bien de cadena lineal, por ejemplo alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o bien ramificada, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, terc-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoootenilo.

50

Alquinilo, como grupo en sí mismo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles conjugados o aislados, o bien de cadena lineal, por ejemplo propargilo, 2-butenilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o bien ramificada, por ejemplo 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo.

55

Los grupos alcoxilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxilo es por ejemplo metoxilo, metoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, así como los isómeros pentiloxilo y hexiloxilo; preferiblemente metoxilo y etoxilo. Los grupos halogenoalcoxilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Halogenoalcoxilo es por ejemplo fluoro-

5

metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2-fluoro-etoxilo, 2-cloroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo y 2,2,2-tricloroetoxilo.

10

Halógeno, como grupo en sí mismo y como componente estructural de otros grupos y compuestos, es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

Los grupos y compuestos que comprenden carbono sustituido con halógeno pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, siendo posible, en el caso de polihalogenación, que los sustituyentes de halógeno sean idénticos o diferentes. Ejemplos de halogenoalquilo, como grupo en sí mismo y como componente estructural de otros grupos y compuestos, son metilo sustituido hasta tres veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF_2 o CF_3 ; etilo sustituido hasta cinco veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo sustituido hasta siete veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros sustituido hasta nueve veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros sustituido hasta once veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros sustituido hasta trece veces con flúor, cloro y/o bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ o $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

15

20

Realizaciones preferidas dentro del alcance de la invención son:

25

(1) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de fórmula I, en la que

R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan halógeno, halogenoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o CN;

en particular, independientemente entre sí, halogenoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o CN;

30

más particularmente, independientemente entre sí, halogenometilo o CN;

lo más particularmente, independientemente entre sí, trifluorometilo o CN;

35

(2) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de fórmula I, en la que

R_3 significa halogenometoxilo, halogenometilsulfonilo, halogenometilsulfinito o halogenometiltio; lo más particularmente trifluorometoxilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinito o trifluorometiltio;

40

(3) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de fórmula I, en la que

R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan halogenoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o CN; y

45

R_3 significa halogenoalcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, halogenoalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, halogenoalquilsulfinito $\text{C}_1\text{-C}_2$ o halogenoalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_2$;

50

(4) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de fórmula I, en la que

R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan halogenometilo o CN; y

R_3 significa halogenometoxilo, halogenometilsulfonilo, halogenometilsulfinito o halogenometiltio;

55

(5) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de fórmula I, en la que

R_1 y R_2 , independientemente entre sí, significan trifluorometilo o CN; y

R_3 significa trifluorometoxilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinito o trifluorometiltio.

60

La realización más preferida dentro del alcance de la invención es la preparación de un enantiómero puro de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida.

65

La síntesis de racematos de compuestos de amidoacetnitrilo análogos al de la fórmula I es bien conocida y se ha descrito en publicaciones anteriores, por ejemplo en los documentos EP 0 953 565 A2, WO 2004/000793 o WO 02/49641. De manera interesante, se ha encontrado que tras la separación de los racematos en los dos enantiómeros puros mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante resolución química usando ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía de líquidos

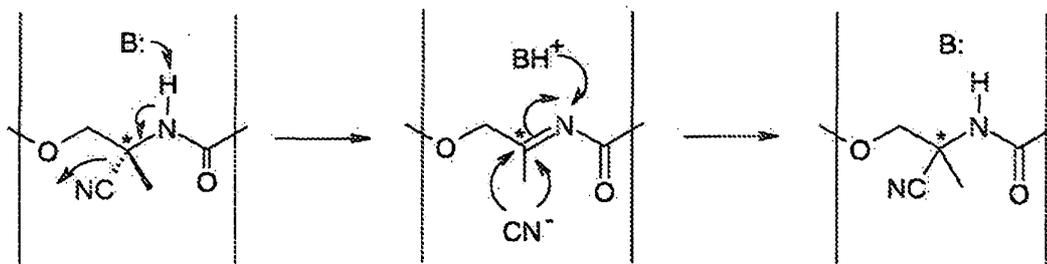
a alta presión en acetilcelulosa, uno de ellos ha demostrado ser biológicamente mucho menos activo (el distómero), mientras que el otro enantiómero es altamente bioactivo (el eutómero).

No hace falta decir que para una producción a gran escala de parasiticidas es deseable evitar la formación de cualquier distómero durante la síntesis del compuesto, debido a que estos distómeros no sólo dan como resultado un desperdicio de material de partida, sino que también "diluyen" la bioactividad del eutómero con el resultado de tener que aplicar una cantidad superior de los parasiticidas para lograr el mismo objetivo, a veces incluso acompañado por efectos secundarios indeseables que no se producirían con el eutómero puro. Sin embargo, las síntesis estereoselectivas generalmente son muy caras y, por tanto, no son económicas. Por tanto, como alternativa, el eutómero habitualmente se separa del distómero y este último simplemente se descarta, evitando de este modo sus efectos secundarios de dilución y otros. Sin embargo, evidentemente esta alternativa tampoco es económica. Por tanto sería altamente deseable transformar el distómero en el eutómero, preferiblemente aplicando medios económicos.

El documento US-A-3.401.178 da a conocer un método de racemización de α -acetilamida- α -bencil-propionitrilos en un disolvente de alto punto de ebullición a temperatura elevada.

La presente invención proporciona una disolución al requisito porque se refiere a la transformación del distómero en el eutómero mediante medios simples y económicos y al aislamiento posterior de este último.

Con el fin de lograr este objetivo, es necesario romper uno de los cuatro enlaces en el centro de carbono quiral y volver a formarlo desde el lado opuesto. Si el átomo de carbono quiral está circundado por un heteroátomo tal como halógeno, oxígeno, nitrógeno o azufre, habitualmente es un enlace carbono-heteroátomo el que se rompe y se vuelve a formarse. Por tanto, un experto en la técnica esperaría que en el presente caso es el enlace entre el centro quiral con asterisco en la fórmula I y el átomo de nitrógeno el que se rompe y vuelve a formarse. Con el fin de facilitar este mecanismo de rotura de enlace carbono-nitrógeno, un experto añadiría un ácido de Brønsted o Lewis como catalizador, que se sabe que debilita el enlace carbono-nitrógeno. Sin embargo, puede mostrarse que las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula I son totalmente inertes a los ácidos con respecto a una transformación o racemización. A diferencia de esta observación, de manera sorprendente, la transformación del distómero de fórmula I en un racemato de dos formas enantioméricas avanza muy fácilmente en presencia de una base y/o calentamiento en disolventes polares. Esto puede explicarse por la acidez aumentada del átomo de hidrógeno en el nitrógeno del grupo amido debido al fuerte efecto mesomérico e inductivo de la función carbonilo unida y el efecto moderadamente inductivo del grupo ciano en el sustituyente quiral unido. En consecuencia, se supone que el mecanismo de racemización avanza tal como sigue:



La presente invención se refiere por tanto a un método novedoso de preparación de un enantiómero individual a partir de un racemato de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

- 1) se separa el racemato en dos enantiómeros puros mediante métodos convencionales y se recoge el eutómero,
- 2) se vuelve a racemizar el distómero usando catálisis básica y/o calentamiento en un disolvente polar, y
- 3) se somete el racemato resultante de nuevo al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

Por tanto, la invención se refiere a la transformación de una forma distomérica de un compuesto de fórmula I en el eutómero mediante un ciclo repetitivo de nueva racemización - separación.

La separación de los enantiómeros se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente o una mezcla del mismo. Puede hacerse mención, como ejemplos de tales disolventes o diluyentes, de hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona;

amidas, tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o hexametildisfosforamida; nitrilos, tales como acetonitrilo, o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Disolventes preferidos son alcoholes, en particular metanol, etanol y mezclas de los mismos.

5 La separación de los enantiómeros de los compuestos de fórmula I se lleva a cabo de manera ventajosa mediante cromatografía en adsorbentes quirales usando un sistema de lecho móvil simulado (SMB). La técnica de SMB implica un contacto de contracorriente entre la fase móvil que lleva los enantiómeros que van a separarse y la fase estacionaria quiral. Una unidad de SMB está constituida por varias columnas cromatográficas en una disposición de flujo circular, separadas por orificios en los que pueden alimentarse o recogerse las corrientes de entrada y salida. El movimiento del sólido de contracorriente se estimula desplazando periódicamente los puntos de alimentación y de retirada de la unidad en la misma dirección que el flujo móvil. Están presentes cuatro corrientes externas:

a) la mezcla de alimentación racémica,

15 b) el desorbente, es decir el eluyente o la mezcla de eluyentes que constituyen la fase móvil,

c) la corriente de extracto enriquecida en el enantiómero A y

20 d) la corriente de refinado enriquecida en el enantiómero B.

Las corrientes dividen la unidad de columna en cuatro secciones:

1) sección 1 entre la entrada de desorbente y el orificio de extracción,

25 2) sección 2 entre el orificio de extracción y la entrada de alimentación,

3) sección 3 entre la entrada de alimentación y la salida de refinado, y

30 4) sección 4 entre la salida de refinado y la entrada de desorbente.

Cada una de estas secciones desempeña un papel específico en el procedimiento. La separación se realiza en la sección 2 y 3, en la que el enantiómero B menos retenido debe desorberse y llevarse mediante la fase móvil hacia la salida de refinado, mientras que el enantiómero A se retiene mediante la fase estacionaria y se lleva hacia el orificio de extracción mediante el movimiento de sólido simulado. En la sección 1, la fase estacionaria se regenera mediante la alimentación de desorbente nuevo, transportando el enantiómero A hacia el orificio de extracción. Finalmente, en la sección 4, la fase móvil se regenera mediante la adsorción del enantiómero B que no se ha recogido en la salida de refinado. De esta manera, tanto la fase estacionaria como la móvil pueden reciclarse a la sección 4 y 1, respectivamente.

40 En la presente invención, la fase estacionaria consiste en un polisacárido y la fase móvil es un alcohol, preferiblemente etanol o etanol, más preferiblemente una mezcla de metanol y alcohol, en particular una mezcla 1:1 de metanol y alcohol.

La invención se refiere especialmente al ciclo de separación-nueva racemización descrito en el ejemplo.

45 La nueva racemización del distómero se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla del mismo. Se hace mención a éteres, en particular dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano o dioxano. Disolventes preferidos son tetrahidrofurano o dioxano, lo más preferido dioxano.

50 Bases adecuadas para facilitar la reacción de nueva racemización son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o metal alcalino térreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, cianuro, dialquilamidas o alquilsililamidas; alquilaminas, alquilendiaminas, cicloalquilaminas opcionalmente insaturadas, opcionalmente N-alquiladas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Aquellos que pueden mencionarse a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, cianuro, terc-butanolato de potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)-amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). Bases particularmente preferidas son cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc-butanolato de potasio. Lo más preferido es cianuro de sodio.

De manera ventajosa, la reacción tiene lugar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 120°C.

65 En una realización preferida, un enantiómero de fórmula I se vuelve a racemizar en un intervalo de temperatura de

aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a aproximadamente 101°C, en un éter, preferiblemente 1,4-dioxano, preferiblemente en presencia de cianuro de sodio.

Ejemplos de preparación

5 a) Separación de enantiómeros de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metiletil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida

10 Se prepara una disolución de alimentación de 4,146 kg del compuesto del título en 62,22 l de una mezcla etanol/metanol 1:1 y se agita bajo nitrógeno hasta que se logra una disolución completa. Luego se filtra esta disolución a través de un filtro en línea en un recipiente de vidrio que está conectado a un sistema de lecho móvil simulado (SMB) (unidad Novasep Licosep Lab) y se llena con una mezcla de etanol/metanol 1:1 hasta un volumen total de 120 l. Luego se inyecta la disolución de alimentación continuamente en el sistema SMB, que está equipado con ocho columnas idénticas de 10,0 cm de longitud, 4,8 cm de diámetro interno y que contienen 110 g de un polisacárido Chiralpak como fase estacionaria cada una en una configuración 2-2-2-2, y se separan los enantiómeros usando una mezcla etanol/metanol 1:1 como fase móvil. Se extrae el eutémero objetivo de la corriente. La pureza quiral del eutémero ((-)-S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida es del 99,65% con un punto de fusión de 126-7°C y un ángulo rotacional óptico de -37,8° a una concentración de 20,9 mmol/l en cloruro de metileno.

20 La forma distomérica se vuelve a racemizar según el procedimiento descrito a continuación.

b) Racemización de (+)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metiletil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida

25 En 3,4 l de 1,4-dioxano, se agita una mezcla de 500 g de (+)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida y 43,48 g de cianuro de sodio durante de 7 a 9 h a una temperatura interna de 101°C. Luego se destila aproximadamente el 60-70% del disolvente a 45°C y una presión de 140 mbar y se diluye el residuo oleoso con 3 l de acetato de isopropilo, seguido por disolución acuosa semisaturada de cloruro de sodio. Tras agitar la emulsión resultante a 40°C durante 15 min, se separa la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa semisaturada de cloruro de sodio y se concentra eliminando por destilación aproximadamente el 15% de su volumen. Tras la adición de 3 l de metilciclohexano, se deja enfriar la mezcla homogénea hasta 20°C en el plazo de 4-5 h y luego se enfría hasta 0°C en el plazo de 2 h. Luego se filtra la suspensión de precipitación y se lava el residuo de filtro con metilciclohexano y se seca finalmente para proporcionar la forma racémica del compuesto del título.

35 Luego se somete el racemato así obtenido de nuevo al procedimiento de separación descrito anteriormente.

Este ciclo de separación-nueva racemización puede aplicarse generalmente a todos los compuestos de fórmula I.

lleva a cabo mediante separación cromatográfica en un polisacárido quiral como fase estacionaria con un alcohol como fase móvil.

- 5 8. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 7, caracterizado porque la separación cromatográfica se lleva a cabo con una mezcla de metanol y alcohol como fase móvil.
- 10 9. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción de nueva racemización del distómero se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano y dioxano.
- 15 10. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula según la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de nueva racemización del distómero se lleva a cabo en dioxano.
- 20 11. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción de nueva racemización del distómero se lleva a cabo en presencia de cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc-butanolato de potasio.
- 25 12. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la reacción de nueva racemización del distómero se lleva a cabo a una temperatura de 80°C a 120°C.
- 30 13. Método de preparación de un enantiómero individual a partir del racemato de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación cromatográfica se lleva a cabo en un polisacárido quiral como fase estacionaria con un alcohol como fase móvil y la reacción de nueva racemización del distómero se lleva a cabo en tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de cianuro de sodio a 101°C.
- 35 14. Método según la reivindicación 13 para la preparación de (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-trifluorometilsulfanilbenzamida a partir del racemato de la misma.
15. Compuesto (-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metiletil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida.