(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 575 018**

(51) Int. Cl.:

C07C 317/50 (2006.01)
C07C 315/06 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07C 315/04 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003** **E 13177660 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 2679578**

(54) Título: **Forma cristalina de los enantiómeros ópticos de modafinilo**

(30) Prioridad:

20.12.2002 FR 0216412

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2016

(73) Titular/es:

TEVA SANTÉ (100.0%)
110 Esplanade du Général De Gaulle
92931 La Défense Cedex, FR

(72) Inventor/es:

NECKEBROCK, OLIVIER;
COURVOISIER, LAURENT;
GRAF, STÉPHANIE;
SERRURE, GILLES;
COQUEREL, GÉRARD;
ROSE, SÉBASTIEN;
BESSELIEVRE, CHRISTINE;
MALLET, FRANCK;
VAN LANGEVELDE, ADRIAAN JAN y
LEPROUST, PIERRE

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 575 018 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).

Forma cristalina de los enantiómeros ópticos de modafinilo

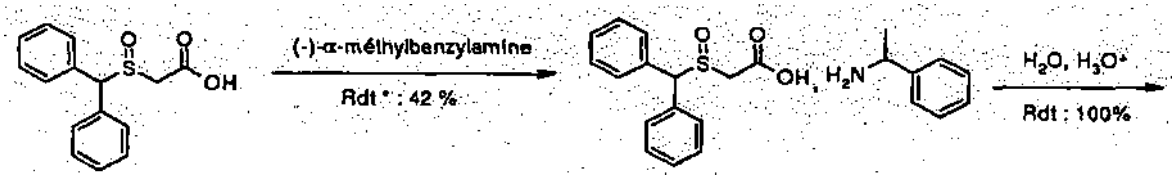
Descripción

[0001] La invención se refiere a formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo, así como una forma cristalina susceptible de obtenerse de acuerdo con este procedimiento.

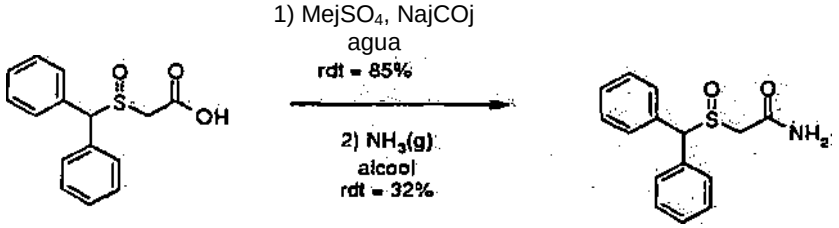
[0002] También se describe un nuevo método de preparación de los enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±)modafínico.

[0003] La patente de EE.UU. 4.177.290 describe el modafinilo en forma racémica, también llamado (±) 2-(benzhidrilsulfinilo) acetamida o (±) 2-[(di-fenilmetil)sulfinil]acetamida en forma de compuesto con propiedades estimulantes del sistema nervioso central.

[0004] La patente de EE.UU. 4.927.855 describe los dos enantiómeros ópticos de modafinilo. Se describe más en particular el enantiómero levógiro y su uso como un estimulante o un agente antidepresivo en el tratamiento de la hipersomnia y los trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. El método de preparación de los dos enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±) modafício o ácido (±)-benzhidrilsulfinilacético descrito en este documento se representa en el siguiente esquema de síntesis:



Ácido (±) benzhidrilsulfinilacético (-)-behzhidrilsulfinilacétato do(-)-α-metilbenzilamino



ácido(-)-benzhidrilsulfinilacético (-)-benzhidrilsulfinilacetato

**en relación al ácido(-)-benzhidrilsulfinilacético*

[0005] Este proceso consiste en lograr, en un primer paso, una duplicación de los enantiómeros ópticos del ácido (±) modafínicos a través de la formación de diastereómeros con el agente ópticamente activo con α-metilbencilamina.

[0006] El (-)-benzhidrilsulfinilacetato de(-)-α -metilbencilamina se convierte a continuación por hidrólisis ácida en un ácido (-)-benzhidrilsulfinilacético. Este es esterificado en presencia de sulfato de dimetilo y luego amidado en presencia de amoniaco (gas). El enantiómero (-) o I (levógiro) de modafinilo se obtiene por este método con un rendimiento global de 5,7% en comparación con el ácido (±) modafínico, calculado sobre la base del rendimiento para cada paso.

[0007] El documento WO 02/10125 A1 da a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de modafinilo, que de este modo se puede aislar con gran pureza por una única cristalización. El proceso produce modafinilo libre de productos sulfonados de sobre-oxidación y otros subproductos. Se proporcionan otras nuevas formas cristalinas II-VI de modafinilo y procedimientos para su preparación.

[0008] La Declaración de Juan Mallamo, Doctor en Ciencias, presentada el 22 de marzo de 2012 Como parte del examen de la solicitud EP03799631.1 indica que el documento WO 02/10125 ("Singer et al.") describe las formas polimórficas de modafinilo, pero Singer et al. no da a conocer formas polimórficas de (-) - modafinilo. También establece que ninguno polímero descrito en Singer et al. produce un espectro PXRD que corresponden al espectro PXRD del polimorfo (-) - modafinilo forma I reclamado.

[0009] La invención se refiere al uso de una forma polimórfica de enantiómero dextrógiro o levógiro de modafinilo, la forma designada I, caracterizada porque (i) se produce una difracción de rayos X a distancias reticulares: 8, 54; 4,27; 4,02; 3,98 (A); o (ii) que produce un espectro de difracción de rayos X que comprende picos de intensidad en el

ángulo 2 theta: 15,4; 31,1; 33,1 y 33,4 (grados), medido usando un difractómetro Rigaku Miniflex (Elexience) utilizando un cromo radiación, los valores de error para 2 theta siendo 6 0,2 grados 2 theta, para la fabricación un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección seleccionada del hipersomnia, apnea sueño, somnolencia excesiva asociada con una enfermedad, apnea obstructiva del sueño, narcolepsia, somnolencia, somnolencia excesiva, somnolencia excesiva asociada con la narcolepsia, trastornos del sistema nervioso central, la protección de tejido cerebral-vis atornillar la isquemia, el deterioro de la vigilancia, trastornos de atención, estado de fatiga, depresión, depresión relacionada con la luz del sol baja, la esquizofrenia, el trabajo por turnos, el jet lag, la trastornos de la alimentación, en el que el modafinilo actúa como un estimulador del apetito, la estimulación de la función cognitiva a dosis bajas.

[0010] La invención también se refiere a un método para preparar una forma polimórfica de dextrógiro o levógiro enantiómero de modafinilo, la forma designada I, caracterizado porque produce una difracción de rayos X que comprende rayos de intensidad a espaciamientos: 8,54; 4,27; 4,02; 3,98 (Â), método que comprende las etapas de:

i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente;
ii) cristalizar el enantiómero de modafinilo;
iii) recuperar la forma cristalina del enantiómero de modafinilo obtenido de este modo, en el que el disolvente usado en la etapa i) es acetona, 1-4 dioxano, acetato de etilo, orto, meta o para-xileno, una mezcla de orto, meta y / o para-xileno, y en el que la cristalización comprende el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i) y el enfriamiento es lento, o

en el que el disolvente usado en la etapa i) es metanol, etanol, agua o alcohol / mezclas de agua, y en el que la cristalización comprende el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i) y el enfriamiento es rápido.

[0011] El término "enantiómero" se refiere a moléculas estereoisómeras que son imágenes de espejo de la otra no superponibles. Los enantiómeros son típicamente designados ya sea por (+) y (-) por (d) y (l), lo que indica una rotación óptica en el centro quiral.

[0012] La estereoisomería puede señalar por cualquiera de (D) o (L) por (R) y (S), que son descriptivos de la configuración absoluta.

[0013] En lo que sigue, el enantiómero levógiro de modafinilo se denota sin enantiómero o el (-), el enantiómero dextrógiro estando para su designado enantiómero d o (+).

[0014] Ahora se ha encontrado un procedimiento que permita obtener diferentes formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo. Más específicamente, los inventores han demostrado que la forma cristalina obtenida principalmente depende de la naturaleza del disolvente de recristalización utilizado.

[0015] El término "forma cristalina" se refiere indistintamente, tal como se define en este documento, a una forma polimórfica o solvato.

[0016] Por "forma polimórfica" se entiende a una estructura organizada que sólo implica moléculas de soluto, y que tiene una huella cristalina característica.

[0017] El término "solvato" se refiere a una estructura organizada con una huella cristalina característica que implica a la vez moléculas de soluto y moléculas de disolvente. Los solvatos que implican una molécula de soluto por una molécula de disolvente se llaman solvatos verdaderos.

[0018] Los inventores han demostrado que I-modafinil y d-modafinil preparados según las condiciones descritas en la patente US 4.177.290 se han obtenido bajo la forma de una misma forma polimórfica designada como forma I, la cual corresponde a la forma polimórfica termodinámicamente más estable, en las condiciones normales de temperatura y de presión.

[0019] La forma I muestra el espectro de difracción de rayos X posterior en el que d representa la distancia reticular y la relación (I/Io) de intensidad relativa.

CRL 40982 FORMA I		
2 Theta (grados)	d (A)	I/Io (%)
9.8	13.40	32
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22
Difractmetro: Miniflex Rigaku (Elexience)		

[0020] Las formas cristalinas de un compuesto dado presentan generalmente propiedades físicas, farmacéuticas, fisiológicas y biológicas muy distintas unas de otras.

[0021] En este sentido, las formas cristalinas de modafinilo ópticamente activo, particularmente las formas polimórficas, son interesantes en cuanto a que tienen características diferentes y ventajosas en comparación con la forma I.

[0022] Se ha descubierto, de acuerdo con otro aspecto de la descripción, un nuevo método de preparación de los enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del acido (±)-modafínico, permitiendo dicho método el aislamiento de cada enantiómero con rendimientos y una pureza óptica significativamente más altos que los descritos en la patente de EE.UU. 4.927.855.

[0023] De manera particularmente ventajosa, se ha desarrollado un método para el desdoblamiento de los dos enantiómeros ópticos del ácido (±)-modafínico por cristalización preferencial, aplicable de manera ventajosa a escala preparativa.

[0024] Este proceso de desdoblamiento del ácido (±)-modafínico tiene muchas ventajas:

- evita el uso de un costoso agente quiral intermedio cuya preparación posterior implica pérdidas que pocas ocasiones estarán por debajo del 10% (De Min., M., Levy, G. y Micheau J.-C, 1988; J. Chem. Phys. 85, 603-19);
- los dos enantiómeros se obtienen directamente, a diferencia del método que utiliza la desdoblamiento clásico por formación de sales diastereoisómeras;
- el rendimiento es teóricamente cuantitativo como resultado de reciclajes sucesivos de las aguas madres;
- la purificación de cristales de enantiómeros brutos es sencilla.

[0025] De este modo la divulgación pretende proporcionar un proceso para la preparación de formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo.

[0026] La divulgación también tiene por objeto proponer un nuevo método para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo, y especialmente para el enantiómero levógiro de modafinilo.

• PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA FORMA POLIMÓRFICA I DE L-MODAFINILO

[0027] Estos y otros objetivos se consiguen por la presente divulgación que se refiere de manera más específica, en un primer aspecto, a un proceso para la preparación de la forma cristalina I de los enantiómeros ópticos de modafinilo, que incluye los siguientes pasos:

i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente que no sea etanol;
ii) cristalizar dicho enantiómero de modafinilo; y
iii) recuperar la forma cristalina llamada forma I del enantiómero de modafinilo obtenida de este modo.

[0028] Dentro de la presente divulgación, el disolvente usado en la etapa i) del proceso, también llamado "disolvente de recristalización" es un disolvente capaz de cristalizar dicho enantiómero óptico de modafinilo, preferiblemente a presión atmosférica. Se trata, en otras palabras, de cualquier disolvente A capaz de formar, a una presión dada, con al menos uno de los enantiómeros

- en un primer intervalo de temperatura y concentración, un sistema de una sola fase que incluya al menos uno de los enantiómeros en solución diluida en disolvente A;
- en un segundo intervalo de temperatura y concentración distinta de la anterior, un segundo sistema de dos fases que incluya cristales de dicho enantiómero en presencia de una solución saturada,

estando las dos zonas separadas una de la otra por la curva de solubilidad de dicho enantiómero T (°C) = f (concentración en enantiómero) a la presión considerada.

[0029] En general, la cristalización de la etapa ii) consiste en pasar del sistema de una sola fase al de dos fases mediante la variación de la temperatura y la concentración.

[0030] A modo de ilustración y no de limitación de disolventes que pueden ser adecuados para el proceso de recristalización de acuerdo con la divulgación, se pueden citar especialmente los disolventes alcohólicos, disolventes de ésteres de ácidos carboxílicos, disolventes de éter, disolventes clorados, disolventes aromáticos y disolventes cetónicos alifáticos inferiores. Otros disolventes son, por ejemplo, los disolventes de ácidos carboxílicos, disolventes polares apróticos, hidrocarburos alicíclicos, hidrocarburos alifáticos, carbonatos, heteroaromáticos y agua.

[0031] Entre los disolventes alcohólicos, podemos citar especialmente los alcoholes alquílicos inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 2-metil-2-pentanol, 1,2-propanodiol, alcohol t-amílico, metanol, siendo el propanol e isopropanol los preferidos de manera particular.

[0032] Entre los disolventes ésteres de ácidos carboxílicos se incluyen especialmente acetatos de alquilo tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, formiatos de alquilo tales como formiato de etilo, siendo particularmente preferido el acetato de etilo,.

[0033] Son útiles como disolventes etéreo de recristalización el éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter de dibutilo, éter de isopropilo, terc-butil metil éter, tetrahidropirano, siendo el tetrahidrofurano el preferido de manera particular.

[0034] Entre los disolventes clorados, podemos citar hidrocarburos clorados, especialmente cloroformo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y compuestos aromáticos clorados tales como clorobenceno.

[0035] Ejemplos de disolventes aromáticos incluyen orto-, meta, paraxileno o una mezcla de orto, meta y para-xileno, metoxibenceno, nitrobenceno, trifluorotolueno, tolueno, siendo particularmente preferidos orto, meta y paraxileno.

[0036] Son útiles como disolventes cetónicos los disolventes tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, butan-2-ona, ciclopentanona, metil-isobutil-cetona, 2-pentanona, 3-pentanona.

[0037] Como ejemplo de disolvente de ácido carboxílico, se puede mencionar de manera particular el ácido acético.

[0038] Como ejemplo de disolvente heteroaromático, se puede mencionar de manera particular la piridina.

[0039] Ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen acetonitrilo, propionitrilo, 4-metil-morfolina, N,N-dimetilacetamida, nitrometano, trietilamina y N-metil-pirrolidona (NMP).

[0040] Ejemplos de hidrocarburos alifáticos incluyen heptano y 2,2-4-trimetilpentano.

[0041] Ejemplos de hidrocarburos alicíclicos incluyen ciclopentano y ciclohexano.

[0042] Ejemplos de carbonatos incluyen carbonatos de alquilo tales como carbonato de dimetilo.

[0043] De acuerdo con una forma de realización preferida del método de la divulgación, los disolventes de cristalización se seleccionan a partir de acetona, metanol, 1-4 dioxano, acetato de etilo, y mezclas de orto-, meta-, paraxileno, isopropanol, n-propanol, carbonato de dimetilo, tetrahidrofurano, cloroformo y metiletilcetona, agua y mezclas de alcohol/H_2O.

[0044] Por lo tanto, las formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo se pueden conseguir por recristalización de los enantiómeros en ciertos disolventes, en los que la naturaleza y, opcionalmente, las condiciones de cristalización determinan principalmente el tipo de forma cristalina obtenida.

[0045] El disolvente de recristalización, a través de su interacción con los grupos funcionales y sustituyentes electrones o donadores de electrones, puede en realidad promover ciertos arreglos moleculares que crearan una forma de cristalización específica en condiciones dadas de cristalización.

[0046] En general, el disolvente de recristalización usado en la etapa i) se calienta, en particular, a reflujo hasta la disolución completa del enantiómero óptico de modafinilo en el disolvente. Si la concentración óptica del enantiómero de modafinilo en el paso i) no es un factor crítico en la cristalización, se prefiere sin embargo operar en presencia de una concentración de enantiómero óptico del modafinilo cerca de la concentración de saturación en el disolvente de recristalización considerado.

[0047] De acuerdo con una realización de la divulgación, el enantiómero óptico de modafinilo se disolvió por calentamiento a reflujo del disolvente y una cantidad adicional de dicho enantiómero óptico se añadió a continuación en porciones con el fin de alcanzar la saturación. Se puede añadir un disolvente adicional para asegurar la disolución completa.

[0048] De acuerdo con otra realización de la divulgación, el enantiómero óptico de modafinilo se suspende en el disolvente calentado a reflujo, y entonces se añade una cantidad adicional de disolvente en porciones a fin de obtener una solución homogénea y llegar a la saturación.

[0049] La cristalización del enantiómero óptico de modafinilo en la etapa ii) se puede acelerar mediante las técnicas conocidas por los expertos, a saber, el enfriamiento de la solución, la evaporación de una parte del disolvente, la adición de un anti-disolvente o la siembra de la solución con cristales de modafinilo ópticamente activo de la misma forma cristalina que la esperada. Por lo general, la mezcla se agita durante todo el proceso de cristalización, con el fin de obtener una suspensión homogénea y una renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada uno de los cristalitos.

[0050] El proceso de cristalización del método de la divulgación se puede realizar en términos de termodinámica o cinética.

[0051] Para los fines de esta descripción, se entiende por "cristalización en condiciones termodinámicas" la cristalización llevada a cabo en condiciones en las que se mantiene el equilibrio entre la solución homogénea, por un lado, y la solución saturada en presencia de cristales en una de l- o d-modafinilo, por otro lado.

[0052] Por ejemplo, una cristalización termodinámica puede realizarse enfriando lentamente la solución obtenida en la etapa i), habitualmente por enfriamiento de la solución a temperatura ambiente o mediante la aplicación de una velocidad o un enfriamiento inferior o igual a 0,75 °C / min, preferiblemente a 0,6 °C y más preferiblemente al 0,5 ° C / min.

[0053] Se entiende por "cristalización llevada a cabo bajo condiciones cinéticas", tal como se define en este documento, la cristalización en la que el equilibrio entre la solución homogénea, por un lado, y la solución saturada en presencia de cristales de d o l-modafinilo, por otra parte, se traslada rápidamente hacia este último región de dos fases, es decir, a la formación de cristales.

[0054] Ilustrativamente, una cristalización conocida como cinética se puede realizar, de manera particular, por enfriamiento rápido, por ejemplo mediante la aplicación de un enfriamiento de 300 °C/min, o por precipitación mediante la adición de un antidisolvente a la solución obtenida en la etapa i).

[0055] A modo de ilustración y no de limitación, estos dos tipos de cristalización termodinámica o cinética se realizan en esta descripción por enfriamiento lento o rápido.

[0056] Por supuesto, cualquier otra técnica de cristalización tal como la evaporación del disolvente o la precipitación, que permiten situarse en condiciones de cinética y/o termodinámica, entran también en el marco del proceso de la divulgación.

[0057] Por lo tanto, en una realización particular de la divulgación, la etapa de cristalización ii) puede llevarse a cabo por precipitación, en presencia de cristales de siembra de la forma cristalina deseada.

[0058] Los inventores también han demostrado que algunos disolventes pueden conducir a formas cristalinas, específicamente a formas polimórficas, distintas dependiendo de si la cristalización se lleva a cabo bajo condiciones de cinética o termodinámica.

[0059] De acuerdo con una forma de realización preferida de la divulgación, la cristalización incluye el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i).

[0060] En su caso, en una primera forma de realización, el enfriamiento es rápido y se corresponde por lo general a un remojo de la solución obtenida en la etapa i) en un baño de temperatura inferior o igual a 0 °C, tal como un baño de agua helada durante un tiempo suficiente para permitir la cristalización completa de la solución, o, alternativamente, a un enfriamiento con una rampa de enfriamiento comprendida por ejemplo entre -1 °C y -5 °C /min.

[0061] De acuerdo con una segunda realización de la descripción, el enfriamiento es lento. En este contexto, por lo general, se deja enfriar la solución desde la temperatura de reflujo del disolvente a la temperatura ambiente o bien se enfria la solución con una rampa de enfriamiento comprendida preferentemente entre -0,1 ºC/min y -0,8 °C/ min, y más preferiblemente cerca de - 0,5 ºC /min, hasta generalmente una temperatura de 15 ° a 20 °C.

[0062] Entre las combinaciones de disolventes/antidisolventes preferidos según la invención se incluyen combinaciones tales como agua/acetona, acetonitrilo/agua, etanol/agua, metanol/agua y ácido acético/agua.

[0063] Por último, las formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo pueden aislarse según los métodos convencionales tales como filtración y centrifugación.

[0064] A modo de ilustración y no de limitación, el método de preparación de la divulgación se aplicará específicamente con el enantiómero levógiro de modafinilo.

[0065] De acuerdo con una realización particular de la divulgación, la forma cristalina obtenida por este método es una forma polimórfica.

[0066] Cabe señalar aquí que, en general, cada uno de los enantiómeros (l) y (d) de un compuesto químico dado, conducen, cuando se recristalizan en las mismas condiciones experimentales, a formas cristalinas, especialmente polimórficas, ante espectros de difracción de rayos X realizados sobre el mismo polvo.

[0067] En este sentido, se hace referencia, en particular, a la obra de J. Bernstein “Polymorphism in molecular crystals” en 2002, University Press, Oxford, Reino Unido, y a la publicación de G. Coquerel, Enantiomer, 2000, 5 (5): 481-498, Gordon y Breach Science Publishers.

[0068] Por este motivo, la forma dextrógira con los espectros de difracción de rayos X de las formas cristalinas son idénticos a los de la forma levógira que figura a continuación, y son parte de la invención de manera recíproca.

[0069] En lo siguiente, la forma polimórfica designada como forma I cubre de ese modo la forma CRL40982 forma I obtenida a partir del enantiómero levógiro y la forma CRL40983 forma I obtenida a partir del enantiómero dextrógiro.

Forma I

[0070] En este contexto, el método que utiliza un disolvente seleccionado entre acetona, etanol, 1-4 dioxano, acetato de etilo y mezclas de orto-, meta-, paraxileno, y una etapa de cristalización por enfriamiento lento conduce a la obtención de forma I o CRL40982 forma I.

[0071] El método que utiliza un disolvente seleccionado entre metanol, agua o las mezclas de alcohol/agua, especialmente metanol/agua y etanol/agua, así como una etapa de cristalización por enfriamiento rápido conduce a la obtención de la forma I o CRL 40982 forma I.

[0072] También de acuerdo con otra forma de realización preferida de la divulgación, el método que utiliza metanol y una etapa de cristalización por precipitación mediante la adición de agua fría como anti-disolvente del metanol conduce a la forma I.

Forma II

[0073] Aquí se describe el procedimiento utilizando un disolvente en la etapa i) seleccionada a partir de isopropanol, acetato de etilo, n-propanol, o etanol desnaturalizado con tolueno, y una etapa de cristalización por enfriamiento rápido condujo a un polimorfo de forma II o designado CRL 40982 forma II.

[0074] Según una variante del proceso, la forma II puede también lograrse mediante un enfriamiento lento en isopropanol.

[0075] Por lo tanto, se puede notar que la obtención de la Forma II en isopropanol es independiente de las condiciones de cristalización (termodinámicas o cinética).

Forma III

[0076] De acuerdo con otra variante del método aquí descrito, el disolvente usado en la etapa i) es acetona, y la etapa de cristalización ii) comprende un enfriamiento rápido, este aparentemente conduce a la producción de una forma polimórfica designada forma III o CRL 40982 forma III.

Forma IV

[0077] En una variante del método aquí descrito, el disolvente usado en la etapa i) se selecciona de tetrahidrofurano, cloroformo y metiletilcetona, y la etapa de cristalización ii) comprende el enfriamiento lento de la solución, con lo cual se obtiene una forma designada polimórfica forma IV o CRL 40982

Forma IV

[0078] El proceso de recristalización de los enantiómeros ópticos de modafinilo puede, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, conducir a la producción de solvatos.

Forma V

[0079] En una variante del método aquí descrito, el disolvente usado en la etapa i) se selecciona de 2-pentanona, y tetrahidrofurano, y la etapa de cristalización ii) comprende el enfriamiento lento de la solución en 2-pentanona y rápido en THF, con lo cual se obtiene una forma polimórfica designado como V.

Solvato de dimetilocarbonato

[0080] Cuando el disolvente usado en la etapa i) es el dimetilocarbonato y que la cristalización es se obtienen un enfriamiento lento solvato de (-) - carbonato de dimetilo modafinilo.

Solvato de ácido acético

[0081] Cuando el disolvente usado en la etapa i) es el ácido acético y la cristalización es un enfriamiento lento o rápido, se obtiene un solvato de ácido acético.

• FORMAS POLIMÓRFICAS DE (-) - MODAFINILO

[0082] También se describe aquí la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 Forma II, caracterizado porque se produce un espectro de difracción de rayos X que comprende picos de intensidad a distancias reticulares: 11,33; 8,54; 7,57; 7,44; 4,56; 3,78; 3,71 A, las líneas de corriente correspondientes a distancias reticulares de: 8,54; 7,57; 7,44; 4,56; 3,78; 3,71 Å siendo particularmente característico.

[0083] Más específicamente, de acuerdo con el espectro de difracción de rayos X en el que d representa la distancia de celosía y la intensidad I/lo relativa:

CRL 40982 FORMA II		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/Io (%)
11,6	11,33	54
15,4	8,54	58
17,4	7,57	41
17,7	7,44	34
23,3	5,67	19
24,8	5,33	26
27,4	4,83	19
28,9	4,59	36
29,1	4,56	97
29,8	4,45	23
32,8	4,05	29
34,3	3,88	23
35,3	3,78	100
35,9	3,71	40
40,1	3,34	21
47,7	2,83	20
53,7	2,53	32
Difractómetro Miniflex Rigaku (Elexience)		

[0084] Aquí se describe la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 forma III, que se caracteriza por el patrón de difracción X que incluye picos de intensidad en los espaciados d siguiente manera: 13,40; 12,28; 8,54; 7,32; 6,17; 5,01; 4,10; 3,97; 3,42; 3,20 A, y separaciones: 12,28; 8,54; 5,01; 4,10; 3,97; 3,42; 3,20 A correspondiente a la mayor cantidad de rayos de intensidad característicos.

[0085] Se describe aquí la forma III de (-) - modafinilo que produce el siguiente patrón de difracción de rayos X en la que d representa el espaciado interplanar e I / Io la intensidad relativa

CRL 40982 FORMA III		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/Io (%)
9,8	13,40	40
10,7	12,28	39
15,4	8,54	100
18,0	7,32	33
21,4	6,17	23
25,9	5,11	26
26,4	5,01	87
29,6	4,48	26
29,9	4,44	20
31,1	4,27	34
31,7	4,19	20
32,4	4,10	77
33,1	4,02	23
33,5	3,97	64
36,5	3,66	38
39,1	3,42	40
41,9	3,20	32
46,4	2,91	23
52,7	2,58	25
Difractómetro: Miniflex Rigaku (Elexience)		

[0086] Aquí se describe la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 forma IV, caracterizado porque se produce un espectro de difracción de rayos X que comprende líneas de intensidad las separaciones: 12,38; 8,58; 7,34; 6,16; 5,00; 4,48; 4,09; 3,66 Å, las líneas más característicos correspondientes a las separaciones de 12,38; 8,58; 7,34; 5,00; 4,09 Å.

[0087] Más específicamente, la forma IV de (-) - modafinilo se caracteriza porque se produce el siguiente patrón de difracción de rayos X, en el que d representa la distancia reticular y I / Io la intensidad relativa de las líneas que comprenden de las separaciones de intensidad:

CRL 40982 FORMA IV		
2 Theta (gradoss)	d (Å)	I/Io (%)
6,37	13,88	26
7,14	12,38	69
8,60	10,27	23
10,30	8,58	100
12,04	7,34	49
14,37	6,16	24
15,65	5,66	11
17,30	5,12	29
17,72	5,00	60
19,12	4,64	15
19,81	4,48	25
20,82	4,26	10
21,24	4,18	12
21,70	4,09	51
23,28	3,82	9
24,30	3,66	30
25,18	3,53	9
26,02	3,42	21
27,13	3,28	9
27,90	3,20	15
Difractómetro: Siemens AG.		

[0088] Se describe aquí la forma polimórfica del enantiómero dextrógiro de modafinilo designado CRL 40983 forma V, caracterizada porque produce una difracción de rayos X que comprende picos de intensidad en espaciamientos interplanares: 9,63; 5,23; 5,03; 4,74; 4,66; 4,22; 4.10; 3,77 (Å).

CRL 40983 FORMA V		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/Io (%)
6,65	13,27	22
7,24	12,21	5
9,17	9,63	51
10,38	8,51	19
12,28	7,20	15
14,33	6,17	14
15,81	5,60	4
16,95	5,23	68
17,64	5,03	100
18,69	4,74	51
19,03	4,66	58
20,06	4,42	3
21,06	4,22	91
21,67	4,10	64
22,39	3,97	17
23,61	3,77	55
24,64	3,61	8
25,40	3,50	13
26,21	3,40	20
26,95	3,31	18
Difractómetro: Bruker GADDS		

[0089] se describe aquí el solvato dimetil-carbonato de (-) - modafinilo, que se caracteriza por el siguiente espectro de difracción de en el que d representa la distancia reticular y I / Io la intensidad relativa:

SOLVATO DE DIMETiLCARBONATO		
2 Theta (gradós)	d (Å)	I/Io (%)
7,17	12,31	38
9,12	9,69	29
9,72	9,09	16
10,35	8,54	35
12,17	7,27	100
14,25	6,21	16
16,26	5,45	10
17,36	5,10	13
17,72	5,00	21
18,35	4,83	9
19,16	4,63	9
19,88	4,46	14
21,04	4,22	12
21,49	4,13	25
21,73	4,09	24
23,49	3,78	22
24,55	3,62	35
25,24	3,53	8
26,05	3,42	9
26,88	3,32	7
27,48	3,24	13
27,81	3,21	10
28,79	3,10	8
Difractómetro: Siemens AG.		

[0090] Se describe aquí el solvato de ácido acético que los enantiómeros levógiro y dextrógiro de modafinilo puede obtener por el proceso de recristalización de la invención, caracterizado porque se produce un espectro de difracción de rayos X que comprende picos de intensidad en distancias reticulares: 9,45; 7,15; 5,13; 4,15; 3,67 (Å).

SOLVATO DE ÁCIDO ACÉTICO		
2-Theta (gradós)	d (Å)	I/Io %
6,64	13,30	8,5
7,15	12,35	15
9,36	9,45	100
10,43	8,48	6,5
12,38	7,15	25
14,38	6,16	15
16,37	5,41	8
17,29	5,13	28
17,82	4,97	21
18,24	4,86	16
18,96	4,68	7
19,24	4,61	6
20,09	4,42	20
21,40	4,15	75
22,55	3,94	21
23,42	3,80	7
24,25	3,67	40
24,92	3,57	12

(Continua)

SOLVATO DE ÁCIDO ACÉTICO		
2-Theta (gradós)	d (Å)	I/Io %
25,21	3,53	9,5
26,15	3,40	11
26,78	3,33	8
26,99	3,30	6
28,43	3,14	13
28,79	3,10	14
29,63	3,01	7
30,03	2,97	4
32,33	2,77	9
33,13	2,70	7
34,29	2,61	3
34,86	2,57	7
35,90	2,50	7
Difractómetro: Bruker GADDS		

[0091] De acuerdo con otro aspecto, la descripción también se refiere a un método de conversión de una primera forma cristalina de un enantiómeros de modafinilo en una segunda forma cristalina distinta de la primera, comprendiendo dicho método las etapas de:

i) suspender la forma cristalina de que enantiómero de modafinilo en un disolvente;
ii) recuperar la forma cristalina obtenida.

[0092] Como solventes que pueden ser adecuados para este proceso, pueden mencionarse acetonitrilo.

[0093] En general, la forma cristalina inicial se lleva a cabo en suspensión a una temperatura por debajo de la temperatura de homogeneización, durante un tiempo suficiente para permitir la conversión completa de la forma inicial. Este tiempo puede variar de acuerdo con la naturaleza del disolvente, la forma cristalina inicial de la temperatura del medio. Convencionalmente, la forma de cristal se mantiene en suspensión durante al menos 24 horas a Temperatura ambiente, bajo presión atmosférica, por lo general durante aproximadamente 72 horas.

[0094] De forma ilustrativa, este método se implementa con el (-) - modafinilo.

[0095] En este contexto, de acuerdo con una realización particular de la descripción, el método utiliza la forma I en acetonitrilo en la etapa i), mediante el cual un solvato de acetonitrilo se obtiene (-) - modafinilo.

[0096] De forma ilustrativa, la forma I se mantiene en suspensión durante varios días, preferiblemente durante 3 días a temperatura ambiente, a presión atmosférica.

[0097] Se describe aquí el solvato de acetonitrilo de (-) - modafnil obtenible según el método de recristalización de la invención. Se caracteriza por el siguiente espectro de difracción en el que d representa el espaciado interplanar e Io la intensidad I / rotatorio:

SOLVATO DE ACETONITRILO		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/Io (%)
5,46	16,17	46
6,25	14,14	95
7,17	12,32	51
8,28	10,66	81
9,02	9,79	68
9,51	9,29	53
10,34	8,54	53
10,84	8,15	63
11,33	7,80	79
12,47	7,09	53
14,02	6,31	45
15,20	5,83	35
15,76	5,62	34
16,37	5,41	40
17,37	5,10	51
18,10	4,90	46
19,05	4,66	44
19,36	4,58	37
19,89	4,46	39
20,48	4,33	59
21,14	4,20	55
22,10	4,02	100
22,65	3,92	60
23,17	3,835	42
23,89	3,72	33
24,72	3,60	38
24,93	3,57	37
25,81	3,45	37
26,73	3,33	55
27,52	3,24	30
27,97	3,19	30
28,89	3,09	31
29,44	3,03	27
Difractómetro: Siemens AG.		

• COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE INCLUYEN LAS FORMAS POLIMÓRFICAS II, III, IV Y V DE (-) - MODAFINILO, DE (+) - MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

[0098] Se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden las formas polimórficas CRL 40982 de la forma II, el CRL 40982 forma III, el CRL 40982 forma IV o CRL 40982 forma V de (-) - modafinilo, el CRL 40983 de la forma II, el CRL 40983 forma III, CRL 40,983 forma IV y CRL 40983 forma V, respectivamente, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0099] Estas composiciones se pueden administrar por vía oral, mucosal (por ejemplo, ocular, intranasal, pulmonar, gástrica, intestinal, rectal, vaginal, o a través del tracto urinario) o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, o intraperitoneal)..

[0100] En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía oral en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas o gránulos con liberación inmediata o de liberación controlada, en forma de polvo, cápsulas, suspensión en un líquido o un gel, una emulsión, o de un liofilizado, más preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas, suspendidas en un líquido o en un gel. El vehículo de suministro puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son propensos a asegurar la estabilidad de formas polimórficas (por ejemplo, una suspensión de un polimorfo en aceite).

[0101] Las composiciones farmacéuticas de la invención inlcuyen la forma polimórfica de (-)-modafinilo y (+)-modafinilo I, opcionalmente en mezcla con las formas polimórficas de (-)-modafinilo y (+)-modafinilo II, III, IV o V, respectivamente, y/o con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0102] Una composición sólida para administración oral se prepara añadiendo al principio activo uno o varios excipientes, en particular, un material de carga, y, cuando proceda, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un surfactante y un emulsionante, un solubilizante, un colorante, un sustituto del azúcar o un corrector de sabor, y dando forma a la mezcla, por ejemplo, como un comprimido o cápsula.

[0103] Los ejemplos de cargas incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de maíz, patata.

[0104] Los ejemplos de aglutinantes incluyen gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa pirrolidona, sodio y/o de polivinilopirrolidona (PVP), povidona, copovidona, dextrano, dextrina, ciclodextrina y sus derivados tales como hidroxipropil-p-ciclodextrina.

[0105] Ejemplos de edulcorantes artificiales incluyen aspartamo, sacarina y ciclamato de sodio.

[0106] Ejemplos de agentes de corrección de sabor incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierba, polvo aromático, menta en forma el aceite, borneol y canela en polvo.

[0107] Los ejemplos de tensioactivos y emulsionantes incluyen, en particular, polisorbato 20, 60, 80, el éster de sacarosa (7-11-15), poloxámero 188, 407, el PEF 300, 400, y estearato de sorbitán.

[0108] Ejemplos de agentes solubilizantes incluyen migliol 810, 812, glicéridos y sus derivados y glicol de propileno.

[0109] Ejemplos de agentes de desintegración incluyen, por ejemplo, pirrolidona de polivinilo, carmelosa de sodio o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

[0110] Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, fumarato de magnesio estearilado, ácido behénico y sus derivados.

[0111] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener también otra forma cristalina de (-)-modafinilo o (+)-modafinilo, respectivamente, en particular, de la forma I y otro principio activo o inactivos en mezcla con uno o más polimorfos de modafinil, tales como la forma III, la forma II, la forma IV y la forma V

[0112] Para los fines de la presente invención, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes de absorción retardada. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica.

[0113] Se describe aquí el uso de formas CRL 40982 de la forma II, la forma III CRL 40982, 40982 CRL CRL 40982 forma IV o V de (-) - modafinilo forma II CRL 40983, la forma III CRL 40983, 40983 CRL forma IV o CRL 40983 forma V de (+) - modafinilo, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la prevención y / o tratamiento de un estado seleccionado del hipersomnia, incluyendo la hipersomnia idiopática y la hipersomnia en pacientes con cáncer tratados con analgésicos narcóticos para el alivio del dolor; apnea del sueño, somnolencia excesiva asociada con una enfermedad, apnea obstructiva del sueño, narcolepsia; el sueño, somnolencia excesiva, somnolencia excesiva asociada a narcolepsia; trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Parkinson; protección del tejido cerebral vis-à-vis la isquemia, los trastornos de la vigilancia, incluyendo los trastornos de la vigilancia relacionada con la enfermedad de Steinert, trastornos de la atención, por ejemplo los vinculados a la hiperactividad (ADHD); el estado de fatiga, particularmente en relación con la esclerosis múltiple y otras enfermedades degenerativas; la depresión, la depresión relacionada con el bajo la luz del sol, la esquizofrenia, el trabajo por turnos, jet lag; trastornos de la alimentación, en el que el modafinilo actúa como un estimulador del apetito, la estimulación de la función cognitiva a dosis bajas.

• MÉTODO DE PREPARACIÓN DE MODAFINILO ÓPTICAMENTE ACTIVO

[0114] Según otro aspecto, la descripción proporciona un método para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±) modafinic, método que comprende las etapas de:

i) lograr una resolución de los dos enantiómeros ópticos del ácido (±) modafínico y recuperar al menos uno de los enantiómeros;
ii) poner en contacto uno de los dos enantiómeros obtenidos con un haloformiato de alquilo inferior y un alcohol en presencia de una base;
iii) recuperar el producto resultante;
iv) convertir el éster obtenido en etapa iii) en amida;

v) recuperar el producto obtenido en la etapa iv).

[0115] Preferiblemente, el haloformiato de alquilo inferior es un cloroformiato de alquilo inferior y, más preferiblemente, es cloroformiato de metilo.

[0116] Ventajosamente, los haloformiatos de alquilo inferior, incluyendo cloroformiato de metilo, aplicados en este proceso para lograr la esterificación del ácido modafínico, son menos tóxicos que sulfato de dimetilo se describe en la técnica el método antiguos de EE.UU. 4.927.855 rendimientos equivalentes o mejoradas. El proceso es más fácil de implementar y más adecuado para aplicación industrial.

[0117] Preferiblemente, se trabaja en presencia de una cantidad equimolar de haloformiato de alquilo inferior y base en la etapa ii) con respecto al ácido modafínico ópticamente activo.

[0118] Se prefiere particularmente implementar bases orgánicas, más preferiblemente bases de nitrógeno.

[0119] Como una base particularmente preferidos incluyen, en particular, trietilamina, diisopropilamina, dietilmetilamina, diisopropiletilamina, el 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU).

[0120] Preferiblemente, el disolvente usado en la etapa ii) es un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol, metanol siendo particularmente preferido.

[0121] De acuerdo con una realización particular, el éster obtenido al final de la etapa ii) se cristaliza por adición de agua con hielo.

[0122] La conversión de éster de amida en la etapa iv) es preferiblemente amonolisis, es decir, por tratamiento con amoniaco.

[0123] En este contexto, se prefiere en general para operar con un exceso de amoniaco.

[0124] De acuerdo con una realización preferida de la descripción, el amoníaco utilizado está en forma gaseosa.

[0125] La reacción de amonolisis es, de acuerdo con una realización preferida, se realiza en un disolvente polar, preferiblemente prótico tal como alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo metanol o etanol, metanol, siendo particularmente preferido.

[0126] La recuperación del éster de (+) o (-) modafinic en la etapa iii) y respectivamente (+) o (-) modafinilo en la etapa iv) se llevan de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

[0127] Según otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo que comprende las etapas de:

a. lograr una resolución de los dos enantiómeros ópticos del ácido (6) modafinic o de sales de los mismos de acuerdo con un método de cristalización preferencial;
b. la conversión de dicha amida aislada enantiómera;
c. recuperar el enantiómero de modafinilo obtenido.

[0128] En una realización preferida, la etapa b) se realiza en dos etapas:

b1) convertir dicho enantiómero éster de alquilo inferior;
b2) convertir el producto obtenido a la etapa b1 en amida).

[0129] De acuerdo con una realización particularmente preferida, la etapa b1) se lleva a cabo en presencia de haloformiato de alquilo inferior, un alcohol y una base, de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente.

[0130] De acuerdo con una realización particularmente ventajosa, cuando b1) se lleva a cabo en presencia de cloroformiato de metilo, una base y un alcohol, y c1) se compone de una amonolisis como se describe anteriormente, este proceso, en el que el ácido (±) modafínico se resuelve por cristalización preferencial, resultando en un rendimiento global generalmente del orden de 25%. Por lo tanto, el rendimiento de la producción por este método del enantiómero (-) - modafínico particular es significativamente mayor que el obtenido en la patente US 4.927.855.

[0131] La técnica de cristalización preferencial es una técnica ampliamente utilizada en laboratorios y en la industria.

[0132] Este método se basa en la cristalización alternante de dos compuestos quirales que se hace referencia como R y S, dándose cuenta de un conglomerado en un disolvente A y para un intervalo dado de DT temperatura. Esto significa que, en este intervalo de temperaturas, la mezcla en equilibrio termodinámico de los dos antípodas con la

solución consiste de dos tipos de cristales que contienen cada uno sólo moléculas que tienen la misma configuración o no puede incorporar moléculas de disolvente (solvatos). La existencia de estos conglomerados sin miscibilidad en estado sólido, se supone implícitamente en lo que sigue, al menos en el rango de temperatura DT y el disolvente A.

[0133] Dos clases de factores que influyen en la cristalización de los antípodas ópticos, en primer lugar, los parámetros relacionados al equilibrio ternario heterogéneo y, en segundo lugar, los factores que afectan a la cinética de cristalización.

[0134] Los parámetros relacionados con el equilibrio ternario heterogéneo incluyen:

- Las posiciones de cristalización telas de especies sólidos que se depositan a cada temperatura y, más en particular, los valores de solubilidad de las fases estables y metaestables, de la mezcla racémica s (+) y las antípodas S (+) = s (-) , dependiendo de la temperatura y la relación de las solubilidades α = s (+) / s (+);
- La extensión de las zonas estables y metaestables de soluciones sólidas, racemato, solvato racémica, solvatos y polimorfos cristales sólidos activos.

[0135] Los factores que actúan sobre la cinética de cristalización incluyen:

- Factores internos cristales en conexión con los enlaces entre las moléculas, las cuales no son modificados por el experimentador;
- Factores externos que son modificables por el experimentador; es la naturaleza del disolvente, la naturaleza y concentración de impurezas, la sobresaturación adquirida como una función del tiempo, rango de temperatura DT, la velocidad y el método de agitación, la masa y el tamaño de partícula de los gérmenes, el efecto de pared, etc.

[0136] Estas dos clases de factores afectan directamente el rendimiento, la pureza de las fases obtenidas y el progreso de las operaciones de separación. La viabilidad de filtración será por lo tanto depende de la distribución del tamaño de partícula y el hábito de los cristales, la viscosidad de la suspensión, la presión de vapor del disolvente, la sobresaturación adquirida por cada una de las antípodas y a la posible presencia de un racemato verdadero carácter metaestable. Estas opciones también intervenir en la cinética de la racemización de antípodas o la degradación de la molécula.

[0137] Para cada conjunto formado por pares de antípodas (R y S) y el disolvente (A), los factores que afectan la cinética es un ejemplo de ello.

[0138] Hay dos tipos principales de métodos de cristalización preferencial:

- Los métodos convencionales designados "Seeded Isothermal Preferential Crystallization" y sus variantes politérmicos, por una parte;
- El proceso designado AS3PC para "Auto-Seeded Polythermic Programmed Preferential Crystallization ", por otra parte.

[0139] En el método de cristalización preferencial AS3PC llamado auto sembrado, el sistema se encuentra en tales condiciones que ella misma genera sus semillas para la realización del enantiómero deseado, mientras que en el método SIPC estos gérmenes son introducidos por la siembra. Ambos tipos de procesos se describen en más detalle a continuación.

[0140] Para más información sobre los métodos de resolución por cristalización preferencial como métodos AS3PC, se puede hacer referencia en particular a los documentos G. Coquerel, M.-N. Petit y R. Bouaziz, la patente EP 0720595 B1, 1996; E. Ndzie, P. Cardinael, A.-R. Schoofs y G. Coquerel, Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8 (17), 2913-2920; Courvoisier L., E. Ndzie, M.-N. Pequeño, Hedtmann U., U. Sprengard y G. Coquerel, Chemistry Letters, 2001, 4, 364-365.

[0141] De acuerdo con una realización particular, el proceso de resolución de los enantiómeros ópticos del ácido (±) modafínico o sales de los mismos es un proceso de SIPC sembrado o S3PC, método que comprende las etapas de:

a) homogeneizar a una temperatura T_D un conjunto que consta de la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, el primer enantiómero de ácido modafinico y el disolvente, el punto E figurativo definido por la concentración de las variables y T_D de la temperatura, está en la región de una sola fase de la solución diluida;
b) enfriar rápidamente la solución preparada en la etapa a) inicialmente en el T_D temperatura hasta que la temperatura T_F;
c) sembrar la solución obtenida en la etapa b) durante (i. e. entre T_L y T_F) o al final de enfriamiento (i.e. T_F) con semillas muy puras del primer enantiómero;
d) recoger los cristales del primer enantiómero;

e) añadir a las aguas madres resultantes de la cosecha se realiza en la etapa d) de la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, y homogeneizar el nuevo conjunto por calentamiento a una temperatura T_D, de modo que el punto figurativa E 'es simétrica de E con respecto a la mezcla racémica del plan de sistema de disolventes, antípoda (-), antípoda (+), dicho punto E 'que se encuentran dentro del campo de fase única de la solución diluida;
f) enfriar rápidamente la solución obtenida en la etapa e) inicialmente en el T_D temperatura hasta que la temperatura T_F;
g) sembrar la solución obtenida en la etapa f) en las semillas muy puras del segundo enantiómero;
h) recoger los cristales del segundo enantiómero;
i) añadir a las aguas madres resultantes de la cosecha cristal realizada en la etapa h) la mezcla racémica en forma de cristales conglomerados y homogeneizar el nuevo conjunto por calentamiento a una temperatura T_D para obtener una composición idéntica a la de la totalidad del punto inicial figurativo E;
j) repetir las etapas a), b), c), d), e), f), h) o j) para sucesivamente obtener el primero y luego el segundo de los dos enantiómeros.

[0142] se refiere a menudo a estos dos métodos que designan respectivamente "SIPC" y "S3PC", que es una variante de la SIPC como se describe en detalle en la siguiente descripción.

[0143] En lo que sigue, el significado de la presente invención se designan

- Por la temperatura T_F del final de cristalización y filtración, situado en las tres fases de dominio;
- T_L por la temperatura de homogeneización de la mezcla racémica;
- T_D temperatura a la que la mezcla de partida es una solución homogénea de partida;
- Por antípoda, un enantiómero.

[0144] A modo de preferencia, el proceso de división de los dos enantiómeros ópticos del ácido (+) modafínico o sales de los mismos por cristalización preferencial es un AS3PC espontáneos, método que comprende las etapas de:

a) proporcionar un conjunto que consta de la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, el primer enantiómero de ácido modafínico y el disolvente, el punto E figurativa definida por la concentración de las variables y T_B temperatura está en el campo de bifase enantiómero en exceso, y está en equilibrio con su solución saturada;
b) la aplicación de una ley de programación de refrigeración para la mezcla de dos fases de temperatura preparada en la etapa a), la ley de programación tal que los licores madre conservan una ligera sobresaturación que favorece el crecimiento del enantiómero presente como dijo cristales, mientras que la prevención de la nucleación espontánea del segundo enantiómero presente en la solución;
c) adecuados para la duración de la etapa de crecimiento de cristales b) una velocidad ligeramente creciente agitación como una función del tiempo, de manera que es en cualquier momento suficientemente lenta para favorecer el crecimiento de la primera enantiómero evitar la generación de fuerzas de restricción excesivas causando nucleación no controlada, y suficientemente rápido para conseguir una suspensión homogénea y la renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada cristalito del primer enantiómero;
d) recoger los cristales del primer enantiómero;
e) añadir a las aguas madres resultantes de la cosecha en la etapa d) la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, y llevar el nuevo conjunto a un T_B meseta de temperatura durante el tiempo necesario para obtener el equilibrio termodinámico tal que el punto figurativa E 'es simétrica para E con respecto al plano de las mezclas racémicas de el sistema disolvente, antípoda (-), antípoda (+), el punto de dicho E' que se encuentran dentro del dominio de dos fases del segundo enantiómero exceso y en equilibrio con su solución saturada;
f) aplicar la misma ley de programación de refrigeración como en la etapa b) la mezcla de dos fases preparada en la etapa e) que contiene el segundo enantiómero, de manera que los licores madre conservan una ligera sobresaturación durante la cristalización con el fin de favorecer el crecimiento del enantiómero presente en forma de cristales, mientras que la prevención de la nucleación espontánea del primer enantiómero presente en la solución;
g) ajustar, por la duración de la etapa de crecimiento de los cristales f), una velocidad de agitación aumentando ligeramente como una función del tiempo, de manera que es en todo momento suficientemente lenta para fomentar crecimiento del segundo enantiómero evitando al mismo tiempo la generación de las fuerzas de restricción excesivas causando nucleación no controlada, y suficientemente rápido para conseguir una suspensión homogénea y la renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada cristalito del segundo enantiómero;
h) la recolección de los cristales de la segunda enantiómero;
i) añadir a las aguas madres resultantes de la cosecha cristal realizado en la etapa g) de la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado para obtener un conjunto cuya composición es idéntica a la del conjunto de E inicial;
j) repetir las etapas a), b), c), d), e), f) g), h) y i) sucesivamente para obtener el primero y luego el segundo de los dos enantiómeros.

[0145] En lo que sigue, el significado de la presente invención se designa por T_{HOMO} la temperatura de homogeneización del conjunto que consiste en la mezcla racémica, del primer enantiómero y el disolvente.

[0146] Por lo tanto, en la etapa (a) del procedimiento de la invención, la elección de disolvente o disolventes y el rango de temperatura de trabajo se definen de manera que tenga simultáneamente:

- Antípodas que dan cuenta de un conglomerado y cuyo racemato metaestable es posible dentro del rango de temperatura de trabajo;
- Licores suficientemente concentrados, pero de baja viscosidad y baja presión de vapor;
- La falta de solvolisis y racemización;
- Estabilidad de los solvatos, si estos están presentes en el equilibrio y es enantiómeros divisibles.

[0147] En los etapas (a) y (e) del proceso de la invención, la T_B temperatura supera la temperatura T_L homogeneización de la cantidad de mezcla racémica contenida en la suspensión inicial y en que, de la curva de variación de Thomo como una función de la exceso enantiomérico y para una concentración constante de la mezcla racémica X_L dicha temperatura T_B se define de tal manera que la masa de cristales finos del primer enantiómero en las etapas (a) y (i) y el segundo enantiómero en la etapa (e), en equilibrio con su solución saturada, representa un máximo de 50% y preferiblemente entre aproximadamente 25% y 40% de la cosecha se esperaba.

[0148] En las etapas (b) y (f) del procedimiento de la invención, la ley de programación de refrigeración para el T_B temperatura a T_F adaptado a la configuración experimental se define de manera que:

- Para obtener una sobresaturación baja en toda la cristalización del enantiómero presente en forma cristalina en el comienzo de cada ciclo, la baja supersaturación causando nucleación secundaria suave y el crecimiento;
- Para lograr T_F máxima sobresaturación del otro enantiómero sin nucleación primaria;
- Para llegar a la cosecha de cristales de las etapas (d) y (h) que, después de la adición de la mezcla racémica y compensación en las etapas (e) y (i) permite la ciclicidad de las operaciones.

[0149] En efecto, cada configuración experimental influye en la capacidad de sobresaturación mezclas utilizadas y la eficiencia de agitación, y por lo tanto la ley de programación de enfriamiento se adapta a las circunstancias en las que se implementa el proceso. Sin embargo, la temperatura T_B, las solubilidades de la mezcla racémica como una función de la temperatura, la curva T_{HOMO} en función del exceso enantiomérico para una concentración constante de la mezcla racémica X_L son, son completamente independientes de la configuración experimental.

[0150] La ley de programación de refrigeración, que es la función que relaciona el tiempo de la temperatura se determina por su parte T_L a T_F por enfriamiento de la solución de concentración T_L + X_L de 1°C a T_F, siendo T_F inferior a T_L - (T_{HOMO} - T_L), con el fin de obtener una solución saturada estable sin nucleación primaria, al tiempo que permite doble cobro del exceso enantiomérico inicial, y porque dicho enfriamiento ley de programación se determina por su parte de T_B T_L por extrapolación de esta misma ley determina a partir de T_L + 1°C a T_F.

[0151] El método de cristalización preferencial del ácido (6) -modafinique o sales de los mismos tiene otras características ventajosas, solos o en combinación, tales como:

- En las etapas (a) y (i) la masa de cristales finos del primer enantiómero en equilibrio con su solución saturada representa entre aproximadamente 25% y 40% de la cosecha se esperaba, 50% que representa un límite máximo;
- En la etapa e), la masa de cristales finos del segundo enantiómero en equilibrio con su solución saturada representa entre aproximadamente 25% y 40% de la cosecha se esperaba, 50% que representa un límite máximo;
- En las etapas (b) y (f), termicidad que acompaña a la presentación del primer enantiómero y el segundo enantiómero se integra en la ley de planificación de temperatura;
- En los etapas (e) y (i) se llevan a cabo en las compensaciones de disolvente;
- En las etapas (a), (e) y (i), los cristales finos de la mezcla racémica en forma de conglomerado que se añaden han sufrido tratamiento previo antes de ser introducida la aceleración de la etapa de disolución, tales como la molienda y el tamizado, el tratamiento con ondas ultrasónicas, una congelación parcial; estos tratamientos también tenía como objetivo proporcionar cristales finos adecuados para generar una superficie de crecimiento cristalino de alto;
- En las etapas (a), (e) y (i) que tiene una disolución, la velocidad de agitación es alta en relación con las etapas (c) y (g).

[0152] Además de los datos de saldos heterogéneos necesarias para aplicar la AS3PC, operaciones también están sujetas a las limitaciones cinéticas ajustables, incluyendo la ley de enfriamiento, que se establecen para cada disolvente / enantiómero, en caso de especie.

[0153] En una realización, el disolvente utilizado en a) proceso etapa SIPC, S3PC o AS3PC es etanol absoluto o desnaturalizado, opcionalmente mezclado con una base orgánica o inorgánica, o con uno o más disolvente (s), para mejorar la solubilidad de la mezcla racémica en etanol.

[0154] Alternativamente, el disolvente utilizado en la etapa a) los métodos de la SIPC S3PC o AS3PC es 2-metoxietanol o metanol, opcionalmente en mezcla con una base orgánica o inorgánica, y / o uno o más disolventes (s), para mejorar la solubilidad de la mezcla racémica en etanol.

[0155] Según una realización preferida, el disolvente usado en la etapa a) del proceso de SIPC o AS3PC es etanol, 2-metoxietanol o metanol. Filtración temperatura T_F se encuentra preferiblemente entre 0°C y 40°C para dar el ácido (+)-modafínico.

[0156] En el caso del etanol, la temperatura T_F se encuentra preferiblemente entre 0°C y 25°C, y más preferiblemente es cerca de 18°C o 17°C.

[0157] En el caso de 2-metoxietanol o metanol, la temperatura T_F se encuentra preferiblemente entre 20°C y 35°C y, en particular cerca de 30°C.

[0158] Preferiblemente, la concentración de la mezcla racémica en la etapa a) es entonces entre 2 y 50% en masa, más preferiblemente entre 2 y 30% en masa, y más preferiblemente, cerca de 5,96% en masa en el caso del etanol, 15,99% en el caso de 2-metoxietanol y 25,70% en el caso de metanol.

[0159] En este contexto, se prefiere especialmente que el exceso enantiomérico en la etapa a) es de entre 1 y 50% en masa, más preferiblemente entre 1 y 20% en masa, y más preferiblemente cerca de 11% en masa en el caso de etanol, 8% en peso en el caso de 2-metoxietanol y 10% en masa en el caso de metanol.

[0160] La temperatura T_D métodos SIPC y S3PC, temperatura a la que la mezcla de partida es una solución homogénea depende de la concentración y es entonces generalmente entre 35°y 50°C al disolvente de reflujo. El enfriamiento de la temperatura T_D a T_F es muy rápido con el fin de permanecer en la región de una sola fase y, preferiblemente, llevado a cabo en menos de 20 minutos, por ejemplo por enfriamiento rápido.

[0161] En una realización preferida de AS3PC, temperatura T_B es entonces entre el T_L temperaturas y T_{HOMO}. La T_B temperatura puede ser, en particular, entre 25°C y 50°C.

[0162] Por ejemplo, en el caso del etanol, cuando el exceso enantiomérico es cerca de 11% en masa, la temperatura T_B se encuentra preferiblemente entre 25°C y 40°C, en particular entre 30,1°C y 36,2°C y más preferentemente cerca de 33,5°C o 31,5°C.

[0163] En el caso de 2-metoxietanol, cuando un exceso enantiomérico de cerca de 8% en masa, la temperatura T_B está preferiblemente entre 35°C y 50°C, en particular entre 39,1°C y 47,9 C, y más preferiblemente cerca de 41°C.

[0164] En el caso de metanol, cuando el exceso enantiómero es cerca de 10% en masa, la temperatura T_B se encuentra preferiblemente entre 40°C y 55°C, en particular entre 45,1°C y 53,9°C y más preferiblemente cerca de 46.5°C.

[0165] Se prefiere especialmente que el T_B de enfriar a T_F en la etapa b) se logra en un tiempo suficientemente largo para que la masa media de los cristales enantiómero deseado cosechado es importante, pero lo suficientemente corto para evitar contra el enantiómero cristaliza y por lo tanto obtener una alta pureza óptica, en particular mayor que 85%. El enfriamiento es generalmente seguido por polarimetría para determinar el momento adecuado de filtración. Preferiblemente, el enfriamiento es entre 50 y 70 minutos, más preferiblemente, es de 60 minutos cuando el disolvente utilizado es el etanol.

[0166] De manera similar, la duración del cojinete a la temperatura T_F para los procesos de SIPC, y AS3PC S3PC es preferiblemente suficientemente grande para permitir la captura de una masa de cristales enantiómero deseado altos pero no demasiado alto a fin de evitar contra el enantiómero cristaliza junto con el enantiómero deseado, y por lo tanto obtener una alta pureza óptica.

[0167] En una realización preferida, la duración del nivel de temperatura T_F es entre 15 y 60 minutos, preferiblemente aproximadamente 60 minutos.

[0168] El experto en la materia adaptar la velocidad de agitación del tipo de reactor utilizado en el proceso de SIPC, S3PC o AS3PC. A título indicativo, para un reactor de 2 o de 10 litros, la mitad de la velocidad de agitación se puede mantener entre 150 y 250 rev / min.

[0169] De manera particularmente ventajosa, estos métodos de cristalización preferenciales pueden aislar los enantiómeros ópticos de modafinilo incluyendo el enantiómero levógiro con rendimientos mucho más altos que los

obtenidos mediante la resolución con un agente quiral. Los rendimientos obtenidos son generalmente del orden de 90% o incluso más, en relación con el enantiómero óptico (+) o (-), o del orden de 45% o más, en relación con mezcla racémica.

• MÉTODOS AS3PC, SIPC Y S3PC

[0170] A continuación se describen los métodos AS3PC SIPC mencionados anteriormente.

Los equilibrios heterogénea ternarios: antípodas R y S, y disolvente A

[0171] Por ejemplo, la obra de J.E. Ricci (Ed. Dover Publications Inc. Nueva York, 1966. The Phase Rule and Heterogeneous Equilibrium) se refiere al caso general de equilibrios heterogéneos en sistemas ternarios. La siguiente descripción se limitará a los aspectos particulares del sistema ternario: A (disolvente aquiral), R y S (enantiómeros no racemisables fiables en el rango de temperatura explotada), necesario para la comprensión de los diversos procesos de cristalización preferencial.

[0172] Con el fin de poner de relieve el papel especial del sistema disolvente, ternaria estarán representados de una sección de prisma isósceles triángulo rectángulo, donde la temperatura era alrededor de un eje perpendicular al plano de las concentraciones.

[0173] La identidad de las variables termodinámicas de los dos enantiómeros: T_F, ΔHf, la solubilidad en un disolvente aquiral, etc., que la representación de los dominios es simétrica con respecto al plano vertical A-TS-T, la recogida de las mezclas ópticamente inactivas, figura 1. Para facilitar una primera descripción de este sistema, se adoptaron las siguientes simplificaciones:

- Las únicas fases que cristalizan son los componentes puros en una disposición dada (ausencia de racemato, solvato y polimorfismo de los antípodas);
- Miscibilidad entre los componentes independientes es cero en el estado sólido;
- El disolvente tiene un punto de fusión mucho más bajo que el de los antípodas;
- En el área de la temperatura operado, la solubilidad de un antípoda no está influenciada por la presencia del segundo en la solución (ley de Meyerhoffer respetada), que se traduce en un valor de informe α = 2).

Representación de equilibrio ternario dependiendo de la temperatura

[0174] La figura 1 permite ver los siguientes dominios de fases:

- La región de una sola fase de la solución diluida (Φ = 1);
- La cristalización tres capas de los componentes que delimitan campos de dos fases (Φ = 2). La superficie de deposición del disolvente se limita a las proximidades de A, porque el punto de fusión de este componente es claramente menor que la de los otros componentes de acuerdo con las condiciones mencionadas anteriormente;
- Tres curvas monovariantes (Φ = 3) o valles eutécticos resultantes de puntos binarios eutécticas;
- La invariante eutéctica ternaria Tε (Φ = 4), por debajo del cual se cristalizan los tres componentes.

[0175] La figura 2 muestra de manera superpuesta dos secciones T_D isotérmica y T_F del ternario visualizado en la figura 1. A cada temperatura, la copa se compone de cuatro dominios como se detalla en la tabla siguiente.

Temperatura	Límite del dominio	Naturaleza de las fases de equilibrio	Número de fases de equilibrio
T_D	$A\text{-}S_D\text{-}I_D\text{-}S'_D$	Solución diluida	1
T_D	$R\text{-}S_D\text{-}I_D$	Solución + cristales de R	2
T_D	$S\text{-}S'_D\text{-}I_D$	Solución + cristales de S	2
T_D	$I_D\text{-}R\text{-}S$	Solución + cristales de R y S	3
T_F	$A\text{-}S_F\text{-}I_F\text{-}S'_F$	Solución diluida	1
T_F	$R\text{-}S_F\text{-}I_F$	Solución + cristales de R	2
T_F	$S\text{-}S'_F\text{-}I_F$	Solución + cristales de S	2
T_F	$I_F\text{-}R\text{-}S$	Solución + cristales de R y S	3

Sección isolíneo RYT

[0176] La figura 3 muestra el sección isolínee R-Y-T que es fundamental para la comprensión de la cristalización llevada a cabo por soluciones de enfriamiento ternarias, la termodinámica cuasi-equilibrio. Este mismo sección también es necesario controlar los procesos de perder el equilibrio, la SIPC, variantes y AS3PC. Este plan es el lugar geométrico de los puntos que satisfacen la relación:

X_A / X_S = (1-Y) / Y = constante, con X_A y X_S, correspondiendo las fracciones

con X_A y X_S se dan las fracciones de masa de disolvente y de antípodas S.

[0177] En la figura 3, se encuentran:

- Campo de fase única de solución ternaria;
- El liquidus de la antípoda R, esta curva representa la intersección del plano de R-Y de la figura 2 con la hoja de cristalización de este componente. Esta curva de equilibrio estable comienza con la fusión de la antípoda R (no mostrada) y se limita a bajas temperaturas a través del punto L, que pertenece a la valle eutéctica ternaria de mezclas racémicas. Esta curva, y la traza de la conoide de T_L (horizontal T_L segmento) delimitar el dominio de dos fases: solución de cristales de R saturada más; que se extiende en el campo de tres fases que subyace por un carácter metaestable curva de solubilidad del mismo antípoda R (en líneas discontinuas);
- El campo de tres fases: cristales de T y S, solución más saturada. Esta zona está limitada por encima por la traza horizontal del conoide de R, por la traza del plano invariante ternario eutéctico, dado por la traza Lm de uno de los conoides relacionados con antípoda S.
- La traza KL rastrea la cristalización de antípoda S capa que limita la parte superior del dominio de dos fases: una solución saturada más cristales de S. Este dominio está limitado en su parte inferior por las huellas de los dos conoides S: gm y Lm. La ubicación de esta segunda huella Lm S conoïde de la curva de solubilidad metaestable R extensión EL se discutirá más adelante sobre la posición relativa de F1 y F en función de la solubilidad del informe α;
- Invariante ternaria temperatura Tε por debajo de los cuales se encuentran los tres constituyentes cristalizados A, R y S.

Evolución a refrigeración y en termodinámica de cuasi-equilibrio de soluciones ternarias con un débil exceso enantiomérico

[0178] Se considera en lo que sigue que el punto clave del sistema (es decir, el punto representativo de la composición global de la mezcla) está situado en la vertical que pasa por el punto E de las figuras 2 y 3, su posición exacta se define por la temperatura (o dimensión). Sólo se contempla el siguiente rango de temperatura:

- T_D: temperatura a la que la mezcla de partida es una solución homogénea, y
- T_F: temperatura al final de la cristalización y la filtración, situada en el dominio de tres fases.

[0179] La composición general E corresponde a una solución racémica ligeramente enriquecida por una masa M de antípoda R y el logro de una masa total Mt (el exceso enantiomérico del R - S / R + S está generalmente entre 4% y el 9%) . Las condiciones de equilibrio se obtienen por la fase de enfriamiento muy lento y la siembra (s) sólido (s) tan pronto como toda la mezcla figurativa punto E llega a una zona donde es esta (s) fase (s) (son) presente (s) en el equilibrio.

[0180] Una temperatura T_D de partida, la solución es homogénea. Al enfriar, se observa sucesivamente:

- La cristalización del antípoda R solo, frente a T_{HOMO} T_L, simultáneamente el punto de solución se mueve sobre la curva de solubilidad antípoda R, es decir, desde el punto E hasta T_{HOMO} de comercio bajo L para dentro de la sección RY isopleta. En L, cristales de masa M R en equilibrio con viene dada por Mt (X_E - X_L / 1 - X_L) el saturada = M y corresponde al exceso enantiomérico presente en la solución inicial (Figura 3); las abscisas de los puntos L, E y R corresponden a composiciones, y 1 (Figura 3).
- A partir de T_L, la solución de punto evoluciona desde L a I_F en la curva de composición monovariante que contiene soluciones de composición racémica, que se muestran en la Figura 2, dejando así la isolínea de sección R-Y en la figura 3; Los cristales de R y S son entonces depositados simultáneamente y en la misma cantidad.

[0181] La resolución no puede lograrse bajo condiciones de equilibrio a temperaturas por debajo de T_L.

Evolución de la solución de punto durante el accionamiento convencional por resolución de acuerdo con el método SIPC

Cristalización de primera antípoda en exceso

[0182] La solución E anterior se homogeneiza en la temperatura T_D (figuras 4 y 5). Para que sea sobresaturada, se enfría rápidamente a la temperatura T_F sin que se produzca la cristalización. Esta solución, fuera del equilibrio termodinámico, a continuación, se siembra con gérmenes antípoda R muy puros de la misma quiralidad que la antípoda en exceso. La cristalización isotérmica de antípoda R se establece y el punto representativo de la solución evoluciona dentro de la E de sección RYT para T_F comerciales con los que se confunde primera, hasta F donde uno procede rápidamente a filtración. El peso de la antípoda R es recuperado 2M o incluso igual a Mt (X_E - X_F / 1 - X_F).

La cristalización del segundo antípoda, la ciclicidad de las operaciones

[0183] La operación fundamental anterior ha creado una solución enriquecida-F antípodas S. Mediante la adición de una masa 2M de mezcla racémica (igual a la de la antípoda recuperado) y el calentamiento de esta mezcla en temperatura T_D, se obtiene una solución homogénea E' simétrica con E con respecto a la (RS) -T plano vertical A-. El proceso para la obtención de una masa de 2M antípoda S será también representado por un camino simétrico del anterior respecto a este plano medio. De este modo se procede a continuación a las siguientes operaciones:

- Solución E' homogénea en la temperatura T_D se enfría primero a T_F, entonces,
- Siembra de gérmenes de antípoda S muy puros; el crecimiento de este antípoda desplaza el punto representativo de la solución en el segmento horizontal E'F' (T_F);
- Cuando el punto coincide con una solución de F', se filtra la solución y proporciona una masa 2M de antípoda S;
- Después de una adición más de un 2 M masa de la mezcla racémica y la nueva T_D calefacción, obtenido de nuevo
- una solución homogénea cuyo punto representativo es coincidente con el punto de partida E a la T_D;
- El resto del proceso es simplemente para reproducir este ciclo de operaciones.

Variantes de procedimiento SIPC

[0184] La literatura (Amiard, G., 1956 Bull Soc Chim P. 447; Collet, A., Brienne, MJ, Jacques, J., 1980 Chemical Reviews 80, 3, 215-30; Noguchi Instituto de 1968 GB 1.197.809) se basa en el modelo general anterior; los principales cambios aparecidos en la literatura se clasifican de la siguiente manera:

a) La nucleación primaria espontánea de la antípoda en exceso durante la división de la (6) treonina (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447), la nucleación primaria de la antípoda en exceso se produce espontáneamente dentro de la solución homogénea sobresaturada. Esta nucleación primaria se produce entonces el punto E en la composición del conjunto está en el dominio de fase y que la solución no se agita (Collet, A., Brienne, MJ, Jacques, J., 1980 Química Reviews 80, 3, 215-30).
b) La siembra durante el enfriamiento (S3PC) Este protocolo es el más frecuentemente encontrado en la literatura (Instituto Noguchi, 1968 GB 1197809) cuando el proceso se diferencia de SIPC. Entre los procedimientos citados, aparecen diferencias; Sin embargo, se pueden identificar las siguientes tendencias comunes:
- El enfriamiento de la solución homogénea de T_D a una temperatura inferior a T_L pero mayor que T_F;
- Siembra con semillas de la misma quiralidad como la antípoda en exceso, de la solución homogénea sobresaturada situada en el dominio trifásico;
- Enfriamiento a T_F. En algunos casos, esta última etapa es controlada por una programación precisa de temperatura (Instituto Noguchi, 1968, patente GB 1.197.809).

[0185] Se combinará estos protocolos bajo el mismo término "S3PC" para "Seeded polythermic programmed preferential crystallization" aunque la programación de la temperatura ya sea inexistente o limitada a la segunda etapa de enfriamiento.

Evolución de la solución de punto en la duplicación de unidad programada y de autosiembra por el método de la invención AS3PC

[0186] Con el fin de comparar mejor los métodos convencionales y el proceso AS3PC, el punto de inicio E se selecciona arbitrariamente en las figuras 6 y 7, idéntico al del caso anterior; Sin embargo, como se ve en los ejemplos que siguen, la AS3PC permite tomar un punto E más distanciado del plano A-(RS)-T y por lo tanto con un exceso enantiomérico mayor y por lo tanto mejorar la cosecha de cristales de cada operación.

La cristalización de la primera antípoda en exceso

[0187] Al comienzo del proceso, a diferencia de los protocolos convencionales, en general, más solución de cristal ya no se homogeneiza pero se lleva a la temperatura T_B. La solución inicial está en equilibrio con los cristales de los enantiómeros en exceso (por ejemplo R en la Figura 7). Los puntos representativos de la solución (S_E) y el conjunto (E) no se combinan en el inicio del proceso. Esta mezcla bifásica se somete a una ley programada de descenso de la temperatura sin la adición de cristales de siembra. El punto representativo de la solución describe una curva FLS,

contenida en el plano R-Y-T, que depende de la cinética de enfriamiento (figura 7). Con una cinética debidamente ajustada, se obtiene desde el principio en los cristales del crecimiento un exceso de enantiómero, la cristalización luego evoluciona hacia un régimen de crecimiento simultáneo más nucleación secundaria. Cuando el punto representativo de la solución alcanza el punto F, se procede a la filtración para recuperar una masa 2M de cristales de antípoda R.

La cristalización del segundo antípoda, la ciclicidad de las operaciones

[0188] Desde el punto F, que corresponde a la solución madre anterior, se procede al punto E ', simétrico a E respecto al plano vertical A-(RS)-T, mediante la adición de una masa 2M de mezcla racémica y calentamiento a la temperatura T_B. El exceso enantiomérico se explota para ser colocado en el dominio de dos fases que contiene la solución saturada y los cristales de la antípoda en exceso. De antemano, la mezcla racémica añadida durante la etapa de F a E' (a partir de F' a E) se molirá y se tamizará con el fin de acelerar la etapa de disolución de los dos antípodas y más particularmente de la antípoda fallida, permitiendo así la formación de un gran número de cristales de la antípoda en exceso el papel de las semillas introducido por métodos convencionales.

[0189] La solución saturada 'E, simétrica de S_E con respecto al plano A-(RS)-T, está sujeto a la misma ley de enfriamiento. Los cristales presentes desde el inicio un incremento en el enfriamiento y luego participa en un doble mecanismo de crecimiento + nucleación secundaria. Como en el caso de la primera cristalización, ninguna siembra por tanto es necesaria.

[0190] Mientras tanto, el punto representativo de la solución se mueve una curva $S_{E'}$F'contenida en el plano de la sección isolínea S-Y'-T simétrica con respecto al plano bisector A-(RS)-T.

[0191] Cuando la solución adquiere el punto F' representativo, se procede a la filtración para recoger una masa 2M de mezcla racémica triturada y tamizada, seguida de un aumento de la temperatura a T_B restaura la mezcla bifásica en equilibrio de salida.

[0192] La continuación del proceso vuelve a repetir el ciclo de operaciones de inyección alternada de los cristales antípodas R y S.

Condiciones para la ejecución del proceso de AS3PC de aplicación

[0193]

a) una mezcla equimolar de los antípodas ópticos se lleva a cabo, en el disolvente utilizado y a la temperatura de intervalo T_B - T_F, un conglomerado (antípodas puros o solvatos); Sin embargo, la existencia de un racemato metaestable no es una desventaja.
b) Las moléculas que deben resolverse son estables en este disolvente y en el rango de temperatura utilizado entre la tuberculosis y T_F.
c) La determinación de las temperaturas de equilibrio T_L y T_{HOMO} ternario necesario. La temperatura T_L es la temperatura de disolución de la mezcla racémica en la ausencia de cualquier exceso enantiomérico en la solución. Estando la temperatura T_L determinada, la temperatura T_{HOMO} corresponde a la homogeneización de la temperatura de la solución. Depende del exceso enantiomérico de salida y la proporción α de las solubilidades de la mezcla racémica y la antípoda de T_L. El conocimiento de las soluciones de capacidad de sobresaturación entre T_L y T_F también es necesario, de acuerdo con la cinética de la refrigeración, el método de agitación, la naturaleza del recipiente y el tamaño de los cristales de la antípoda en exceso. En primera aproximación, el tiempo de aparición de cristales de nucleación primaria en la solución homogénea L racémica, enfría desde una temperatura ligeramente por encima de T_L con la misma cinética, da una indicación de la capacidad de sobresaturación tolerada por el conglomerado en estas condiciones experimentales. Este procedimiento se ha tenido en cuenta en los ejemplos.
d) El conocimiento de la cinética de disolución de una masa conocida de la mezcla racémica (tamaño de datos) dispersos en la solución a la temperatura T_B. Algunas pruebas son suficientes para determinar la duración.

[0194] En lo siguiente, los ejemplos y figuras son ilustrativos de la presente invención.

FIGURAS

[0195]

La Figura 1 es una representación en perspectiva del sistema de disolvente ternario A - antípoda R - antípoda S, dependiendo de la temperatura y las capas de cristalización de cada constituyente y las composiciones de las soluciones saturadas doblemente (curvas monovariantes); en esta figura también se representan las isotermas a temperaturas T_D y T_F y la planificación de la temperatura eutéctica ternaria y la Tε que contiene cuatro fases.

La Figura 2 es una proyección en términos de concentraciones, de equilibrios T_D y T_F, y una representación de la traza de la sección isolínea RY en el que el punto E materializa la composición de la mezcla inicial ligeramente enriquecida en antípoda R y para presentar el mismo antípoda.

La Figura 3 es la sección vertical isolínea RY de la figura 2 que contiene los puntos composición de la antípoda en exceso y la de la solución E inicial, que se muestra en el camino, en el equilibrio y la refrigeración, la solución de punto para una mezcla de composición X_E (línea gruesa). Para $T < T_L$, la solución de punto ya no pertenece a esta sección.

La Figura 4 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la trayectoria de punto-solución (línea gruesa) durante la resolución alternada por unidad isotérmica a la temperatura T_F y se sembraron de acuerdo con el método SIPC.

La Figura 5 es la sección isolínea vertical que contiene el derecho RY de la Figura 4 y que ilustra la ruta del punto de solución (como una línea gruesa) de E a F en la unidad isotérmica (T_F) y se sembró de acuerdo con el método SIPC .

La Figura 6 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la trayectoria de punto-solución (línea gruesa) durante la resolución por el proceso politérmico programado y auto-sembrado (AS3PC).

La Figura 7 es la sección isolínea vertical que contiene el derecho RY de la Figura 6, que ilustra la trayectoria de punto-solución (línea gruesa) de S_E a F durante la resolución por el procedimiento de la invención politérmica programada y auto-sembrado (AS3PC).

La Figura 8 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la trayectoria de punto-solución (línea gruesa) durante la resolución por el proceso politérmico programado y auto-sembrado (AS3PC) y que satisface la relación s (+) <2 - α.
Todas las secciones isotérmicos y de contorno representadas en estas figuras tienen composiciones variables expresadas como fracciones de masa.

La Figura 9 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente a la forma II del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Rigaku Miniflex (Elexience).

La Figura 10 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente a la forma III del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Rigaku Miniflex (Elexience).

La Figura 11 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido correspondiente a forma de polvo IV del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Siemens AG).

La Figura 12 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente a dimetilo solvato carbonato del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Siemens AG).

Figura 13 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente al solvato de acetonitrilo del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Siemens AG).

La Figura 14 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente a la V del enantiómero levógiro de modafinilo (Difractómetro: Bruker GADDS).

La Figura 15 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente al solvato en ácido acético del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (difractómetro: Bruker GADDS).

La Figura 16 muestra el espectro de difracción de rayos X obtenido sobre polvo correspondiente a la forma amorfa del enantiómero levógiro, modafinilo dextrógiro respectivamente (Difractómetro: Bruker GADDS).

EJEMPLOS

PREPARACIÓN DE LA FORMA CRISTALINA I DEL ENANTIÓMERO (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

GENERALIDADES

[0196] Las nuevas formas cristalinas de enantiómeros de modafinilo se caracterizan respectivamente por espectroscopia de difracción de rayos X sobre polvo, que proporciona una de huella digital única, característica de la

forma cristalina estudiada y permite diferenciarla de los enantiómeros de modafinilo amorfos y de cualquier otra forma cristalina de los enantiómeros de modafinilo.

[0197] Los datos de difracción de rayos X se midieron:

- Utilizando un sistema D5005 como difractómetro de polvo de rayos X (Siemens AG, Karlsruhe, Alemania, método de análisis de datos Eva 5.0), con una radiación de cobre filtrada al níquel de X = 1,540 (con una velocidad de aceleración de 40 KV con una corriente de tubos de 40 mA) con una rotación de la muestra durante la medición (ángulo: 3-40 ° [2 theta] a una velocidad de 0,04 ° [2 theta] s^{-1}, siendo el tamaño del paso de 0,04 °, preparación de la muestra con una orientación preferente.).
- Usando un sistema de Rigaku Miniflex (Elexience) como difractómetro de polvo de rayos X, con una radiación de cromo, una velocidad de acelerador de 30 KV, una corriente de 15 mA tubo y con una rotación de la muestra durante la medición (ángulo: 3-80 ° [2 theta] a una velocidad de 0,05 ° [2 theta] s-1, siendo el tamaño de paso de 0,1°, preparación de la muestra con una orientación preferente.).
- Usando un sistema GADDS como difractómetro de polvo de rayos X (Bruker, Países Bajos), equipado con un detector de "zona de Hi-Star" y equipado para el análisis de placas de 96 pocillos. Los análisis se realizaron a temperatura ambiente usando una radiación de cobre $CuK_{a|pha}$ en la región de ángulos 2 theta entre 3 y 42 °. El espectro de difracción de cada pocillo se recogió entre dos zonas de valor de ángulo 2 theta (3 <2 Theta <21 ° y 19 ° <2 Theta <42 º) con una exposición de entre 50 y 250 segundos.

[0198] Por supuesto, los valores de intensidad pueden variar en función de la preparación de la muestra, el montaje y los instrumentos de medición. La medición en 2 theta también puede verse afectada por los cambios relacionados con los instrumentos de medida, de modo que los picos correspondientes pueden variar de ± 0,04 ° a ± 0,2 ° en función de los aparatos. Además, el experto apreciará tener distancias reticulares que son espectros de difracción de datos esenciales. Las separaciones se calcularon utilizando la ecuación de Bragg [(2d sin theta = nX, donde d = la distancia reticular (a), X = la longitud de onda de la radiación de cobre, theta = ángulo de rotación del cristal (en grados)] cuando se satisface esta relación.

EJEMPLOS 1 A 10: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

Ejemplo 1:

[0199]
a) El enantiómero de modafinilo se disolvió a reflujo en un disolvente polar: metanol, etanol absoluto, etanol absoluto que contiene 3% de agua, etanol desnaturalizado con tolueno (2,5%) Y que contiene 3 % de agua, y agua, de acuerdo con las condiciones experimentales descritas en la Tabla 1.

Tabla 1:

	Cantidad de I-modafinilo (g)	Volumen de disolvente (ml)	Rendimiento %
Metanol	8,37	< 50	63
Etanol absoluto	7,85	115	56
Etanol absoluto + 3% de agua	5	70	54
Etanol desnaturalizado al tolueno+ 3% de agua	5	70	56
Agua	5	> 400	88

Después de un enfriamiento rápido por temple en un baño de agua con hielo durante 30 minutos, la mezcla se filtró y se secó en un horno a 35 °C. El producto cristalino se identifica por su espectro de difracción X en polvo como el polimorfo de forma I del I-enantiómero de modafinilo.
b) El enantiómero de modafinilo (555 g), se trató en las mismas condiciones experimentales que en el Ejemplo 1 en una mezcla de etanol desnaturalizado con tolueno (2 l) y agua (0,1 l), cristalizado en la forma polimórfica I como se identifica por su espectro de difracción X en polvo con un rendimiento del 91%.

Ejemplo 2: Recristalización en acetona

[0200]

a) 2 g de (-)-modafinilo se suspenden en acetona (20 ml) en un matraz de tres bocas equipado con un condensador, un termómetro y un agitador. La mezcla se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a aproximadamente 56 °C hasta la completa disolución de (-)-modafinilo. La solución se enfria a continuación lentamente a una velocidad de -0,5 ºC / min a 10 °C con agitación. La mezcla de

reacción se filtra y el sólido obtenido se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificada por su espectro de difracción X. Rendimiento del 62%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro idéntico de difracción X.

Ejemplo 3: Recristalización en metanol

[0201]

a) 1 g de (-)-modafinilo se añadió a 7 ml de metanol calentado a reflujo hasta disolución completa. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de 6 ml de agua a 1 ºC. La suspensión se agita durante 1 min y después se filtra a través de una frita de vidrio (N º 3). El sólido aislado se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificado por su espectro de difracción X. Rendimiento del 55%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

Ejemplo 4: Recristalización en metanol (Ejemplo 2)

[0202]

a) 2,5 g de (-)-modafinilo se añaden a 90 ml de metanol calentado a reflujo hasta la disolución completa de (-)-modafinil. La solución clara se añade a 200 ml de agua a 1 ºC y se deja durante 10 minutos sin revolver. La mezcla de reacción se filtra y el sólido recuperado se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificada por su espectro de difracción X. Rendimiento del 78%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar

- Ejemplo 5: La recristalización en dioxano 1-4

[0203]

a) En un matraz de 50 ml, se introduce 20 ml de dioxano 1-4 que se lleva a reflujo. 2 g de (-)-modafinilo se suman para obtener la saturación, la agitación es proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de - 0,5 ºC / min a 20 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la forma I por su espectro de difracción X. Rendimiento del 51%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

- Ejemplo 6: La recristalización en una mezcla de orto, meta y paraxileno

[0204]

a) En un matraz de 250 ml, 180 ml de una mezcla de orto, meta y paraxileno se introducen y llevan a reflujo.
0,5 g de (-)-modafinilo se añaden para obtener la saturación de agitación proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min) (). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de -0,5 ºC/min a 15 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la Forma I mediante difracción de espectro X. Rendimiento del 26%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

- Ejemplo 7: Recristalización en acetato de etilo

[0205]

a) En un matraz de 250 ml, se introduce 100 ml de acetato de etilo que se somete a reflujo; 2 g de (-)-modafinilo se añaden para obtener la saturación, la agitación se proporciona por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de -0,5 ºC/min a 20 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la Forma I mediante espectro de difracción X. Rendimiento del 66%.

b) (+)-modafinilo (3 g) se disolvió en acetato de etilo a reflujo (100 ml). Después de enfriamiento por remojo en un baño de hielo-agua durante 30 minutos, la mezcla se filtro y se secó en un horno a 50 °C al vacío. El producto cristalino se identifica por su espectro de difracción X en polvo como la forma polimórfica
I de (+)-modafinilo.

- Ejemplo 8 a partir de otras formas polimórficas

[0206]

a) La CRL40982 forma IV (0,5 g) y CRL40982 forma II (0,5 g) dan la forma I por calentamiento a 100 °C.
Además, la forma pura I de (-)-modafinilo se puede preparar por lavado de una mezcla de (-)-modafinilo forma I (0,5 g) y la forma II (0,5 g) y la forma III (0,5 g) en acetona (20 ml) durante suficiente tiempo para obtener una transformación completa (3 días).
En ambos procedimientos, la forma I fue identificada por su espectro de difracción X obtenido en polvo.

b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.

- Ejemplo 9 a partir de solvato de acetonitrilo

[0207]

a) 1 g de acetonitrilo solvato de (-)-modafinilo se calentó a 100 °C durante 8 horas en un se transforma en un sólido de color blanco como (-)-modafinilo forma I por su espectro de difracción X en polvo.

b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.

- Ejemplo 10: a partir de solvato monodimetil de carbonato [0101]

[0208]

a) 1 g de carbonato de monodimetil solvato de (-)-modafinilo calentado a 110 ° C durante 16 horas se transforma en un sólido de color blanco como (-)-modafinilo forma I por su espectro de difracción X en polvo.

b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.
EJEMPLOS 11 a 12 REFERENCIA: PREPARACIÓN DE SOLVATOS DE (-)-MODAFINILO Y DE (+)-MODAFINILO
• Ejemplo de referencia 11 por enfriamiento rápido

[0209]

a) el enantiómero de modafinilo se disolvió a reflujo en disolventes: acetato de etilo, isopropanol, n-propanol y etanol desnaturalizado con tolueno (2,5%), en las condiciones experimentales se detalla en la tabla 2.

Tabla 2

Disolvente	Cantidad de l-modafinil (g)	Volumen de disolvente (ml)	Rendimiento %
Acetato de etilo	6,33	385	53
Isopropanol	8	110	69
n-propanol	7,85	65	70
Etanol desnaturalizado al tolueno (2,5 %)	5	80	54

Después de enfriamiento rápido en un baño de hielo-agua durante 30 minutos, el medio se filtró y después se secó en un horno a 35°C. En cada procedimiento de ensayo, el producto cristalizado se identificó por su polvo de difracción de rayos X como la forma II polimorfa (Formulario CRL40982 II) l-enantiómero de modafinilo.
b) El enantiómero de modafinilo (3,02 g) se disolvió en 100 ml de isopropanol a reflujo y después se enfrió por enfriamiento rápido en un baño de hielo-agua durante 30 minutos, se filtró y se secó bajo vacío a la estufa a 50°C. En estas condiciones experimentales, el (+) - modafinil cristalizó como la forma polimórfica II (forma CRL40983 II) identificado por su patrón de difracción X en polvo.

• Ejemplo de referencia 12 por enfriamiento en isopropanol

[0210]

a) En un matraz de 250 ml se introdujo 100 ml de isopropanol que se llevó a reflujo y luego 3 g de (-) - se añaden modafinilo para alcanzar la saturación, la mezcla se agitó usando d un agitador magnético (300 rev / min). Después de la solubilización completa de la (-)-modafinilo, la solución se enfrió lentamente a 20°C con una rampa de enfriamiento de 0,5°C/min. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio fritado. El producto cristalizado se identifica por su polvo de difracción de rayos X sobre polvo como el polímero de forma II (CRL40982 forma II) l-enantiómero de modafinilo. Rendimiento del 42%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13: PREPARACIÓN DE LA FORMA III (CRL 40982 FORMA III) DEL (-)-MODAFINILO (CRL 40983 FORMA III) DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

• Ejemplo de referencia 13: por enfriamiento lento en acetona

[0211]

a) El enantiómero I de modafinilo (5 g) se disuelve a reflujo en 90 ml de acetona. Después de enfriamiento rápido en un baño de agua y hielo durante 30 minutos, el medio se filtra y después se seca en un horno a 35°C. El producto cristalizado se identifica por su difracción de rayos X de polvo como el polimorfo de forma III L-enantiómero de modafinilo. Rendimiento del 61%.
b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 14 A 16: PREPARACIÓN DE LA FORMA IV (CRL 40982 FORMA IV) DE (-)-MODAFINILO, (CRL 40983) FORMA III) DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

• Ejemplo de referencia 14: Recristalización en cloroformo

[0212]

a) En un matraz de 50 ml se introdujo con 20 ml de cloroformo se calienta a reflujo la mezcla. 1,5 g de (-)-modafinilo se añadieron con el fin de lograr la saturación; La agitación es proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría lentamente después de la solubilización total de (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0.5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio fritado identificado como (-)-modafinilo forma IV por su polvo de difracción de rayos X.
b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

• Ejemplo de Referencia 15: Recristalización en metiletilcetona

[0213]

a) En un matraz de 250 ml se introdujo 100 ml de metiloetilocetona que se sometió a reflujo. 2 g de (-)-modafinilo se añadieron con el fin de lograr la saturación; La agitación es proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría lentamente después de la solubilización total de (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0.5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio fritado y se identificaron como (-)-modafinilo forma IV por su polvo de difracción de rayos X.
b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

• Ejemplo de Referencia 16: Recristalización en tetrahidrofurano

[0214] En un matraz de 50 ml se introdujo 20 ml de tetrahidrofurano como se llevó a reflujo. 1 g de (-)-modafinilo se añadió con el fin de lograr la saturación; La agitación es proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría lentamente después de la solubilización total de (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0.5°C/min a 10°C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio fritado y se identificaron como (-)-modafinilo forma IV por su polvo de difracción de rayos X.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 17 Y 17 BIS: PREPARACIÓN DE LA FORMA V (CRL 40982 FORMA V) DE (+)-MODAFINIL, DE (CRL 40983 FORMA V) DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

• Procedimiento para los ejemplos de referencia 17 y 17 bis

[0215] Una solución metanólica de la d-enantiómero de modafinilo (150 mg/ml) se distribuyó en placas de 96 pocillos y luego se evapora el metanol bajo ligero vacío antes de añadir 25 ml de diferentes disolventes (concentración =

3,75 mg/25 ml de disolvente) a temperatura ambiente. Las placas de múltiples pocillos están hechas de acero inoxidable (316 L) y cada pocillo sellado contiene un volumen total de 50 mL. La placa se calienta a una temperatura inicial de 60°C de acuerdo con un gradiente de temperatura de 4,8°C/min. Después de 30 minutos, la placa se enfrió lentamente (- 0,6°C/min) o rápidamente (- 300°C/min) hasta una temperatura final de 3°C, luego se mantiene esta temperatura final durante un mínimo de 1 hora o un máximo de 48 horas. El disolvente se evaporó a vacío (atmósfera de nitrógeno) y se cristalizó el producto analizado.

• Ejemplo de Referencia 17: Recristalización en 2-propanona

[0216] d-modafinil cristalizó en 2-propanona de acuerdo con las condiciones de funcionamiento anteriores, realizando el enfriamiento lento (- 0,6°C/min) y mantener la temperatura de 3°C durante 1 hora. Los cristales se identificaron como el (+)-Formulario de modafinilo V (CRL40983 forma V), por su patrón de difracción X en polvo.

• Ejemplo de Referencia 17 bis: Recristalización en tétrahvdrofuranne (THF)

[0217] d-modafinil cristalizó en THF de acuerdo con las condiciones de funcionamiento anteriores, realizando el enfriamiento rápido (- 300°C/min) y mantener la temperatura de 3°C durante 1 hora. Los cristales se identificaron como el (+)-Formulario de modafinilo V (CRL40983 forma V), por su patrón de difracción X en polvo.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 18 A 19: PREPARACIÓN DE SOLVATOS (-)-MODAFINILO Y (+)-MODAFINILO

• Ejemplo de referencia 18: Preparación de solvato de carbonato de dimetilo de (-)-modafinilo

[0218]

a) 2 g de modafinil (-) se añaden a 20 ml de carbonato de dimetilo y se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos hasta la disolución completa del (-)-modafinilo. La solución se enfría lentamente (- 0,5°C/min) a 10°C con agitación. La mezcla de reacción se filtra a continuación a través de un vidrio sinterizado (Nº 3). El análisis de solvato de dimetilocaronato de modafinilo muestra una masa de aproximadamente 24% a partir de aproximadamente 50°C a 110°C. La estequiometría del solvato de carbonato de dimetilo es 1-1. Por lo tanto, es un verdadero solvato, solvato identificado como carbonato de dimetilo de (-)-modafinilo, por su patrón de difracción X en polvo. Rendimiento del 88%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo, conducen a la producción de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

• Ejemplo de referencia 19: Preparación del acetonitrilo de solvato de (-)-modafinilo

[0219]

a) los cristales de (-)-modafinilo forma polimórfica I se suspenden en acetonitrilo durante 3 días a 20°C. El sólido recuperado se identifica como un solvato de acetonitrilo mediante difracción de rayos X del solvato corresponde a un verdadero solvato estequiometría: 1-1. identificado como el solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo, por su patrón de difracción X en polvo. rendimiento del 92%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

• Ejemplo de Referencia 20: Preparación de ácido acético de solvato

[0220]

a) Se suspendieron 75 mg de d o de l-modafinilo en ácido acético en reactores Minimax para obtener una concentración de 15% (peso/volumen). El medio de cristalización con agitación constante se lleva a una temperatura inicial de 60°C o 80°C en un gradiente de temperatura de 3°C/min. Después de 30 minutos la mezcla se enfría lentamente (- 0,6°C/min) o rápidamente (- 300°C/min) hasta una temperatura final de 3°C, luego se mantiene a temperatura final durante un mínimo de 1 hora o un máximo de 48 horas. En estas condiciones experimentales, se obtuvo el solvato de ácido acético y se identifica por su polvo de difracción de rayos X.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinil condujeron a la obtención de un espectro de difracción de rayos X idéntico.

• Ejemplo de Referencia 21: Preparación de la forma amorfa de (-) y (+)-modafinil

[0221] El solvato (-) o (+) modafinilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 fue convertido en forma amorfa por calentamiento a 120°C durante 3 horas. La difracción de rayos X sobre polvo obtenido se muestra en la Figura 16.

EJEMPLOS 22 A 29: RESOLUCIÓN DE ÁCIDO (+) MODAFÍNICO POR CRISTALIZACIÓN

De acuerdo con el método de AS3PC en etanol

• Condiciones relacionadas con los equilibrios

[0222]
- Solubilidad en etanol de mezcla racémica:

Temperatura (°C)	10,0	20,0	30,0
Solubilidad másica (%)	3,0	4,1	5,96

- La solubilidad del antípoda puro (+) = 1,99% a 20°C; informe de α = 2,06
- Coordenadas del punto L = Concentración: 5,96%; Temperatura: 30°C

• Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico = ((mezcla mezcla racémica/disolvente racémica)) = 5,96% = constante

[0223]

Exceso enantiomérico	0	3,94	7,66	11,1
T_{HOMO} (ºC)	T_L = 30	32,4	34,5	36,3

• Condiciones relacionadas con la cinética

[0224] Mediante el ajuste de T_B T_L más cercano, alrededor del 40% de la cosecha final en forma de cristales finos puede pues ser obtenido al comienzo del experimento, se mantiene más de 60% de la masa final esperado de producir. Esto es fácil de conseguir cuando la relación Z es lo suficientemente alta (mayor que o igual a 0,8 por porcentaje de exceso enantiomérico).
[0225] En el caso del ácido modafínico, la cristalización se lleva a cabo correctamente.

$$Z=\left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e}\right]_{(\pm)\text{constante}}=Z=\left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e}\right]_{TL\text{constante}}=\frac{5}{9}$$

Temperatura T_{B1} = 33,5°C y T_{B2} = 31,5°C
Temperatura T_F = 17°C.
Ley de enfriamiento = T = f(t)

Ley de enfriamiento de tipo I

Temperatura (°C)	33,5	17	17
t (min)	0	60	$T_{Filtración}$

Ley de enfriamiento de tipo I

Temperatura (°C)	31,5	17	17
t (min)	0	60	$T_{Filtración}$

[0226] En ambos casos, desde TB1 o TB2, la ley de enfriamiento es un segmento de línea:
T1 = 33,5 a 0.275 t (Tipo I)
T2 = 31,5 a 0,24167 t (Tipo 2)

seguido de una meseta a 17°C.

• Ejemplo 22: ácido de resolución (+) -modafinique por el método AS3PC través de 35 cc de etanol

• Condiciones iniciales

Exceso enantiomérico = 11%

[0227]

Masa de disolviente	Masa (6) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
38,38	2,43	0,3	Tipo 1

duración detener T_{B1} o T_{B2} = 30 minutos.
Velocidad de agitación = 200 r/min

• Resultados

[0228]

N°	Masa de antipoda pur (g)	Purezá óptica (%)
1	0,61	(+) 90,7
2	0,65	(-) 89,4
3	0,68	(+) 90,5
4	0,64	(-) 90,6
5	0,65	(+) 88,8
6	0,72	(-) 91,5
7	0,71	(+) 92,8

- Masa media de los cristales de antípoda puros = 0,66 g
- Pureza óptica promedio = 90,6%

• Ejemplo 23: Resolución del ácido (+) modafínico por el método de AS3PC de 400 cc en etanol

• Condiciones iniciales

Exceso enantiomérico inicial = 11%

[0229]

Masa de disolviente	Masa (+) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
511	32,42	3,99	Tipo I

Velocidad de agitación = 200 r/min

• Resultados

[0230]

N°	Masa de antipoda pur (g)	Purezá óptica (%)
1	8,41	(+) 89,4
2	8,69	(-) 90,7
3	8,57	(+) 89,8

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 8,55 g
- Pureza óptica de promedio = 89.63%

• Ejemplo 24: Resolución del ácido (+) modafínico por el método AS3PC para el etanol escala 2 litros

• Condiciones iniciales

Exceso enantiomérico inicial = 11,1%

[0231]

Masa de disolviente	Masa (+) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
1874	118,4	14,84	Tipo I

• Resultados

[0232]

N°	Masa de antipoda pur (g)	Purezá óptica (%)
1	32,1	(+) 89,1
2	32,3	(-) 90,3
3	32,5	(+) 91,2
4	32,9	(-) 89,7
5	33,1	(+) 90,3
6	32,7	(-) 90,7
7	32,9	(+) 90,6

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 32,6 g

- Pureza óptica promedio = 90,3%

• Ejemplo 25: Resolución del ácido (+) modafínico por el método AS3PC en etanol escala de 10 litros

• Condiciones iniciales

Exceso inicial enantiomérico = 11,7%

[0233]

Masa de disolviente	Masa (+) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
6481	408	51,32	Tipo I o II

Velocidad de agitación = 200 rpm durante todo el proceso con un móvil de agitación Impeller®

• Resultados

[0234]

N°	Masa de antípoda pur (g)	Pureza óptica (%)	Duración de un ciclo	Ley de enfriamiento
1	(+) 121,9	90,5	103	I
2	(-) 121,1	92,2	104	I
3	(+) 137,6	91,3	83	II
4	(-) 134,7	90,8	84	II
5	(+) 135,1	90,6	83	II
6	(-) 134,5	91,2	82	II

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 130,8 g
- Pureza óptica de promedio = 89,9%

De acuerdo con el método AS3PC en 2-metoxietanol

• Condiciones relacionadas con los equilibrios

[0235]

- Solubilidad en 2-metoxietanol de la mezcla racémica:

Température (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubilidad másica (%)	7,4	8	13,5	16

- Solubilidad de antípoda puro (+) = 4% a 20°C; informe de α = 2,53
- Coordenadas del punto L = Concentración: 16%; Temperatura: 39.4°C

• Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico = ((mezcla mezcla racémica/disolvente racémica)) = 16% = constante

[**0236]**

Exceso enantiomérico	0	4%	6%	8%
T_{HOMO} (ºC)	T_L = 39	44	46	48

• <u>Ejemplo 26: Resolución de ácido (+) modafínico en 2-metoxietanol por el método AS3PC a través de 10 Litros</u>

• Condiciones iniciales

[0237]

Exceso enantiomérico = 10%
Temperatura inicial T_B: 41°C
temperatura de filtración T_F: 30°C
Rampa de temperatura lineal de 41°C a 30°C en 1 hora

Masa de disolviente	Masa (+) (g)	Masa (+) (g)
8000g	1523	132

Velocidad de agitación = 200 r/min

• Resultados

[0238]

N°	Masa de antípoda pur (g)	Pureza óptica (%)
1	269.86	(+) 100
2	300	(-) 97
3	348.68	(+) 100
4	369.2	(-) 99.97
5	413.97	(+) 100
6	453.2	(-) 95.5
7	423.8	(+) 98
8	456	(-) 99.7
9	494.6	(+) 99.3
10	485.4	(-) 100
11	517	(+) 92
12	487.97	(-) 95.9
13	471.24	(+) 99.5

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 422,4 g
- Pureza óptica promedio = 98,2%

De acuerdo con el método AS3PC en metanol

• Condiciones relacionadas con los equilibrios

[0239]

- Solubilidad en metanol la mezcla racémica:

Temperatura (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubiilidad másica (%)	7,4	9,7	13,9	25,7

- Solubilidad de antípoda puro (+) = 4,9% a 20°C; informe α = 2,53
- Coordenadas del punto L = Concentración: 25,6%; Temperatura: 46.5°C

• Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico = ((mezcla mezcla racémica/disolvente racémica)) = 25,7% = constante

[0240]

Exceso enantiomérico	0	4%	6%	8%	10%
T_{HOMO} (ºC)	T_L = 45	50	52	53	54

• Ejemplo 27: Resolución del ácido (+) modafínico por el método de AS3PC a través de 2 litros de metanol

• Condiciones experimentales

[0241]

Exceso enantiomérico = 10%
Temperatura inicial T_B: 46,5°C
Temperatura filtración T_F: 30°C
Gradiente de temperatura: lineal desde 39,4°C a 18°C durante 1 hora.

Masa de disolviente	Masa (±) (g)	Masa (+) (g)
1450g	501,5	55,7

Velocidad de agitación = 230 r/min

• Resultados
[0242]

N°	Masa de antípoda pur (g)	Pureza óptica (%)
1	107,1	(+)99,7
2	90, 9	(-) 78,2
3	137,1	(+) 72,7
4	125,5	(-) 84,1
5	95,9	(+) 94,0
6	91,6	(-) 88,6
7	87,0	(+) 85,7
8	92,2	(-) 88,1
9	107,0	(+) 104,2
10	130,6	(-) 120,7
11	159,9	(+) 111,0
12	123,3	(-) 113,8
13	133,0	(+) 130,3
14	143,0	(-) 134,7

N°	Masa de antípoda pur (g)	Pureza óptica (%)
1	107,1	(+)99,7
15	139,2	(+) 128,5
16	159,4	(-) 127,5
17	114,0	(+) 111,5
18	123,4	(-) 120,9
19	180,6	(+) 99, 3
20	114,2	(-) 110,9
21	123,1	(+) 120,6
22	118,4	(-) 115,0
23	140,1	(+) 135,9
24	186,2	(-) 118,6
25	157,1	(+) 106,8
26	121,2	(-) 102,2
27	126,5	(+) 122,5
28	106,6	(-) 99,0

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 108 g
- Pureza óptica promedio = 87,5%

De acuerdo con el método de SIPC en etanol

Condiciones relacionadas con el equilibrio (véase el método AS3PC)

• Ejemplo 28: Resolución del ácido (6) por el método modafínico SIPC a través de 2 litros con siembra al final de enfriamiento en etanol

• Condiciones iniciales

[0243]

Exceso enantiomérico inicial = 11,8%
Temperatura a la que la mezcla de partida es una solución homogénea T_D = 40°C.

Masa de disolviente	Masa (±) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
1874	118,4	14,84	20 mn de 40°C à 17°C = temperatura de siembra

- Tiempo (rumbo) hacia T_F antes de la introducción de los núcleos = 0 minutos
- Masa de gérmenes = 1%
- Tiempo de cristalización = enfriamiento lo más rápido posible

Velocidad de agitación = 200 rpm durante todo el proceso con una agitación móvil Impeller®.

• Resultados

[0244]

N°	Masa de antípoda pur (g)	Pureza óptica (%)
1	30,9	(+) 90,4
2	31,5	(-) 90,7
3	31,3	(+) 91,4
4	31,2	(-) 90,9
5	31,6	(+) 91,5

- Masa media de los cristales de antípoda pura = 31,28 g
- Pureza óptica promedio = 91%

• Ejemplo 29: Resolución Ácido (+)modafínico por el método S3PC a 2 litros con siembra durante el enfriamiento en etanol
- Exceso enantiomérico inicial: 11.14%
[0245]

Masa de disolviente	Masa (±) (g)	Masa (+) (g)	Ley de enfriamiento
1874	118,4	14,84	20 min de 40°C a 17°C

- Temperatura de siembra = 29°C
- Masa de gérmenes = 1%
- Tiempo de cristalización = enfriamiento lo más rápido posible

Velocidad de agitación = 200 rpm durante todo el proceso con una agitación móvil Impeller®.

• Resultados

[0246]

- Masa media de los cristales de antípodas puros = 25,2 g
- Pureza óptica promedio = 85,2%

EJEMPLOS 30 A 32: CONVERSIÓN DE ENANTIÓMEROS ÓPTICOS DE ÁCIDO MODAFÍNICO EN ÉSTER DE ALQUILO

[0247] Esta etapa se ilustra por la aplicación de ácido modafínico (-).

Ejemplos 30-31: La esterificación del ácido (-)-modafínico

• Ejemplo 30 en presencia de dimetilsulfato

[0248] En un balón de 10 litros se introdujo 3,3 litros de acetona, 0,6 litros de agua, 349 g de Na2CO3 (3,29 mol), 451 g de (-)-modafínico (1,64 mol) y se calentó para alcanzar reflujo. Después se vertió durante media-hora 330 ml de sulfato de dimetilo (3,29 moles). Se prolonga el reflujo durante una hora y después se deja calentar hasta temperatura ambiente en 20 horas.

[0249] A continuación, se deja enfriar la mezcla sobre 6,6 kg de hielo. La cristalización es inmediata y después de 3 horas de agitación adicional de filtración se expide un precipitado blanco que se lava en 6 litros de agua.

[0250] Se vuelve a aplicar 6 litros de agua al producto y se vuelve a filtrar. El precipitado se seca a vacío a 35°C y de este modo se obtiene 436,3 g de éster metílico (rendimiento = 92,3%).

• Ejemplo 31 usando cloroformiato de metilo

[0251] En 450 ml de metanol, se introducen 100 g de ácido (-)-modafínico (0,36 mol) y 21,6 ml de trietilamina (0,36 mol). La solución obtenida después de la disolución de sal se vertió poco a poco 30 ml de cloroformiato de metilo (0,36 mol).

[0252] El casting se realiza en 15 minutos de 28°C a 35°C (liberación de CO_2). Se deja agitar durante 2 horas y se lanza al hielo triturado + agua (500 g/500 ml).

[0253] El éster cristaliza; después de filtración y secado, se obtienen 94,5 g de éster. (Rendimiento = 90,1%).

• Ejemplo 32: amonolisis del éster de alquilo del ácido ópticamente activo modafínico

[0254] En un reactor de 4 litros con camisa se cargó con 1,63 litros de metanol desnaturalizado con tolueno y 0,1 litros de agua y 425,1 g de metil éster (1.474 moles).

[0255] La temperatura se lleva a 30°C y amoníaco burbujeó el se comienza mediante la regulación a esa temperatura. Esta operación dura 1h 45 min y la masa de amoníaco introducida es 200 g. La agitación se mantiene durante 21:30, después se enfria colocándose a 0ºC

[0256] El medio se filtra sobre vidrio fritado Nº 3 y 57,2 g de primera cosecha y se obtiene un filtrado que se evapora a sequedad. El residuo se recoge en 1,2 litros de etanol desnaturalizado con tolueno y después de la filtración se obtiene una segunda cosecha de 308,6 g.

Primera cristalización:

[0257] Los dos aviones se unieron y se recristalizaron 1,83 litros de tolueno etanol desnaturalizado. Un libro de filtración en caliente un filtrado que al enfriarse se obtuvo un producto que se filtró y se secó al vacío a 30°C. Se obtiene 162,2 g de producto blanco.

[0258] Segunda cristalización:

[0259] Se mezcla 162,2 g con el etanol tolueno desnaturalizado 810 ml y se calentó a reflujo para la disolución completa. A continuación, se cristaliza al frío, entonces permite filtrar sobre vidrio sinterizado nº 4 y se seca al vacío a 30°C. Se obtiene 147,3 g (-)-modafinilo (CRL 40982).
Rendimiento = 36,6%.
Características:
Rotación óptica =-18,6 (4,9% de solución en metanol)
Punto de fusión = 163°C.

EJEMPLOS 33 A 34: ESTRUCTURAS CRISTALINAS

• Ejemplo 33: Estructura de ácido modafínico

[0260] Los cristales de modafinilo se obtuvieron en acetona. Esta fase tiene las siguientes características:

- $P3_1$ o $P3_2$ hexagonal siguiente enantiómero, modafinilo es un conglomerado;
- a = 9,55, b = 9,55, c = 13,14Å
- a = 90.000, β = 90.000, γ = 120.000 °

[0261] Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractómetro automático de SMART APEX (Brucker) a 20°C.

[0262] La estructura se resolvió con los siguientes SADABS software Saintplus, SHELXS.

[0263] Se hace hincapié en la naturaleza inusual de este grupo de espacio de moléculas quirales orgánicas.

[0264] En la red cristalina, el patrón se repite tres veces, o incluso Z = 1. Estas moléculas están unidas entre sí por enlaces de hidrógeno, a través de las funciones ácido y sulfóxido. Uno puede notar que las interacciones fuertes (enlaces de hidrógeno) se envuelven alrededor del eje de la hélice ternario en la dirección cristalográfica z.

• Ejemplo 34: Estructura de (-) y (+)-modafinilo forma I

[0265] La estructura de cristalina (+)modafinilo de la forma I, identificado como idéntica al (-)modafinilo de forma I, a ser determinado. Tiene las siguientes características:

- Sistema de cristalino = monoclínico;
- Grupo de espacio = $P2_1$
- a = 5,6938, b = 26,5024, c = 9,3346 Å
- β = 105.970 °

[0266] Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractómetro automático de SMART APEX (Brucker) a 20°C.

Reivindicaciones

1. El uso de la forma polimórfica del enantiómero levógiro o dextrógiro de modafinilo, designada forma I, **caracterizada porque** (i) produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 8,54, 4,27, 4, 02, 3.98 (A) o (ii) porque produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a valores de ángulo 2 theta: 15,4, 31,1, 33,1 y 33, 4 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de ± 0,2 grados 2 theta para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección seleccionada de hipersomnia, apnea del sueño, somnolencia excesiva asociada con una enfermedad, apnea obstructiva del sueño, narcolepsia, somnolencia, la somnolencia excesiva, somnolencia excesiva asociada con la narcolepsia, los trastornos del sistema nervioso central, la protección del tejido cerebral vis-à-vis la isquemia, el deterioro de la vigilancia, trastornos de la atención, estado de fatiga, depresión, depresión relacionada con el bajo la luz del sol, la esquizofrenia, el trabajo por turnos, desfase horario, trastornos de la alimentación, en el que los actos modafinilo como un estimulador del apetito, la estimulación de las funciones cognitivas a dosis bajas.

2. Forma polimórfica de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizada porque** se produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 8,54, 4,27, 4,02, 3,98 (A).

3. Forma polimórfica de acuerdo a la reivindicación 2, **caracterizada porque** se produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 13,40, 6,34, 5,01, 4,68, 4,62, 4,44, 4,20; 4,15, 3,90, 3,80, 3,43 (A).

4. Forma polimórfica según la reivindicación 1, **caracterizada por** el hecho de que produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a valores de ángulo 2 theta: 15,4, 31,1, 33,1 y 33,4 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando una radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de ± 0,2 grados 2 theta.

5. Forma polimórfica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** se produce una difracción X que incluye más picos de intensidad a los 2 theta: 9.8, 20.8, 26.4, 28.3, 28.7, 29.9, 31.6, 32, 34.1; 35,1 y 39 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de ± 0,2 grados 2 theta.

6. Forma polimórfica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza de la siguiente manera:

CRL 40982 FORMA I		
Theta (grados)	d (A)	I/Io (%)
9,8 ± 0,2	13,40	32
15,4 ± 0,2	8,54	87
20,8 ± 0,2	6,34	24
26,4 ± 0,2	5,01	14
28,3 ± 0,2	4,68	19
28,7 ± 0,2	4,62	16
29,9 ± 0,2	4,44	45
31,1 ± 0,2	4,27	100
31,6 ± 0,2	4,20	23
32 ± 0,2	4,15	14
33,1 ± 0,2	4,02	78
33,4 ± 0,2	3,98	84
34,1 ± 0,2	3,90	16
35,1 ± 0,2	3,80	15
39 ± 0,2	3,43	22

estos valores son los que se midieron usando un difractómetro Rigaku Miniflex (Elexience) utilizando radiación de cromo.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el enantiómero es el enantiómero (-).

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el enantiómero es el enantiómero (+).

9. Uso según la reivindicación 1, en la que la hipersomnia idiopática es hipersomnia o hipersomnia en pacientes con cáncer tratados con analgésicos de la morfina para aliviar el dolor.

10. Uso según la reivindicación 1 en la que el sistema nervioso central son la enfermedad de Parkinson.

11. Uso según la reivindicación 1 en la que los trastornos de vigilancia son los trastornos de la vigilancia relacionados con la distrofia miotónica.

12. Uso según la reivindicación 1, en la que los trastornos de la atención son los trastornos de atención asociados con hiperactividad (ADHD).

13. Uso según la reivindicación 1 en la que el estado de fatiga que se relaciona con la esclerosis múltiple y otras enfermedades degenerativas.

14. Procedimiento de preparación de una forma polimórfica de enantiomero dectrogiro de modafinil, designado forma I, caracterizado porque produce un espectro de difracción de rayos X que comprende aumentos de intensidad en distancias reticulares: 8,54; 4,27; 4,02; 3,98 (A), método que comprende las etapas siguientes:

i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente;
ii) cristalizar el enantiómero de modafinilo;
iii) recuperar la forma cristalina del enantiómero de modafinilo obtenido de este modo, en el que el disolvente usado en la etapa i) es acetona, 1-4 dioxano, acetato de etilo, orto, meta o para-xileno, una mezcla de orto, meta y/o para-xileno, y en el que la cristalización comprende el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i) y el enfriamiento es lento, o

en el que el disolvente usado en la etapa i) es metanol, etanol, agua o alcohol/mezclas de agua, y en el que la cristalización comprende el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i) y el enfriamiento es rápido.

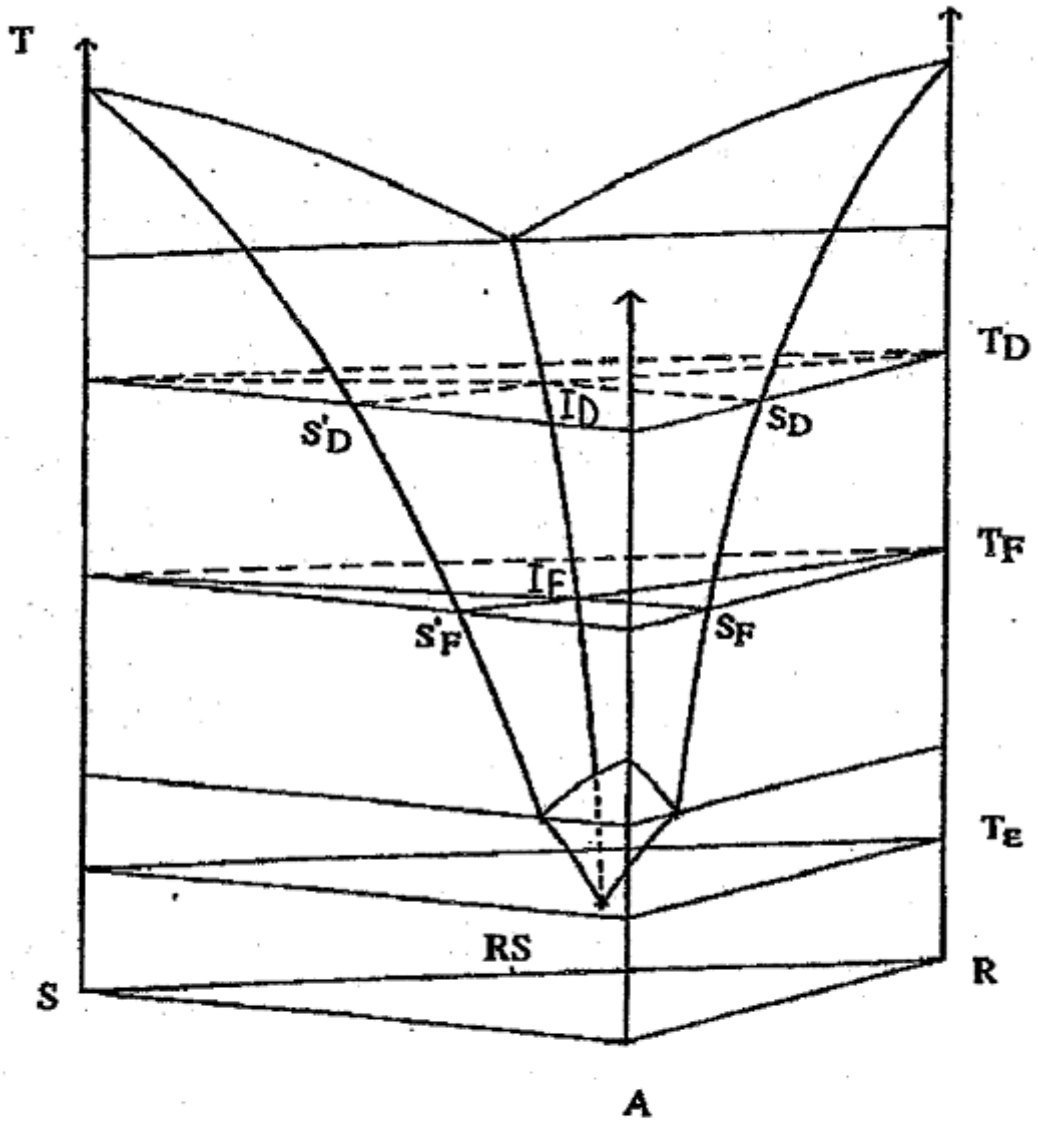
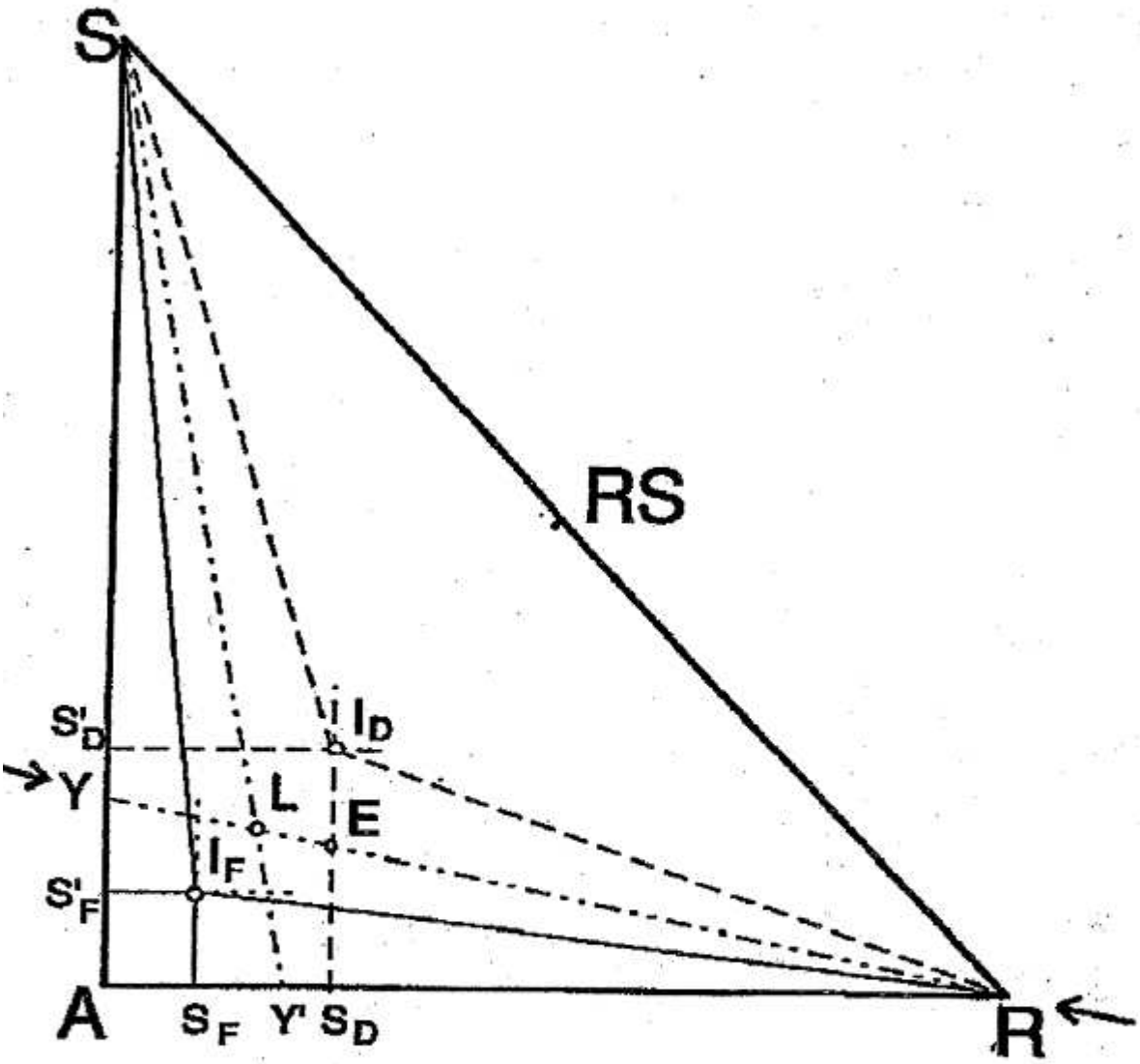


FIG.1



LEYENDA : Equilibrio de T_F

Equilibrio de T_D

Sección isolíneo RY

FIG.2

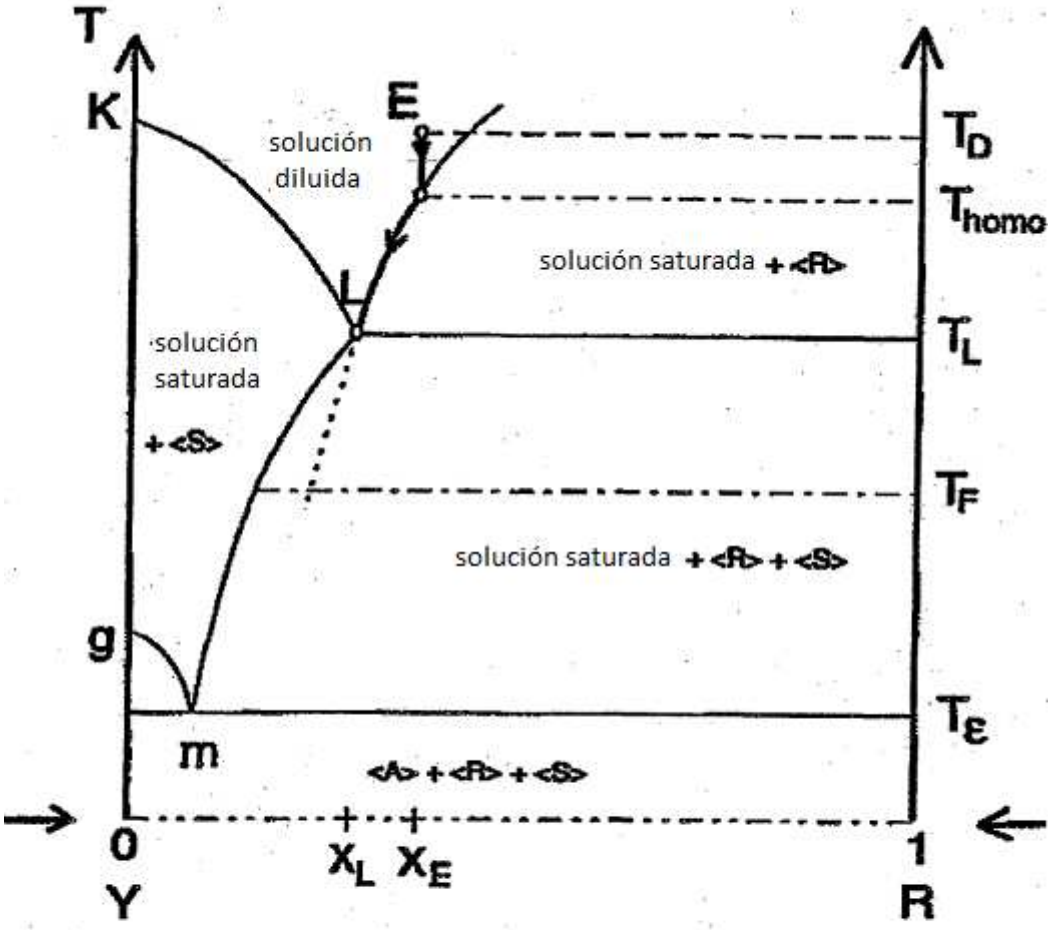

T
K
E
solución
diluida
L
solución
saturada
+ <S>
solución saturada + <R>
solución saturada + <R> + <S>
g
m
<A> + <R> + <S>
0
Y
x_L x_E
1
R
T_D
T_{homo}
T_L
T_F
T_E

FIG.3

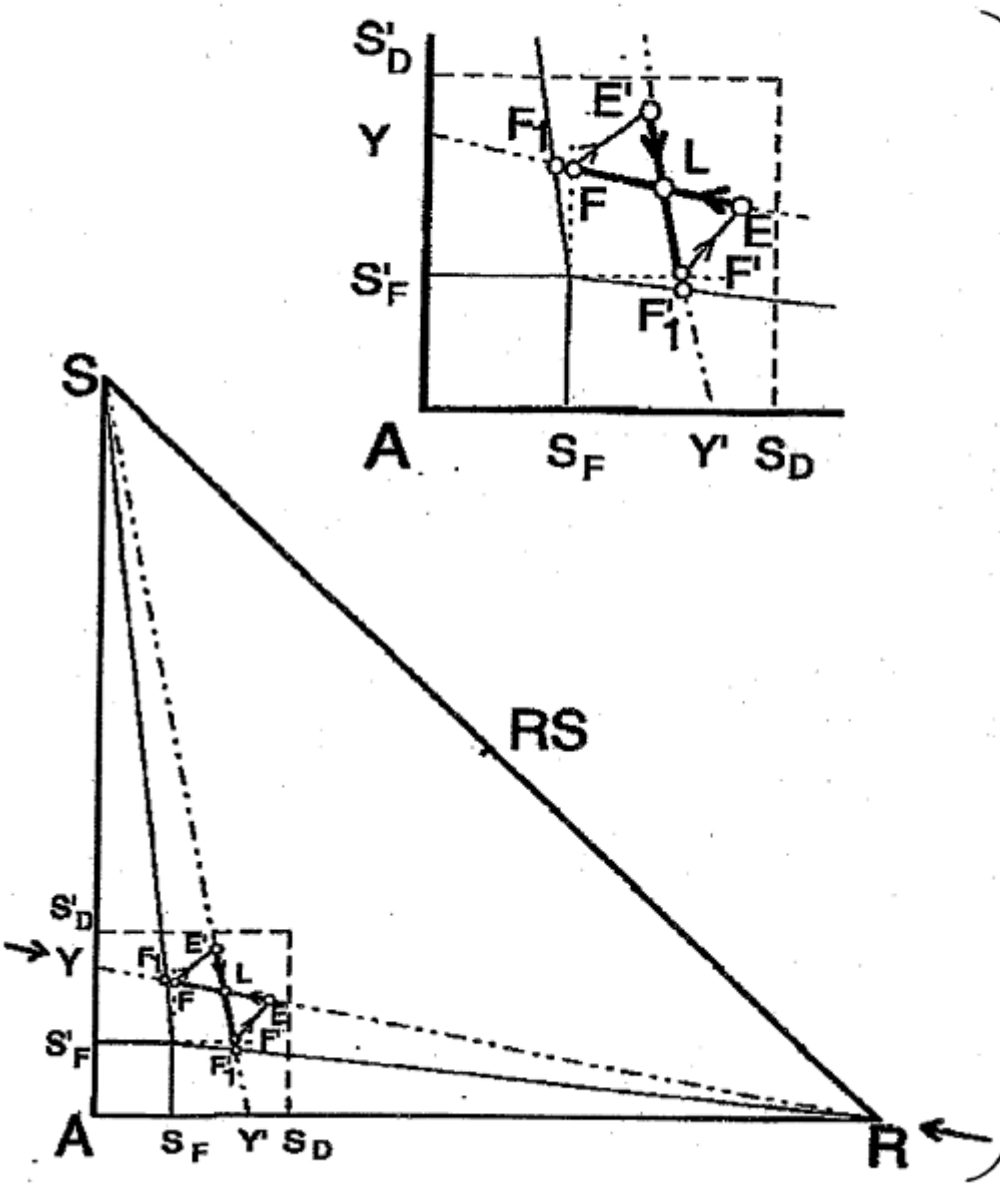


FIG.4

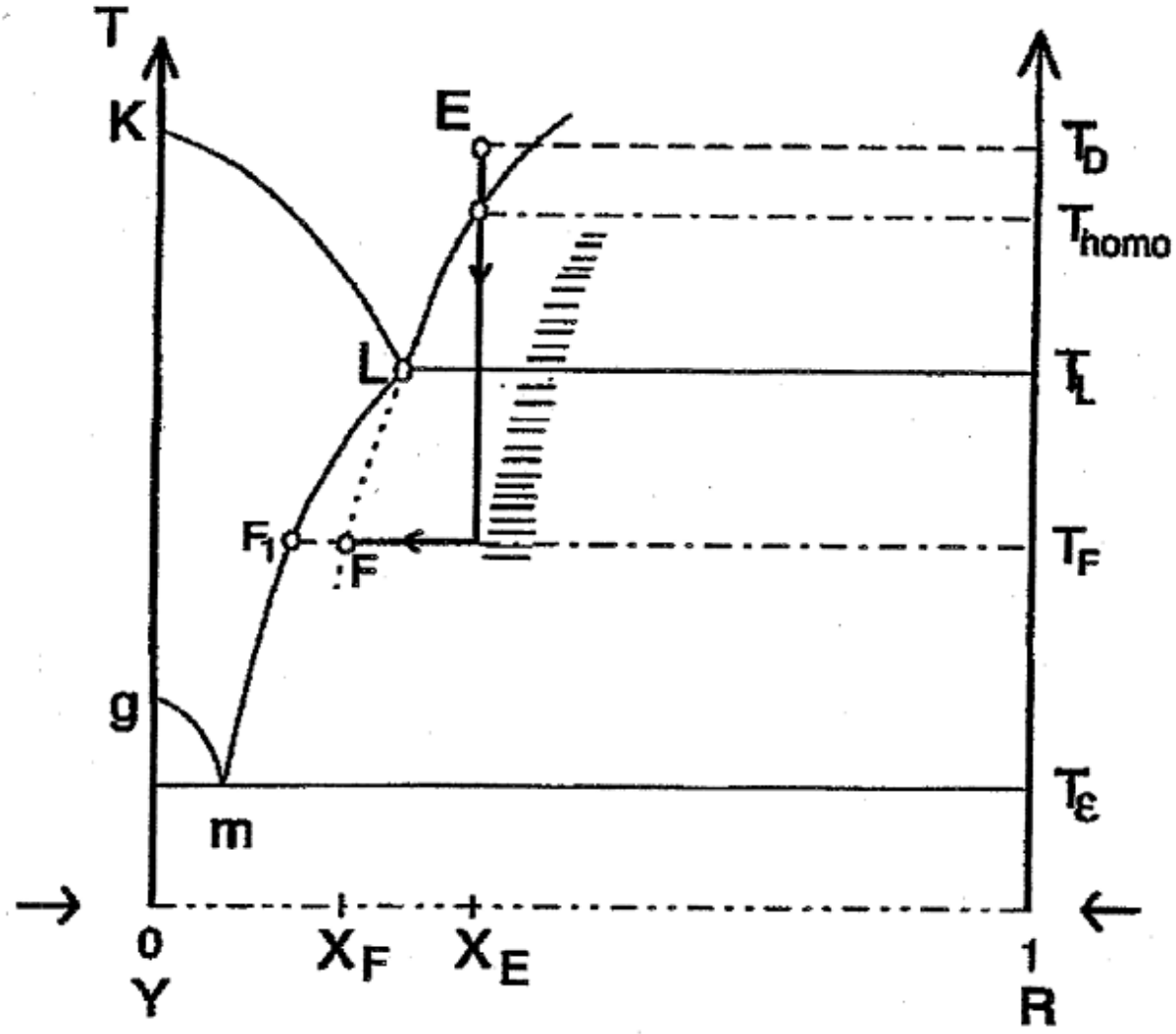


FIG.5

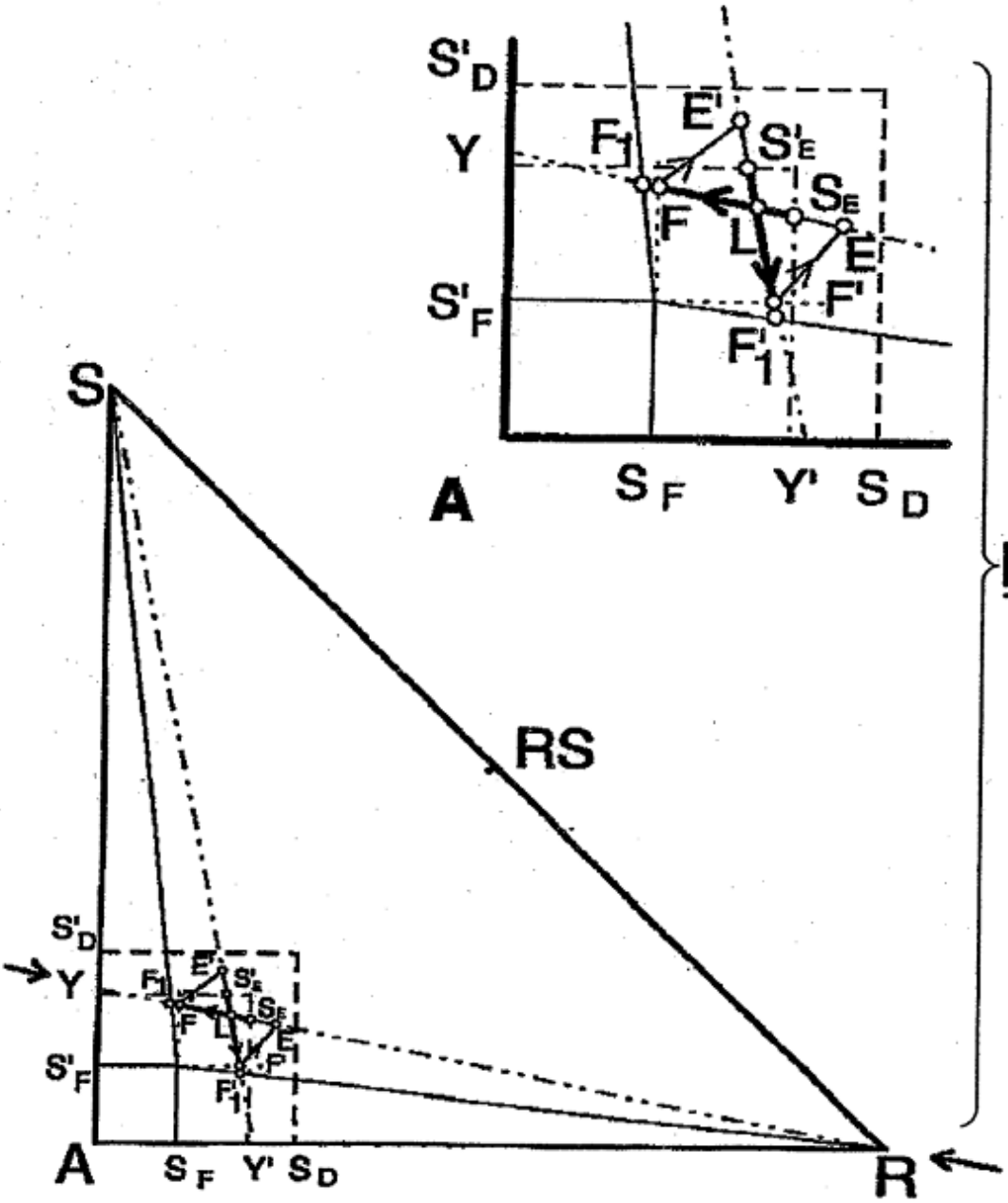


FIG.6

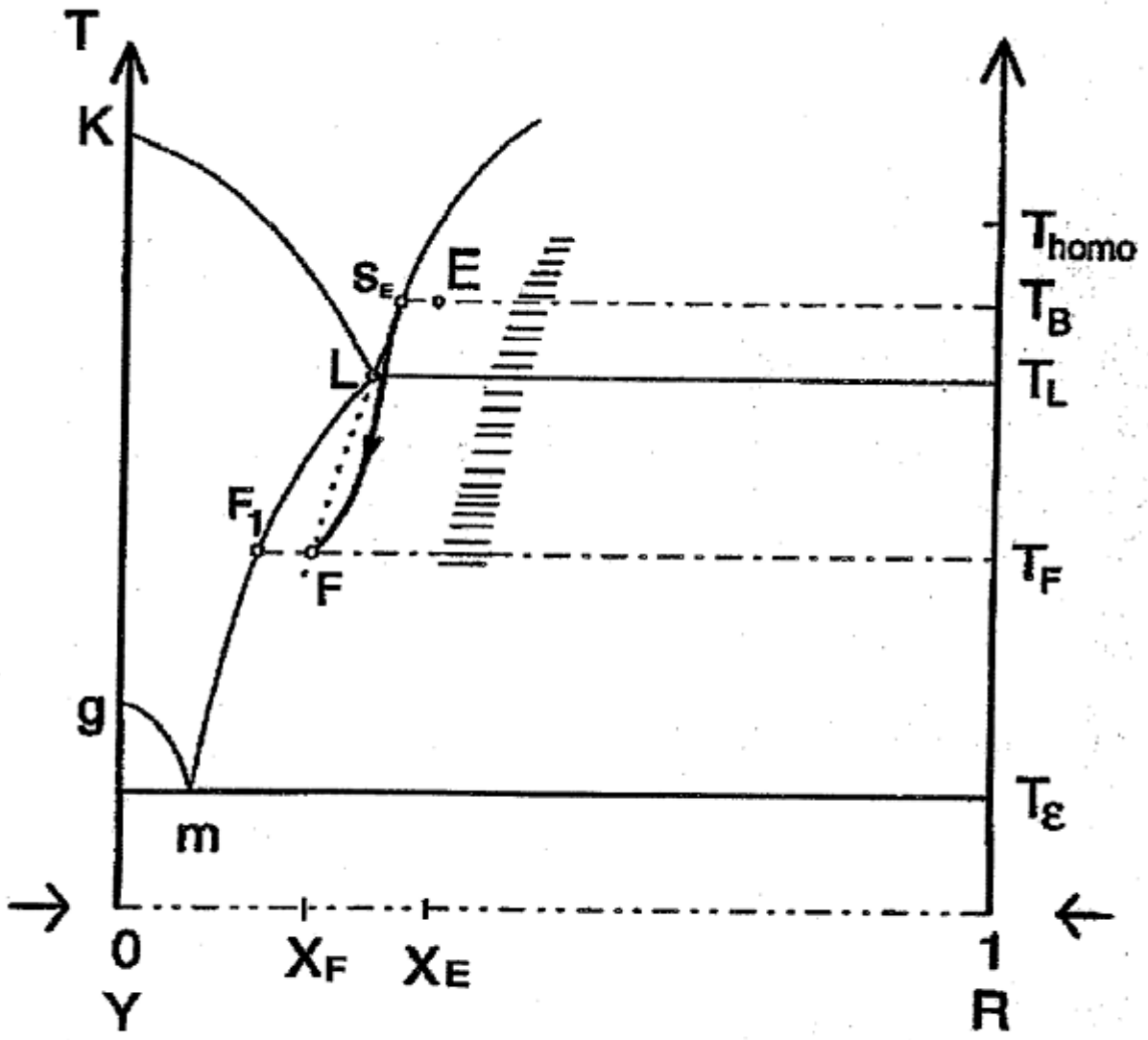


FIG.7

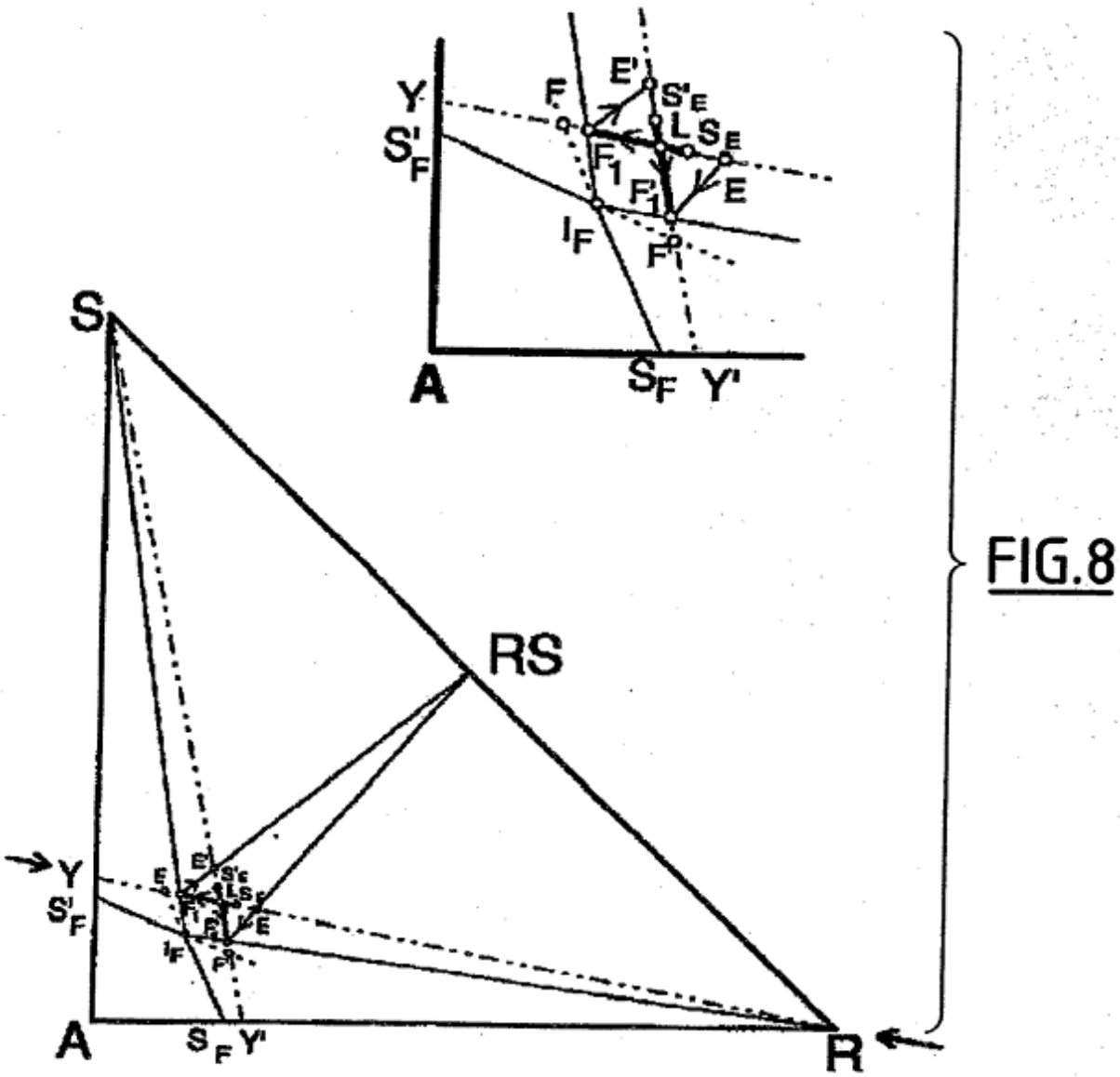


FIG.8

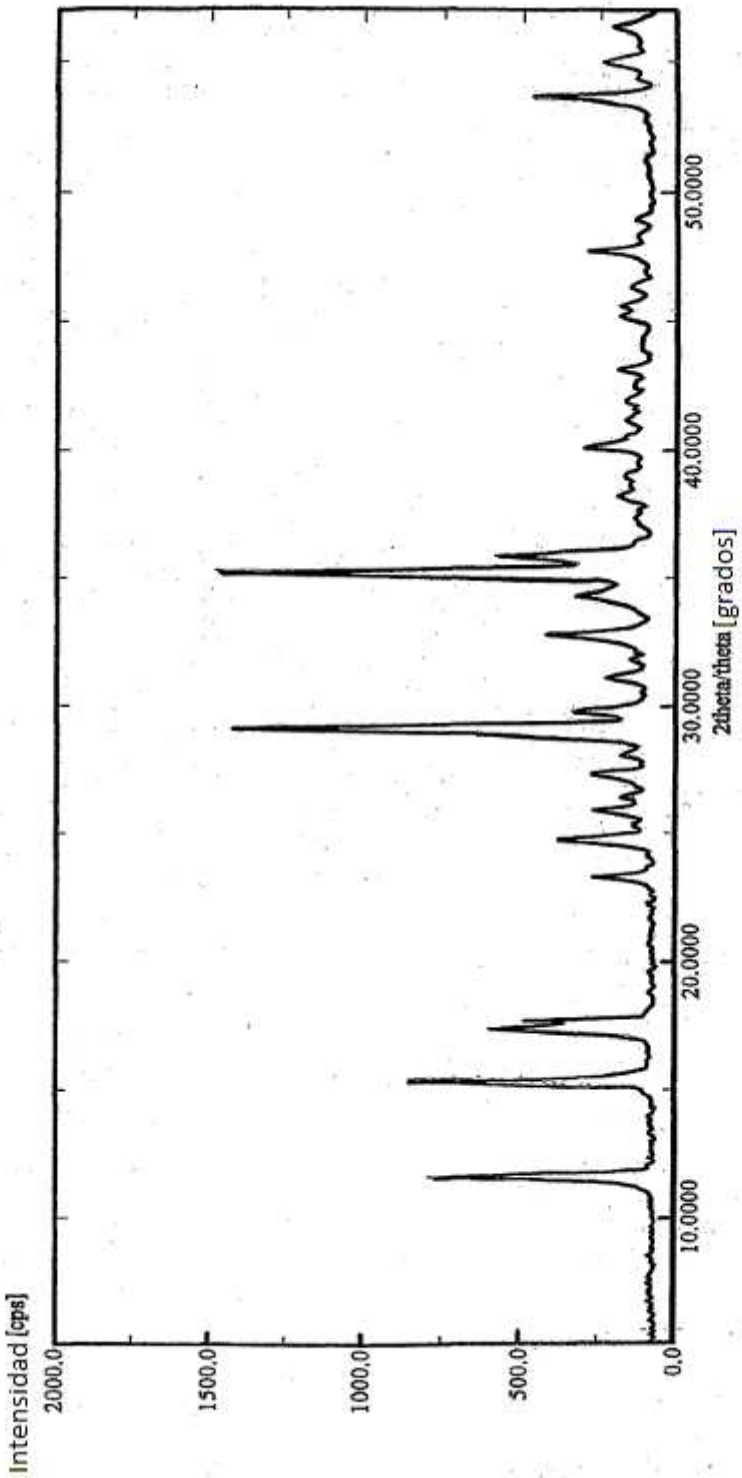

FORMA II
Intensidad [cps]
2000,0
1500,0
1000,0
500,0
0,0
10,0000
20,0000
30,0000
40,0000
50,0000
2theta/theta [grados]

FIG.9

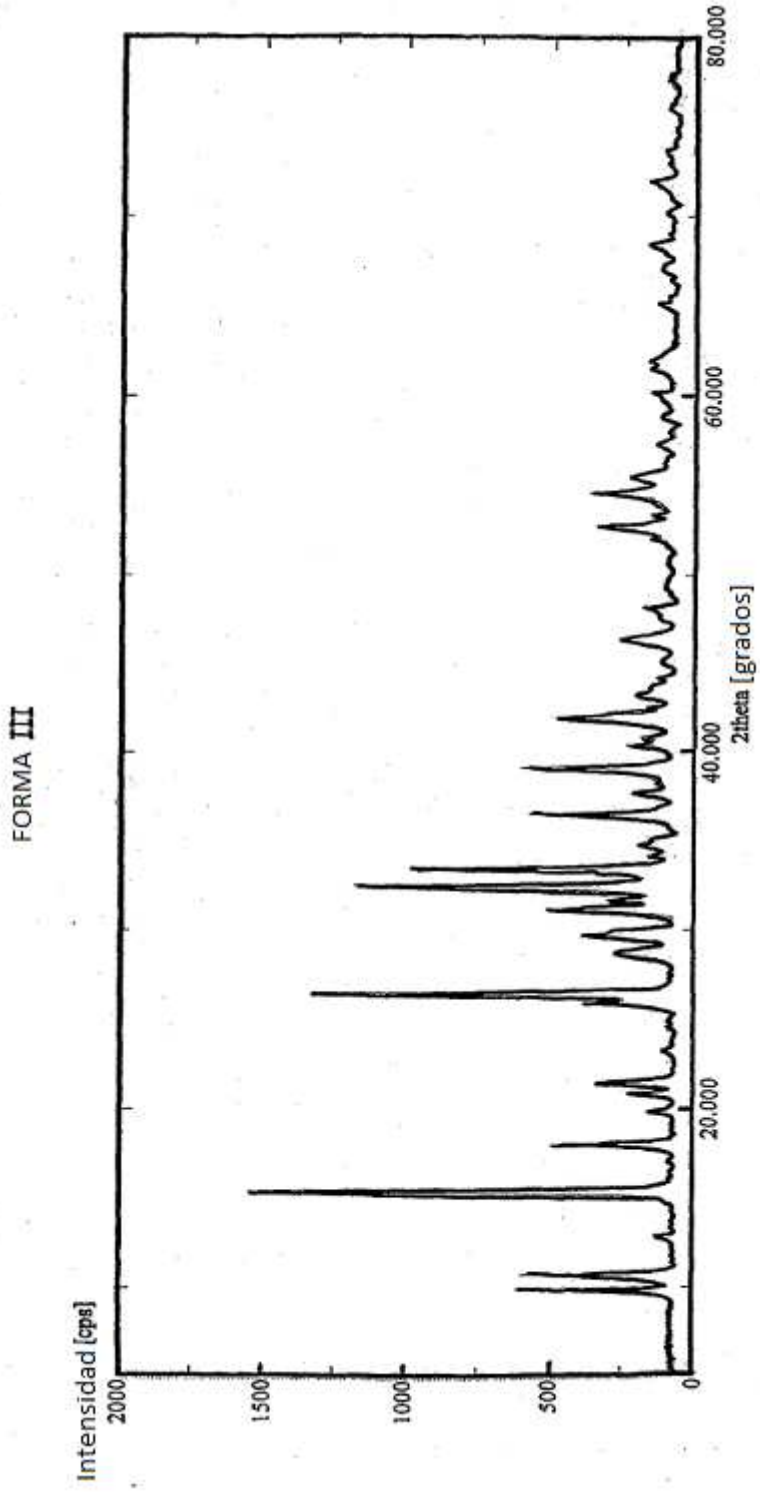

FORMA III
Intensidad [cps]
2000
1500
1000
500
0
20.000
40.000
60.000
80.000
2theta [grados]

FIG.10

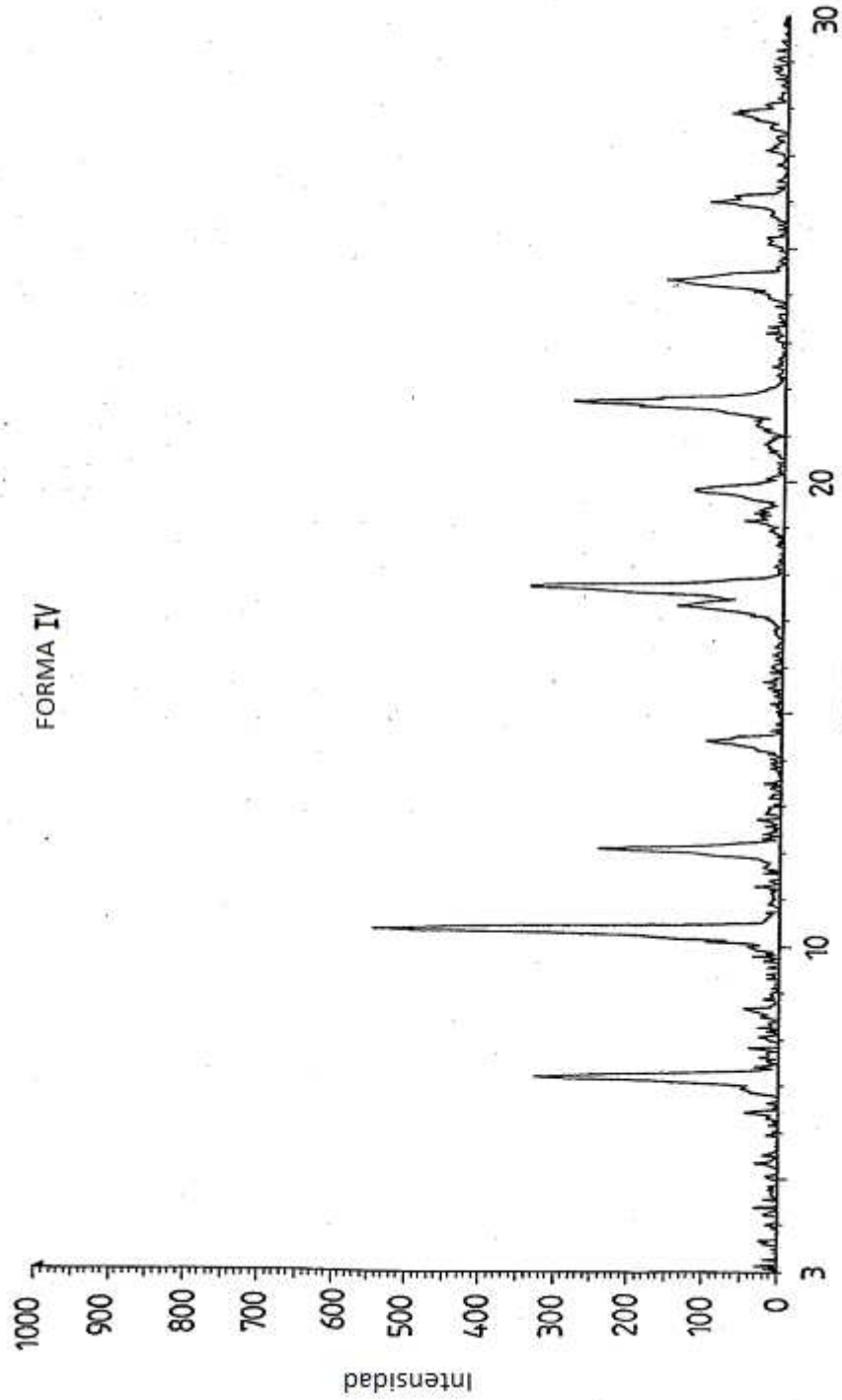

FORMA IV
Intensidad
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
2-Theta [grados]

FIG.11

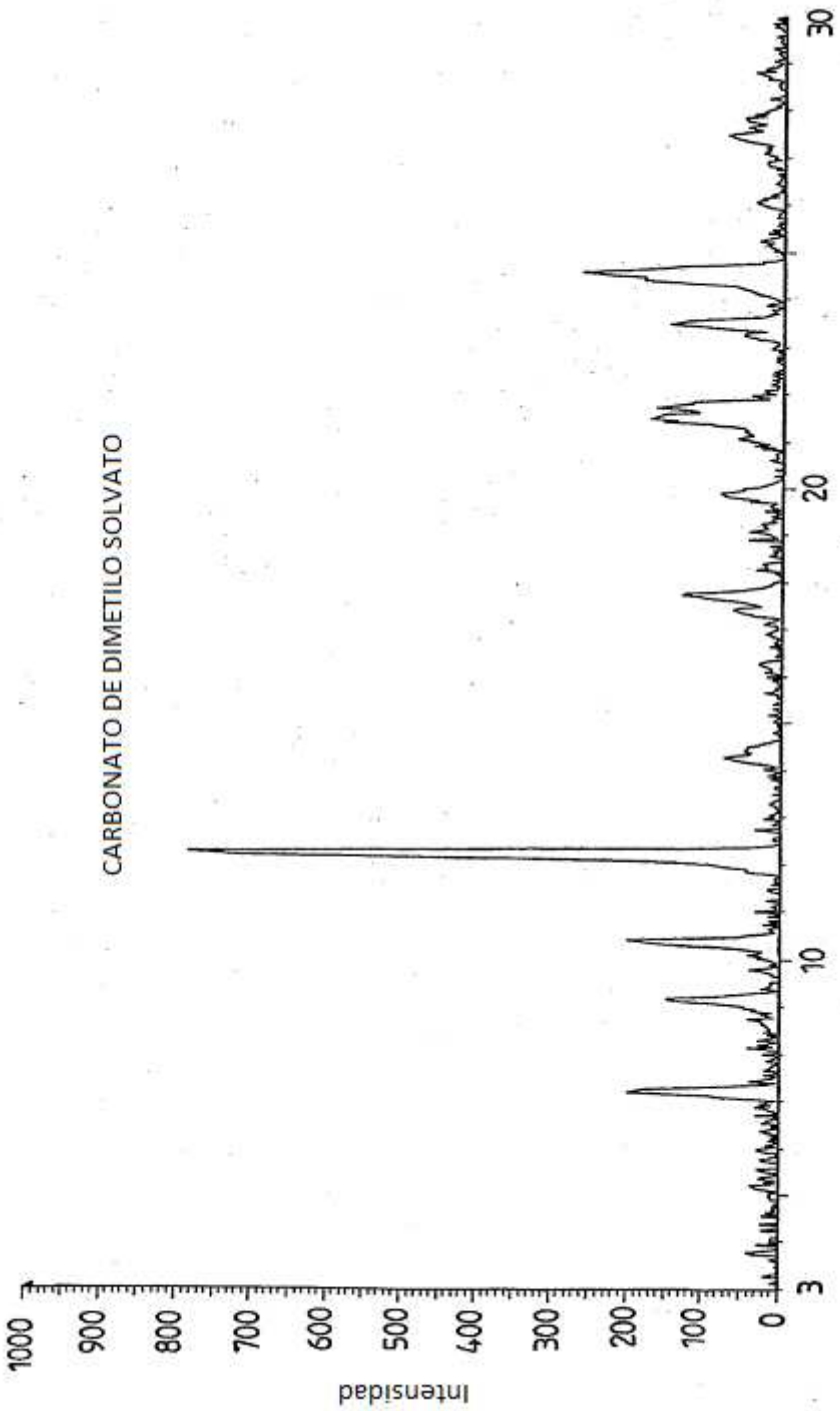

CARBONATO DE DIMETILO SOLVATO
Intensidad
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
2-Theta [grados]

FIG.12

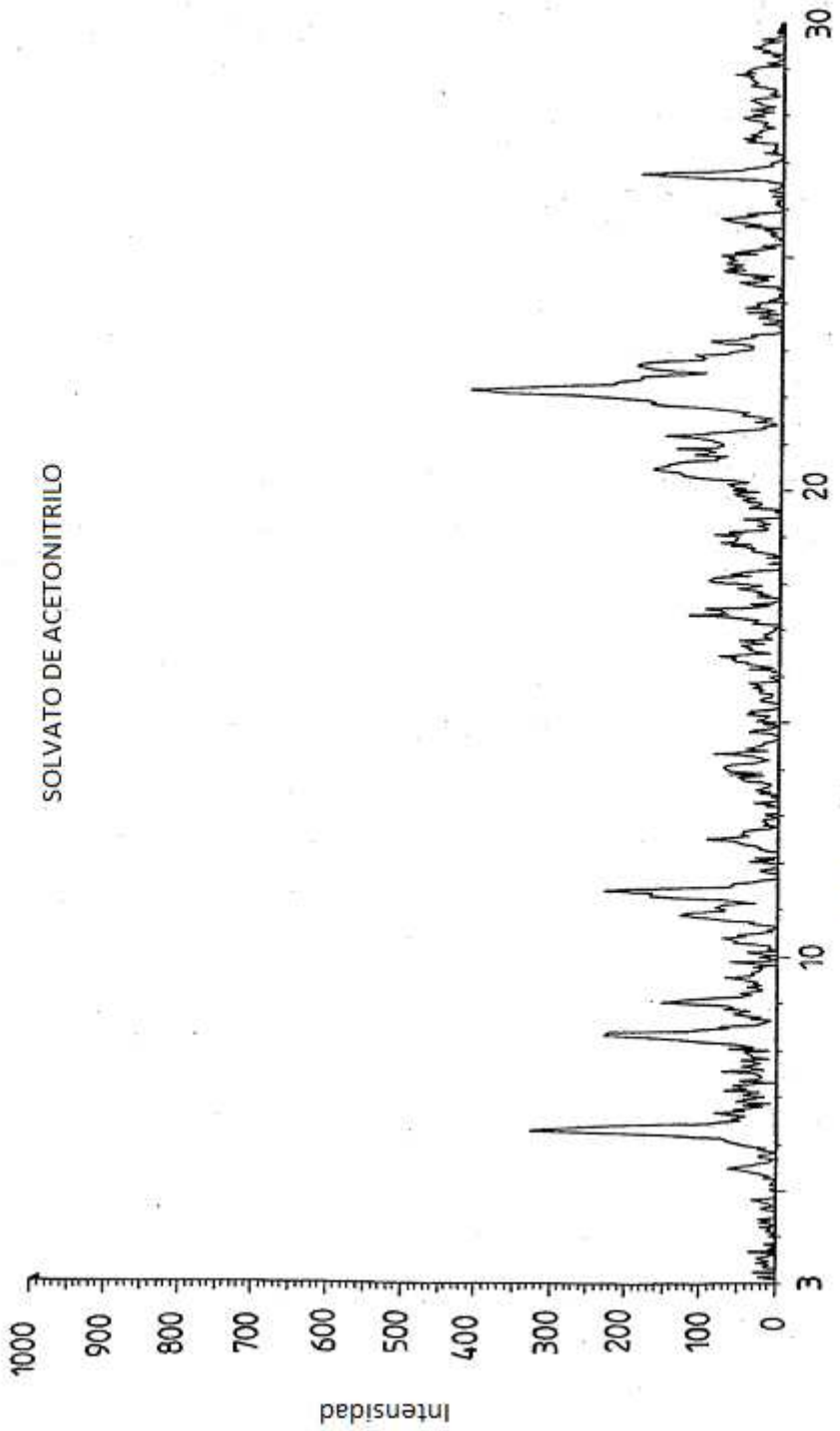

SOLVATO DE ACETONITRILO
Intensidad
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
10
20
30
2-Theta [grados]

FIG.13

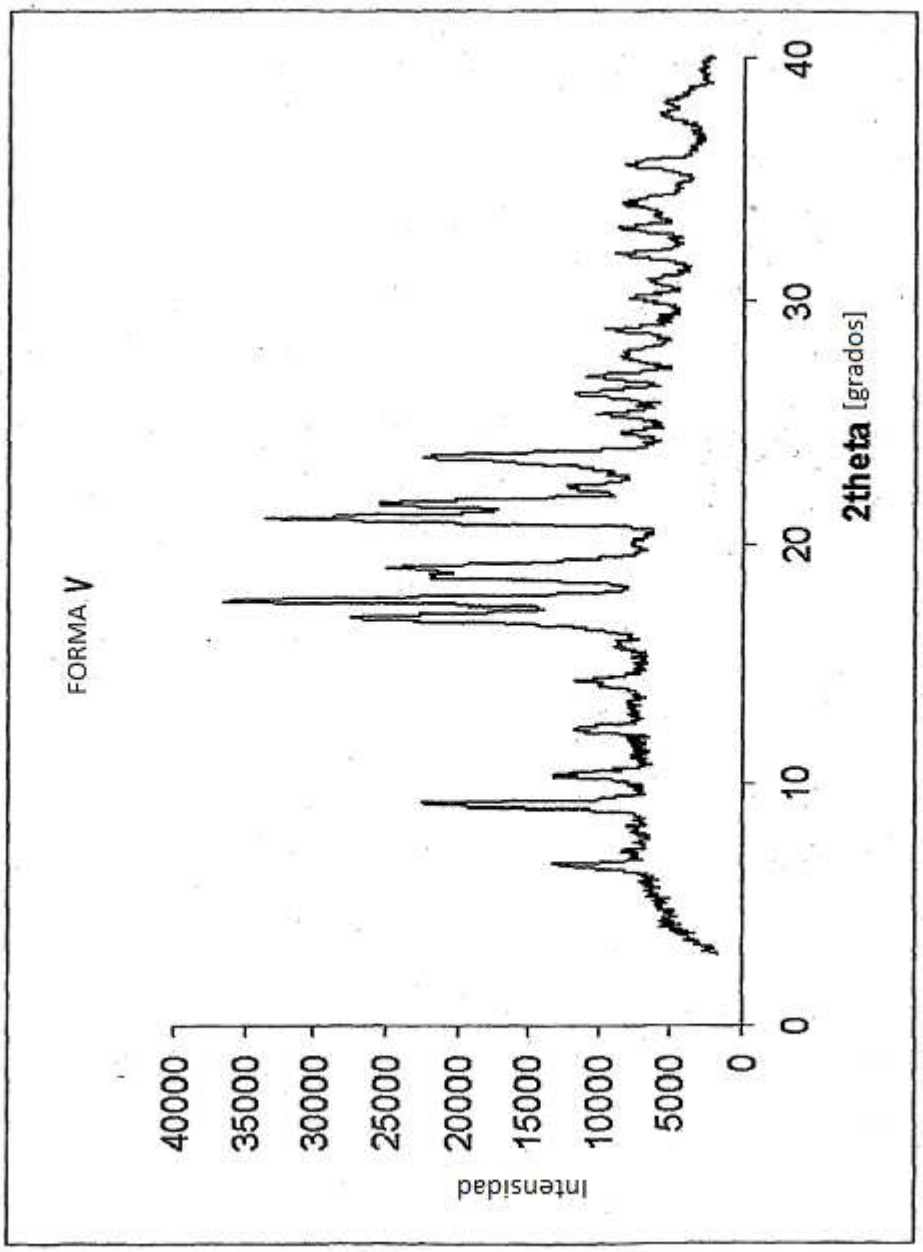

FORMA V
Intensidad
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
20
30
40
2theta [grados]

FIG.14

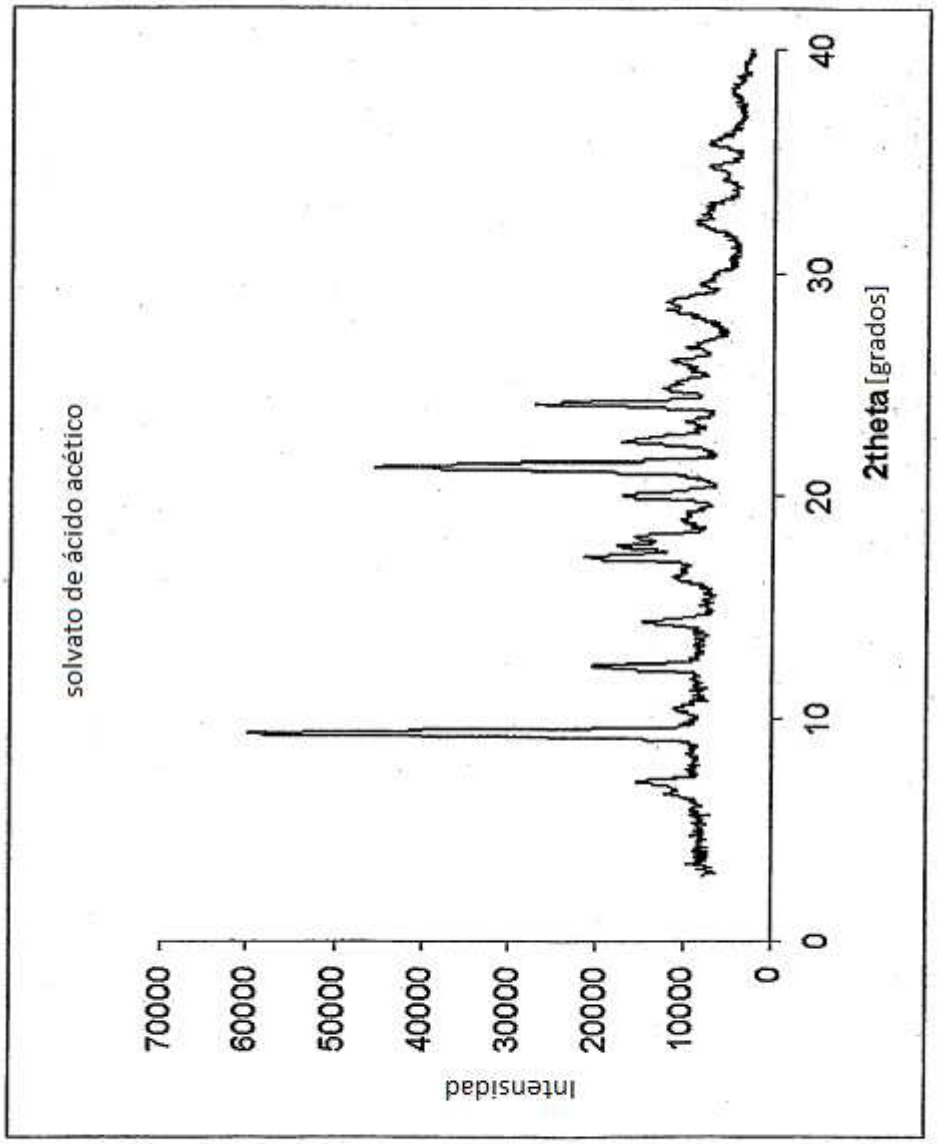

solvato de ácido acético
Intensidad
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
10
20
30
40
2theta [grados]

FIG.15

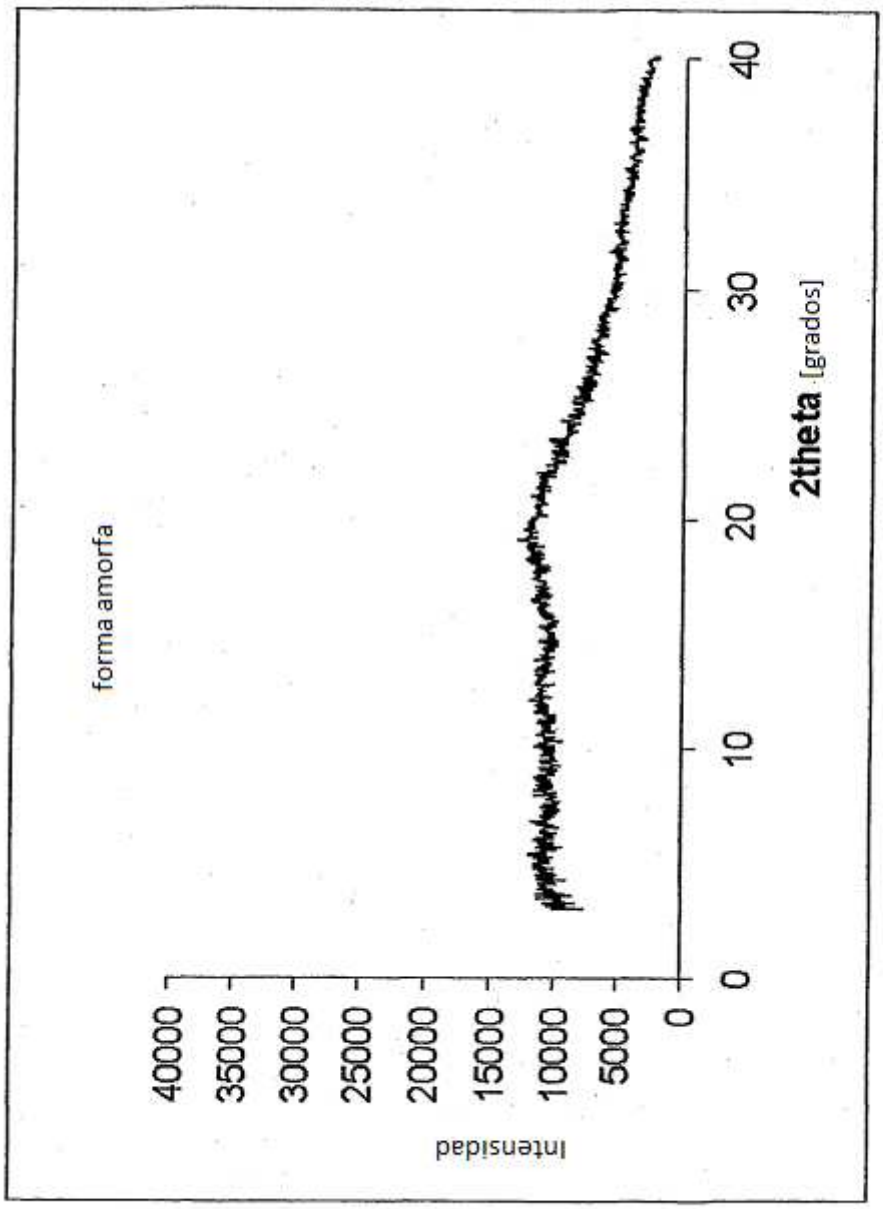

forma amorfa
Intensidad
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
20
30
40
2theta [grados]

FIG.16