

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 808**

51 Int. Cl.:

**C07C 317/50** (2006.01)

**C07C 315/06** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2003 PCT/FR2003/003799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2004 WO04060858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003 E 03799631 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 1572635**

54 Título: **Método para la producción de formas cristalinas y formas cristalinas de Enantiomeros ópticos de modafinil**

30 Prioridad:

**20.12.2002 FR 0216412**

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

**31.07.2017**

73 Titular/es:

**TEVA SANTÉ (100.0%)  
100-110 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 2 627 808 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).

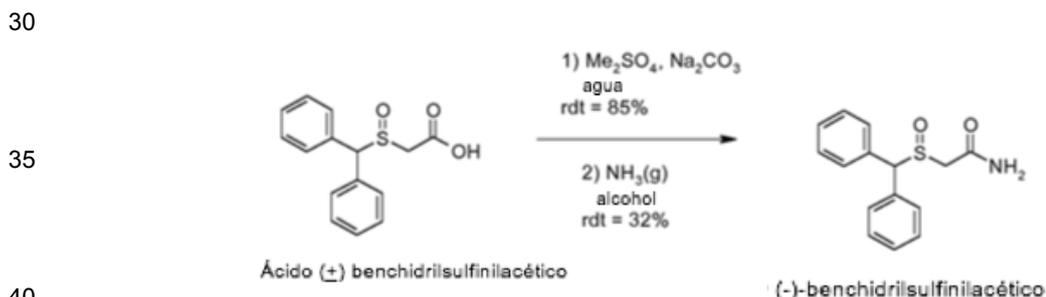
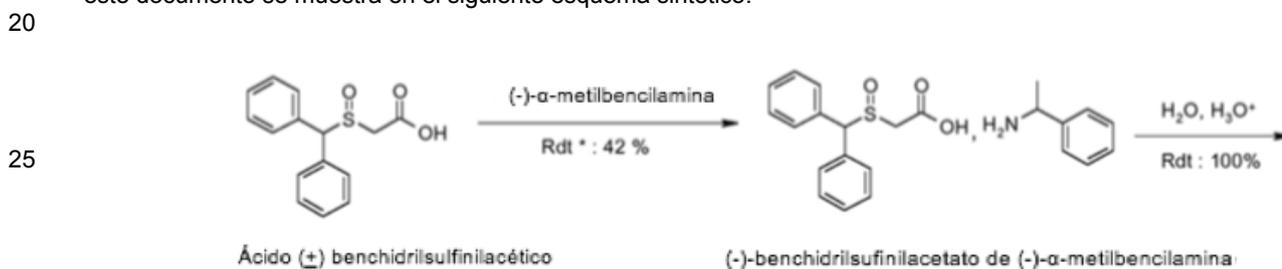
**Método para la producción de formas cristalinas y formas cristalinas de Enantiómeros ópticos de modafinil****Descripción**

5 **[0001]** La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una forma cristalina de los enantiómeros de modafinilo. La solicitud describe formas cristalinas que pueden obtenerse por este proceso.

**[0002]** La solicitud describe un nuevo procedimiento para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (+) modafínico.

10 **[0003]** La patente de EE.UU. 4.177.290 describe modafinilo en forma racémica, también llamado (+) 2-(benchidrilsulfinilo)acetamida o (+) 2-[(di-fenilmetilo)sulfinilo]acetamida, como un compuesto que tiene propiedades estimuladoras del sistema nervioso central.

15 **[0004]** La patente de EE.UU. 4.927.855 describe los dos enantiómeros ópticos de modafinilo. Se describe específicamente el enantiómero levógiro y su uso como un antidepresivo o estimulante en el tratamiento de la hipersomnia y trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. El proceso para la preparación de los dos enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido modafínico (±) o ácido benchidrilsulfinilacético (±) descrito en este documento se muestra en el siguiente esquema sintético:



\*con respecto al ácido (-)-benchidrilsulfinilacético

45 **[0005]** Este método consiste en la producción, en una primera etapa, de una duplicación de enantiómeros ópticos del ácido (±) modafínico a través de la formación de diastereoisómeros con un agente de α-metilbencilamina ópticamente activa.

50 **[0006]** (-)-Benchidrilsulfinilacetato de (-)-α-metilbencilamina es entonces convertido por ácido de hidrólisis en ácido (-)-benchidrilsulfinilacético. Esto se esterifica en presencia de sulfato de dimetilo y amidado en presencia de amoníaco (gas). El enantiómero (-) o l (levorrotatorio) de modafinilo se obtiene por este método con un rendimiento global de 5,7% en relación con el ácido (±) modafínico calculado sobre la base de los rendimientos para cada paso.

55 **[0007]** Day et al. (Chem. Commun., 2006, 54-56) analiza el polimorfismo latente del ácido maleico, y reportaron el descubrimiento de un segundo polimorfo cristalino de ácido maleico.

**[0008]** Dziubek et al. (J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 12620 a 12621) se refiere a polimorfos cuasi-iso-estructurales de etnilbenceno, más particularmente, a la resolución de CH (alquino)-π(areno) y las interacciones cooperativas CH(alquino)-π(alquino) por congelación bajo presión.

60 **[0009]** Sanphui et al. (Chem. Commun., 2011, 47, 5013 a 5015) da a conocer dos nuevos polimorfos de cristal y una fase amorfa de la curcumina. El polimorfo 2 se describe por tener una mayor velocidad de disolución y una mejor solubilidad que el polimorfo 1 conocido.

65 **[0010]** La invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma polimórfica del enantiómero levo o dextrogiro de modafinilo, caracterizado porque se produce un espectro de difracción de rayos X que comprende

picos de intensidad a distancias reticulares: 8,54; 4,27; 4,02; 3,98 (Å), método que comprende las etapas de:

- 5 i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 2-metilo-2-pentanol, 1,2 propanodiol, alcohol de t-amilo, acetato de metilo, acetato de etilo, n-propilo, acetato de isopropilo, n-butilo, formiato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter de dibutilo, éter isopropílico, éter t-butilmetílico, tetrahidropirano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, orto, meta y para-xileno, una mezcla de orto, meta y/o para-xileno, metoxibenceno, nitrobenzoceno, benzotrifluoruro, tolueno, acetona, metiloetilcetona, metiloisobutilcetona, butan-2-ona, ciclopentanona, isobutilmetilcetona, 2-pentanona, 3-pentanona, ácido acético, piridina, acetonitrilo, propionitrilo, 4-metilmorfolina, N,N-dimetiloacetamida, nitrometano, trietilamina, N-metilopirrolidona, heptano, 2,2,4-trimetilopentano, ciclopentano, ciclohexano, dimetilcarbonato, agua y mezclas de alcohol/agua;
- 10 ii) cristalizar el enantiómero del modafinilo;
- iii) recuperar la forma cristalina del enantiómero de modafinilo así obtenido.

15 **[0011]** El término "enantiómero" se refiere a moléculas estereoisómeras que son imágenes especulares una de la otra no superponibles. Los enantiómeros se designan típicamente por cualquiera de (+) y (-) por (d) y (l), lo que indica una rotación óptica en el centro quiral.

20 **[0012]** La estereoisomería también pueden estar indicada por (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 designará indiferentemente enantiómero l o (-), el enantiómero dextrógiro siendo por su parte designado enantiómero d o (+).

25 **[0014]** Ahora se ha encontrado un procedimiento que permite 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 de disolvente de recristalización implementado.

30 **[0015]** El término "forma cristalina" se refiere indistintamente para los fines de la presente descripción, una forma polimórfica o solvato.

**[0016]** El término "forma polimórfica" se refiere a una estructura organizada que implica sólo las moléculas de soluto, que tiene una huella característica de cristal.

35 **[0017]** El término "solvato" se refiere a una estructura organizada que tiene una huella de cristilina característica que implica moléculas de soluto y moléculas de disolvente. Los solvatos que implican una molécula de soluto a una molécula de disolvente se denominan solvatos verdaderos.

40 **[0018]** Además, los inventores han mostrado que el l-modafinilo y el modafinilo-d preparados de acuerdo con las condiciones descritas en la Patente de EE.UU. 4.177.290 se obtienen en la forma de una única forma polimórfica denominada Forma I, la cual corresponde a la forma termodinámicamente polimórfica más estable en condiciones normales de temperatura y presión. La Declaración del Dr. John Mallamo, presentada el 22 de marzo de 2012 en la parte del proceso de revisión de la solicitud en la que se basa esta patente, indica que US 4.177.290 se refiere a un racemato de modafinilo, y los métodos de preparación descritos producen una mezcla racémica de modafinilo. Se confirma que US 4.177.290 no se refiere a enantiómeros individuales de modafinilo. La forma I muestra el patrón de difracción X abajo de la que d representa el espaciado reticular y la relación (I/I<sub>0</sub>) de la intensidad relativa .

45

CRL 40982 FORMA I		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
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
Difractómetro: Rigaku Miniflex (Elxience)		

5 [0019] Las formas cristalinas de un compuesto dado en general tienen propiedades físicas, farmacéuticas, fisiológicas y biológicas muy distintas unas de otras.

[0020] En este sentido, las formas cristalinas del modafinilo ópticamente activo, en particular formas polimórficas, son interesantes en cuanto a que tienen diferentes características ventajosas en comparación con la Forma I.

10 [0021] Se ha descubierto ahora un nuevo proceso para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±)-modafínico, permitiendo dicho método el aislamiento de cada enantiómero con una pureza óptica y los rendimientos mucho más altos que los descritos en la patente US 4.927.855.

15 [0022] De manera particularmente ventajosa, ahora se ha desarrollado un método de duplicación de los dos enantiómeros ópticos del ácido (±)-modafínico por cristalización preferencial, aplicable ventajosamente en una escala preparativa.

[0023] Este ácido proceso de duplicación del ácido (±)-modafínico tiene muchas ventajas:

- 20
- se evita el uso de un agente quiral intermedio costoso del cual la preparación subsiguiente implica rara vez una pérdida inferior al 10% (De Min, M., Levy, G. et Micheau AD 1988; J. Chem. Phys 85, 603-19).
  - ambos enantiómeros se obtienen directamente, contrariamente al método que utiliza la resolución clásica por formación de sales diastereoméricas;
  - el rendimiento es teóricamente cuantitativo como resultado de reciclaje sucesivo de aguas madre;
- 25
- purificación de cristales brutos de enantiómeros es fácil.

[0024] Por tanto, la invención tiene como objetivo proporcionar un procedimiento para preparar las formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo.

30 [0025] La invención también tiene como objetivo proporcionar un nuevo método de preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo, incluyendo el enantiómero levógiro de modafinilo.

• MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS POLIMORFOS DE I-MODAFINILO

35 [0026] Estos objetivos y otros se consiguen mediante la presente invención. La solicitud describe un proceso para la preparación de formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo, que comprende las siguientes etapas:

- disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente distinto al etanol;
  - cristalizar dicho enantiómero de modafinilo; y
- 40
- recuperar la forma cristalina de dicho enantiómero de modafinilo así obtenido.

45 [0027] Para los fines de esta solicitud, el disolvente usado en la etapa i) del proceso, también llamado "disolvente de recristalización" es un disolvente capaz de asegurar la cristalización de dicho enantiómero óptico de modafinilo, la preferencia a presión atmosférica. Esto es, en otras palabras, 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 comprende al menos uno de los enantiómeros en solución diluida en un disolvente;
  - en un segundo intervalo de temperatura y la concentración separada del primero, un segundo sistema de dos fases que comprende dichos cristales de enantiómero en presencia de una solución saturada,
- 50

las dos zonas están separadas entre sí por la curva de solubilidad de dicho enantiómero  $T (^{\circ}\text{C}) = f$  (concentración de enantiómero) a la presión considerada.

55 [0028] En general, la cristalización de la etapa ii) consiste en mover el sistema de una sola fase al sistema de dos fases mediante la variación de la temperatura y la concentración.

60 [0029] Ejemplos ilustrativos de disolventes que pueden ser adecuados para el proceso de recristalización de acuerdo con la aplicación, es posible que, en particular, disolventes de alcohol son mencionados, disolventes de éster de ácido carboxílico, disolventes de éter, disolventes clorados, disolventes aromáticos, disolventes cetónicos alifáticos inferiores. Otros disolventes son, por ejemplo, disolventes ácidos carboxílicos, disolventes polares no próticos, hidrocarburos alicíclicos, hidrocarburos alifáticos, carbonatos, heteroaromáticos, agua.

65 [0030] Entre los disolventes alcohólicos, se puede mencionar alcoholes de alquilo inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 2-metilo-2-pentanol, 1,2-propanodiol, alcohol t-amílico, metanol, propanol e isopropanol, siendo particularmente preferidos.

- [0031] Entre los disolventes de ácido carboxílico de tipo éster que se pueden mencionar se incluyen acetatos de alquilo tales como acetato de metilo, acetato de etilo, n-propilo acetato de isopropilo, n-butilo, formiatos de alquilo tales como formiato de etilo, acetato de etilo, siendo particularmente preferidos.
- 5 [0032] Los siguientes son útiles como disolventes etéreos, recristalización, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter isopropílico, éter t-butilmetílico, tetrahidropirano, tetrahidrofurano siendo particularmente preferidos.
- 10 [0033] Entre los disolventes clorados, se pueden citar hidrocarburos clorados, en particular, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diclorometano e hidrocarburos aromáticos clorados tales como clorobenceno.
- [0034] Ejemplos de disolventes aromáticos incluyen orto, meta, para-xileno o una mezcla de orto, meta y para-xileno, metoxibenceno, nitrobenzoceno, benzotri fluoruro, tolueno, orto-, meta y para-xileno siendo particularmente preferidos.
- 15 [0035] Los siguientes son útiles como disolventes de disolventes cetónicos tales como acetona, metilo etil cetona, metilisobutilcetona, butan-2-ona, ciclopentanona, isobutilmetilcetona, 2-pentanona, 3-pentanona.
- [0036] Como ejemplos de disolvente de ácido carboxílico, se puede citar en particular el ácido acético.
- 20 [00 37] Como ejemplos de disolvente heteroaromático, se puede citar en particular piridina.
- [0038] Ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen acetonitrilo, propionitrilo, 4-metilo-morfolina, N,N-dimetilacetamida, nitrometano, trietilamina, N-metilo-pirrolidona (NMP).
- 25 [0039] Ejemplos de hidrocarburos alifáticos incluyen heptano, 2,2-4-trimetilopentano.
- [0040] Ejemplos de hidrocarburos alicíclicos incluyen ciclopentano, ciclohexano.
- 30 [0041] Ejemplos de carbonatos incluyen carbonatos de alquilo tales como carbonato de dimetilo.
- [0042] Según una realización preferida del método según la invención, se elige el disolvente de cristalización a partir de acetona, metanol, dioxano 1-4, acetato de etilo, mezclas de orto, meta, para-xileno, isopropanol, n-propanol, carbonato de dimetilo, tetrahidrofurano, cloroformo y metiletilcetona, agua y mezclas de alcohol/H<sub>2</sub>O.
- 35 [0043] Por lo tanto, las formas cristalinas de los enantiómeros ópticos de modafinilo se pueden obtener mediante recristalización de los enantiómeros en ciertos disolventes, la naturaleza y, posiblemente, las condiciones de cristalización que determinan principalmente el tipo de la forma cristalina obtenida.
- 40 [0044] El disolvente de recristalización, por su interacción con los grupos funcionales y sustituyentes electro aceptores o donadores de electrones, de hecho puede favorecer ciertas disposiciones moleculares que dan lugar a una forma cristalina determinada en las condiciones de cristalización.
- [0045] Generalmente, el disolvente de recristalización se calienta en práctica en la etapa i), en particular bajo reflujo, hasta la disolución completa del enantiómero óptico de modafinilo en el disolvente. Si la concentración del enantiómero modafinilo óptico en la etapa i) no es un factor crítico de la cristalización, sin embargo, se prefiere operar en presencia de un enantiómero óptico de la concentración de modafinilo cerca de la concentración de saturación en el disolvente de recristalización considerado.
- 45 [0046] Según una realización, el enantiómero óptico de modafinilo está disuelto mediante el calentamiento del disolvente a reflujo y una cantidad adicional de dicho enantiómero óptico se añade en porciones a fin de lograr la saturación. El disolvente adicional se puede añadir para asegurar la disolución completa.
- 50 [0047] Según otra forma de realización, el enantiómero óptico de modafinilo se pone en suspensión en el disolvente calentado a reflujo, y una cantidad adicional de disolvente se añadió en porciones con el fin de obtener una solución homogénea y por lo tanto alcanzar la saturación.
- 55 [0048] El proceso de cristalización del enantiómero óptico de modafinilo en la etapa ii) se puede acelerar mediante técnicas conocidas para los expertos en la técnica, a saber, el enfriamiento de la solución, la evaporación de una parte del disolvente, añadiendo un antidisolvente o sembrar la solución con cristales de modafinilo ópticamente activos de la misma forma cristalina de la esperada. Muy a menudo, la mezcla se agita a lo largo del proceso de cristalización, a fin de obtener una suspensión homogénea y la renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada cristalito.
- 60 [0049] El proceso de cristalización de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo bajo condiciones termodinámicas o cinéticas.
- 65

[0050] Para los fines de esta descripción, el término "cristalización en las condiciones termodinámicas" comprende una cristalización realizada bajo condiciones en las que el equilibrio entre la solución homogénea, con una mano, y la solución saturada en presencia de cristales de L o D de modafinilo, por el contrario, se mantiene.

5 [0051] Por ejemplo, una cristalización termodinámica puede lograrse enfriando lentamente la solución obtenida en la etapa i), típicamente por enfriamiento de la solución a temperatura ambiente o mediante la aplicación de una velocidad o un gradiente de enfriamiento inferior o igual a 0,75°C/min, preferiblemente de 0,6°C y más preferiblemente de 0,5°C/min.

10 [0052] El término "cristalización realizada bajo condiciones cinéticas", tal como se define en el presente documento, comprende la cristalización en la que el equilibrio entre la solución homogénea, con una mano, y la solución saturada en presencia de cristales o de l-modafinilo, por el contrario, se desplaza de repente hacia el último dominio de dos fases, es decir, hacia la formación de cristales.

15 [0053] De forma ilustrativa, puede realizarse la denominada cristalización cinética especialmente por enfriamiento rápido, por ejemplo mediante la aplicación de un gradiente de enfriamiento de 300°C/min, o por precipitación mediante la adición de un antidisolvente a la solución obtenida en el paso i).

20 [0054] De forma ilustrativa, estos dos tipos de cristalización termodinámica o cinética se llevan a cabo en la presente descripción de un enfriamiento lento o rápido.

[0055] Por supuesto, cualquier otra técnica de cristalización tal como evaporación del disolvente o precipitación, que permite un funcionamiento en condiciones cinéticas y/o termodinámicas, también está dentro del alcance del proceso de acuerdo con la invención.

25 [0056] Así, en una realización particular, la cristalización en la etapa ii) se puede llevar a cabo por precipitación, opcionalmente en la presencia de cristales de siembra de la forma cristalina deseada.

30 [0057] Los inventores han demostrado además que ciertos disolventes pueden conducir a formas cristalinas, más específicamente a formas polimórficas, diferentes dependiendo de si la cristalización se lleva a cabo bajo condiciones cinéticas o termodinámicas.

[0058] Según un modo preferido de realización, la cristalización implica el enfriamiento de la solución obtenida en el paso i).

35 [0059] En su caso, en una primera forma de realización, el enfriamiento es rápido y generalmente corresponde a remojo de la solución obtenida en la etapa i) en un baño de temperatura inferior o igual a 0°C, tales como un baño de agua helada durante un tiempo suficiente para permitir la cristalización completa de la solución, o, alternativamente, a un enfriamiento con un gradiente de enfriamiento que van por ejemplo entre - 1°C y - 5°C/min.

40 [0060] De acuerdo con una segunda forma de realización, el enfriamiento es lento. En este contexto, la solución generalmente se deja enfriar desde la temperatura de reflujo del disolvente a temperatura ambiente o se enfría la solución con una rampa de enfriamiento preferiblemente entre - 0,1°C/min y - 0,8°C/min, y más preferiblemente cerca de - 0,5°C/min, en general, a una temperatura de 15° a 20°C.

45 [0061] Entre las combinaciones de disolventes/anti-disolventes preferidos de acuerdo con la invención, se pueden en particular mencionar las combinaciones de agua/acetona, acetonitrilo/agua, etanol/agua, metanol/agua, ácido acético/agua.

50 [0062] Por último, las formas cristalinas de los enantiómeros ópticos de modafinilo se pueden aislar por métodos convencionales tales como la filtración y centrifugación.

[0063] De forma ilustrativa, el método de preparación de acuerdo con la invención se implementa más particularmente con el enantiómero levógiro de modafinilo.

55 [0064] La forma cristalina obtenida de acuerdo con este método es una forma polimórfica.

[0065] Se observará a este respecto que, en general, cada uno de los enantiómeros (l) y (d) de un compuesto químico deseado conducen, cuando se recristalizan en las mismas condiciones experimentales, a formas cristalinas, incluyendo polimórficas, realizándose espectros de difracción de rayos X en el mismo polvo.

60 [0066] A este respecto, nos referiremos en particular a la obra de J. Bernstein "Polymorphism in molecular crystals", 2002, University Press, Oxford, Reino Unido, y la publicación de G. Coquerel, Enantiomer, 2000; 5 (5): 481-498; Gordon and Breach Science Publishers.

65 [0067] Por esta razón, la forma dextrógiro con espectros de difracción de rayos X de las formas cristalinas son

idénticos a los de la forma levógira se descritos a continuación y viceversa son parte de la invención.

**[0068]** En lo que sigue, las formas polimórficas designadas formas I, II, III, IV y V cubren de este modo las formas CRL40982 formas I, II, III, IV, V obtenidas de las formas levógiras de enantiómeros y formas CRL40983 formas I, II, III, IV, V obtenidas a partir del enantiómero dextrógiro.

#### Forma I

**[0069]** En este contexto, el procedimiento utilizando un disolvente seleccionado entre acetona, etanol, dioxano 1-4, acetato de etilo y mezclas de orto, meta, para-xileno, y un paso lenta cristalización por enfriamiento conduce a la producción de la forma I o forma I CRL40982.

**[0070]** El método que utiliza un disolvente seleccionado de metanol, agua o mezclas de alcohol/agua, especialmente metanol/agua y etanol/agua, y una etapa de cristalización por enfriamiento rápido conduce a la obtención de la forma I o forma I CRL 40982.

**[0071]** Según una variante igualmente preferida de la invención, el proceso usando metanol y la etapa de cristalización por precipitación mediante la adición de agua fría como metanol antidisolvente conduce a la forma I.

#### Forma II

**[0072]** La solicitud da a conocer un método que utiliza un disolvente en la etapa i) seleccionado a partir de isopropanol, acetato de etilo, n-propanol, o etanol desnaturalizado con tolueno, y una etapa de cristalización por enfriamiento rápido conduce a una forma polimórfica designada forma II o forma II CRL 40982.

**[0073]** Según una variante del proceso, la forma II puede también lograrse mediante un enfriamiento lento en isopropanol.

**[0074]** 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

**[0075]** Según otra variante del método descrito en la solicitud, el disolvente usado en la etapa i) es acetona, y la etapa de cristalización ii) comprende un enfriamiento rápido, este aparentemente llevando a la la obtención de una forma polimórfica denominada forma III o forma III CRL 40982.

#### Forma IV

**[0076]** A diferencia del método descrito en la solicitud, el disolvente usado en la etapa i) se selecciona de tetrahidrofurano, cloroformo y metiloetilcetona, y la etapa de cristalización ii) comprende el enfriamiento lento de la solución, lo que obtiene una forma polimórfica denominada forma IV o forma IV CRL 40982.

**[0077]** 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

**[0078]** Alternativamente al método descrito en la solicitud, 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, obteniéndose una forma polimorfa designada V.

#### Solvato de dimetilcarbonato

**[0079]** Cuando el disolvente usado en la etapa i) es carbonato de dimetilo y la cristalización es un enfriamiento lento, se obtiene un solvato de (-)-modafinilo de dimetilcarbonato.

#### Solvato de ácido acético

**[0080]** 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**

**[0081]** La solicitud describe la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 forma II, caracterizado porque se produce un espectro de difracción que comprende picos de intensidad en espaciamentos

## ES 2 627 808 T3

reticulares: 11,33; 8,54; 7,57; 7,44; 4,56; 3,78; 3,71 Å, las líneas de corriente que corresponden a los espaciados reticulares de: 8,54; 7,57; 7,44; 4,56; 3,78; 3,71 Å siendo particularmente característicos.

5 **[0082]** Específicamente, el siguiente patrón de difracción de rayos X, en el que d representa el espaciado reticular y I/I<sub>0</sub> la intensidad relativa:

CRL 40982 FORMA II		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
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: Rigaku Miniflex (Elxience)		

10 **[0083]** La solicitud describe la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 forma III, que se caracteriza por el espectro de difracción de rayos X que comprende picos de intensidad en las siguientes distancias reticulares d: 13,40; 12,28; 8,54; 7,32; 6,17; 5,01; 4,10; 3,97; 3,42; 3,20 Å, y las distancias reticulares d: 12,28; 8,54; 5,01; 4,10; 3,97; 3,42; 3,20 Å correspondiente a la mayor cantidad de rayos de intensidad característicos.

15 **[0084]** En este contexto, la solicitud describe más particularmente la forma III de (-)-modafinilo que produce el espectro de difracción X en el que el d representa la distancia reticular y la intensidad relativa I/I<sub>0</sub>:

CRL 40982 FORMA III		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
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: Rigaku Mini Flex (Elxience)		

## ES 2 627 808 T3

5 **[0085]** La solicitud describe la forma polimórfica del enantiómero levógiro de modafinilo designado CRL 40982 forma IV, caracterizada porque produce un espectro de difracción que comprende picos de intensidad en espaciamentos reticulares: 12,38; 8,58; 7,34; 6,16; 5,00; 4,48; 4,09; 3,66 Å, las líneas más característicos correspondientes a espaciados d de 12,38; 8,58; 7,34; 5,00; 4,09 Å.

10 **[0086]** Más específicamente, la forma IV de (-)-modafinilo se caracteriza porque se produce la siguiente difracción de rayos X, en la que d representa la distancia reticulada y la intensidad relativa I/I<sub>0</sub> de las líneas que comprenden las separaciones de intensidad:

CR L 40982 FORMA IV		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
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.		

15 **[0087]** La solicitud describe la forma polimórfica del enantiómero dextrógiro del modafinilo designado CRL 40983 forma V, caracterizada porque produce un espectro de difracción de rayos X que comprende picos de intensidad en espaciamentos reticulares: 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/I <sub>0</sub> (%)
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		

## ES 2 627 808 T3

**[0088]** La solicitud describe el solvato de carbonato de dimetilo de (-)-modafinilo, caracterizado por el siguiente espectro de difracción en el que d representa el espaciado reticular y la intensidad relativa I/I<sub>0</sub>:

5

SOLVATO DE DIMETILCARBONATO		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
7,17	12,3 1	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.		

**[0089]** La solicitud describe el solvato de ácido acético de enantiómeros de levógiro y dextrógiro de modafinilo se puede obtener por el método de recristalización de la invención, caracterizado porque produce un espectro de difracción de rayos X que comprende picos d intensidad a distancias reticulares de 9,45; 7,15; 5,13; 4,15; 3,67 (Å).

10

SOLVATO DE ÁCIDO ACÉTICO		
2-Theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> %
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

SOLVATO DE ÁCIDO ACÉTICO		
2-Theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> %
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		

**[0090]** La solicitud describe un método de conversión de una primera forma cristalina de uno de los enantiómeros del modafinilo en una segunda forma cristalina distinta del primer método, que comprende las etapas de:

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

**[0091]** Como disolventes pueden ser adecuados para este método, pueden mencionarse acetonitrilo.

10 **[0092]** En general, la forma cristalina inicial se mantiene en suspensión a una temperatura inferior a la temperatura de homogeneización, durante un tiempo suficiente para permitir la conversión total de la forma original. 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 a presión atmosférica, por lo general durante aproximadamente 72 horas.

15 **[0093]** De forma ilustrativa, este método se implementa con (-)-modafinilo.

**[0094]** En este contexto, de acuerdo con una realización particular de la aplicación, el método implementa la forma I en acetonitrilo en la etapa i), mediante el cual un solvato en acetonitrilo obtiene (-)-modafinilo.

20 **[0095]** A título indicativo, la forma I se lleva a cabo en suspensión durante varios días, preferiblemente durante 3 días a temperatura ambiente, a presión atmosférica.

25 **[0096]** La solicitud describe el solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo que puede obtenerse de acuerdo con el método de recristalización de la invención. Se caracteriza por el siguiente espectro de difracción en el que d representa el espaciado reticular y I/I<sub>0</sub> la intensidad relativa:

Solvato de acetonitrilo		
2 theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
5,46	16,17	46
6,25	14,14	95
7,17	12,32	5 1
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 INCLUYENDO LAS FORMAS POLIMÓRFICAS II, III, IV Y V DE (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE**

- 5 [0097] La solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden las formas polimórficas CRL 40982 forma II, CRL 40982 forma III, CRL 40982 forma IV o CRL 40982 forma V de (-)-modafinilo, CRL 40983 forma II, CRL 40983 forma III, CRL 40,983 forma IV y CRL 40983 forma V, respectivamente, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 [0098] 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).
- 15 [0099] En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas descritas en la solicitud 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, suspendido en un líquido o en un gel. El vehículo de suministro puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son capaces de asegurar la estabilidad de
- 20 formas polimórficas (por ejemplo, una suspensión de un polimorfo en aceite).
- [0100] Las composiciones farmacéuticas descritas en la solicitud incluyen formas polimórficas de (-)-modafinilo y (+)-modafinilo, II, III, IV o V, respectivamente, opcionalmente en mezcla entre sí y/o con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

**[0101]** Una composición sólida para la administración oral se prepara añadiendo al principio activo uno o más excipientes, en particular un material de carga, y, opcionalmente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un agente tensioactivo y un emulsionante, un solubilizante, un tinte, un sustituto del azúcar o un corrector de sabor, y dando forma a la mezcla, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsula.

5 **[0102]** Ejemplos de rellenos incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de patata.

10 **[0103]** Los ejemplos de aglutinantes incluyen gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, y/o polivinil pirrolidona (PVP), povidona, copovidona, dextrano, dextrina, ciclodextrina y sus derivados tales como hidroxipropilo-β-ciclodextrina.

**[0104]** Los ejemplos de sustitutos de azúcar incluyen el aspartamo, sacarina, ciclamato de sodio.

15 **[0105]** Los ejemplos de aromatizantes y agentes incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierba, el polvo aromático, menta en forma de aceite, borneol y canela en polvo.

**[0106]** 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 el estearato de sorbitán.

20 **[0107]** Ejemplos de agentes solubilizantes incluyen migliol 810, 812, glicéridos y sus derivados, propiloenglicol.

**[0108]** Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, carmelosa de sodio o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

25 **[0109]** Ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, fumarato de magnesio esterilizado, ácido behénico, y sus derivados.

**[0110]** Las composiciones farmacéuticas descritas en la solicitud pueden contener también una otra forma cristalina de (-)-modafinilo o (+)-modafinilo respectivamente, incluyendo la forma I y/u otro ingrediente activo o inactivo en mezcla con una o más de otras formas polimórficas de modafinilo, como forma III, forma II, forma IV y forma V.

30 **[0111]** Para los fines de esta solicitud, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y tiene agentes que retrasan la absorción. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica.

35 **[0112]** La solicitud describe el uso de las formas CRL 40982 forma II, CRL 40982 forma III, CRL 40982 forma IV o CRL 40982 forma V de (-)-modafinilo CRL 40983 forma II, CRL 40983 forma III, CRL 40983 forma IV o CRL 40983 forma V de (+)-modafinilo, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una afección seleccionada de hipersomnia, incluyendo la hipersomnia idiopática y pacientes con hipersomnia con cáncer tratados con analgésicos narcóticos para alivio del dolor; apnea del 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 tales como la enfermedad de Parkinson; la protección del tejido cerebral vis-à-vis la isquemia, trastornos de la vigilancia, incluyendo trastornos de la vigilancia asociados a la distrofia miotónica, trastornos de la atención, por ejemplo los vinculados a la hiperactividad (ADHD); el estado de fatiga, particularmente relacionados con la esclerosis múltiple y otras enfermedades degenerativas; depresión, depresión relacionada con falta de luz del sol, la esquizofrenia, trabajo los turnos, desfase horario; de trastornos de la alimentación, en el que el modafinilo actúa como un estimulador del apetito, la estimulación de la función cognitiva a dosis bajas.

**• PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MODAFINILO ÓPTICAMENTE ACTIVO**

55 **[0113]** La solicitud describe un método para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±) modafínico, método que comprende las etapas de:

- i) proporcionar 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 obtenido;
- iv) convertir el éster obtenido en la etapa iii) amida;
- v) recuperar el producto obtenido en la etapa iv).

65 **[0114]** Preferiblemente, el haloformiato de alquilo inferior es un cloroformiato de alquilo inferior y, más preferiblemente, es cloroformiato de metilo.

- 5 [0115] Ventajosamente, los haloformatos de alquilo inferior, incluyendo cloroformiato de metilo, implementados en este proceso para lograr la esterificación del ácido modafínico, son menos tóxicos que el dimetilsulfato se describe en el método de la técnica anterior US 4.927.855 para los rendimientos de la técnica anterior equivalentes o mejorados. El proceso es, por tanto, más fácil de implementar y más susceptible de aplicación industrial.
- 10 [0116] 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.
- [0117] Se prefiere particularmente implementar bases orgánicas, más preferiblemente bases de nitrógeno.
- 15 [0118] Como una base particularmente preferida, se puede mencionar en particular trietilamina, diisopropiloamina, dietilmetiloamina, diisopropiloetilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).
- [0119] Preferiblemente, el disolvente usado en la etapa ii) es un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol, siendo el metanol especialmente preferido.
- [0120] De acuerdo con una realización particular, el éster obtenido al final de la etapa ii) se cristaliza mediante la adición de agua con hielo.
- 20 [0121] La conversión de éster de amida en la etapa iv) es preferiblemente de amonolisis, es decir, por tratamiento con amoniaco.
- [0122] En este contexto, se prefiere generalmente operar con un exceso de amoniaco.
- 25 [0123] De acuerdo con una realización preferida, el amoniaco se utiliza en forma gaseosa.
- [0124] La reacción de amonolisis es, de acuerdo con una realización preferida, llevada a cabo en un disolvente polar, preferiblemente prótica tal como alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo metanol o etanol, siendo metanol particularmente preferible.
- 30 [0125] La recuperación del éster de ácido (+) o (-) modafínico en la etapa iii) y, respectivamente, (+) o (-) modafinilo en la etapa iv) se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales conocidos por la persona experta.
- 35 [0126] La solicitud describe un método para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo que comprende las etapas de:
- a. lograr una resolución de los dos enantiómeros ópticos del ácido ( $\pm$ ) modafínico o sales de los mismos de acuerdo con un método de cristalización preferencial;
  - 40 b. convertir dicho enantiomérico aislado en amida;
  - c. recuperar el enantiómero de modafinilo obtenido.
- [0127] Según una realización preferida, la etapa b) se realiza en dos pasos:
- 45 b1) convertir dicho enantiómero en éster de alquilo inferior;
  - b2) convertir el producto obtenido en el paso b1) en amida.
- [0128] 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.
- 50 [0129] 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 ha descrito anteriormente, el método en el que el ácido ( $\pm$ ) modafínico se duplicó por cristalización preferencial, resultando en un rendimiento global generalmente en el orden de 25%. Así, el rendimiento de la producción por este método del enantiómero (-)-modafínico particular, es significativamente mayor que el obtenido en la Patente de EE.UU. 4.927.855.
- 55 [0130] La técnica de cristalización preferencial es una técnica ampliamente utilizada en laboratorios y en la industria.
- [0131] Este método se basa en la cristalización alternante de dos compuestos quirales denominados R y S, dándose cuenta de un conglomerado en un disolvente y un rango dado de temperatura  $D_T$ . Esto significa que, en este rango de temperatura, cualquier mezcla, en equilibrio termodinámico de los dos antípodos con la solución, consiste de dos tipos de cristales que contenían cada uno sólo las moléculas de la misma configuración, o no puede incorporar moléculas de disolvente (solvatos). La existencia de un conglomerado tal sin miscibilidad en estado sólido se asume implícitamente en lo siguiente, al menos en el rango de temperaturas  $D_T$  y el disolvente A.
- 60 [0132] Dos clases de factores influyen en la cristalización de antípodos ópticos, en primer lugar, los parámetros
- 65

relacionados al equilibrio ternario heterogéneo y, en segundo lugar, los factores que afectan a la cinética de cristalización.

**[0133]** Los parámetros relacionados con el equilibrio ternario heterogéneo incluyen:

- las posiciones de capas de cristalización de especies sólidas que se depositan a cada temperatura, y más particularmente, los valores de solubilidad de las fases estables y metaestables, de la mezcla racémica  $s(\pm)$  y los antípodos  $s(+)$  =  $s(-)$  dependiendo de la temperatura y la relación de las solubilidades  $\alpha = s(\pm)/s(+)$ ;
- la extensión de las zonas estables y metaestables de soluciones sólidas, racemato, solvatos racémicos, solvatos activos y polimorfos de los sólidos cristalinos.

**[0134]** Los factores que actúan sobre la cinética de cristalización incluyen:

- factores internos de cristales en relación con los enlaces entre las moléculas, que no son modificables por el experimentador;
- factores externos que son modificables por el experimentador; se trata de la naturaleza del disolvente, la naturaleza y concentración de impurezas, la sobresaturación adquirida como una función del tiempo, del rango de temperaturas  $D_T$ , la velocidad y el modo de agitación, masa y el tamaño de partícula de los gérmenes, del efecto de pared, etc.

**[0135]** Ambas clases de factores afectan directamente al rendimiento, a la pureza de las fases obtenidas y a la secuencia de las operaciones de separación. La viabilidad de filtración por lo tanto dependerá 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 antípodos y a la posible presencia de un racemato verdadero a carácter metaestable. Estas opciones también intervendrán en la cinética de racemización de los antípodos o degradación de la molécula.

**[0136]** Para cada grupo que consiste del par de antípodos (R y S) y el disolvente (A), los factores que afectan a la cinética son un caso particular.

**[0137]** Hay dos tipos principales de métodos de cristalización preferenciales:

- los métodos convencionales designados SIPC para "Cristalización Preferencial Isotérmica Sembrada" y sus variantes politérmicas, de un lado;
- el método designado AS3PC para "Cristalización Preferencial Programada Politérmica Auto-sembrada", por otro lado.

**[0138]** En el método de cristalización preferencial AS3PC llamada auto-sembrada, el sistema se pone en condiciones tales que genere por sí mismo sus semillas para producir el enantiómero deseado, mientras que en el método SIPC estos gérmenes se introdujeron por la siembra. Ambos métodos se describirán en más detalle a continuación.

**[0139]** Para más información sobre métodos de resolución por cristalización preferencial según métodos AS3PC, se puede hacer referencia en particular al documento G. Coquerel, M.-N. Petit y R. Bouaziz, la patente EP 0720595 B1, 1996; E. Ndzié, P. Cardinael, A.-R. Schoofs et G. Coquerel, Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8 (17), 2913-2920; L. Courvoisier, E. Ndzié, M.-N. Petit, U. Hedtmann, U. Sprengard y G. Coquerel, Chemistry Letters, 2001, 4, 364-365.

**[0140]** De acuerdo con una realización particular, el proceso de resolución de los enantiómeros ópticos del ácido ( $\pm$ ) modafínico o sales del mismo es un proceso de sembrado SIPC o S3PC, comprendiendo dicho método 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 modafínico y el disolvente, del que el punto figurativo E definido por la concentración de las variables y la temperatura  $T_D$ , es en la región de fase única de la solución diluida;
- b) enfriar rápidamente la solución preparada en la etapa a) inicialmente a la temperatura  $T_D$  a la temperatura  $T_F$ ;
- c) sembrar la solución obtenida en la etapa b) durante (es decir, entre  $T_L$  y  $T_F$ ) o en el extremo de refrigeración (es decir,  $T_F$ ) con semillas muy puras del primer enantiómero;
- d) recoger los cristales del primer enantiómero;
- e) añadir a las aguas madre resultantes de la cosecha realizada en la etapa d) la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, y homogeneizar la nueva serie por calentamiento a una temperatura  $T_D$ , tal que el punto figurativo E' es simétrico con E con respecto a la mezcla racémica del plan de sistema de disolventes, antípoda (-), antípoda (+), encontrándose dicho punto E' dentro del campo de fase única de la solución diluida;
- f) enfriar rápidamente la solución obtenida en la etapa e) inicialmente a la temperatura  $T_D$  a la temperatura  $T_F$ ;
- g) sembrar la solución obtenida en la etapa f) en las semillas muy puras del segundo enantiómero;
- h) los cristales de cosecha del segundo enantiómero;
- i) añadir las aguas madres resultantes de la cosecha cristalina realizada en la etapa h) la mezcla racémica en

forma de conglomerado de cristales y homogeneizar el nuevo conjunto de calentamiento a una temperatura  $T_D$  para obtener una composición idéntica a la de la todo punto figurativo E inicial;  
j) repetir los pasos a), b), c), d), e), f), h) y j) para obtener sucesivamente el primero y entonces el segundo de los dos enantiómeros.

5 [0141] A menudo se hace referencia a los dos métodos que se designan respectivamente "SIPC" y "S3PC", que es una variante de la SIPC como se describe en detalle en la siguiente descripción.

10 [0142] En lo siguiente, tal como se define en el presente documento, se identifican

- por  $T_F$  la temperatura de fin de cristalización y filtración, situada en el dominio trifásico;
- por  $T_L$  la temperatura de homogeneización de la mezcla racémica;
- por  $T_D$  la temperatura inicial a la que la mezcla de partida es una solución homogénea;
- por antípoda, un enantiómero.

15 [0143] A título preferible, el proceso de separación de los dos enantiómeros ópticos del ácido ( $\pm$ ) modafínico o sales de los mismos por cristalización preferencial es un proceso AS3PC espontáneo, método que comprende las etapas de:

- 20 a) proporcionar un conjunto de la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, el primer enantiómero de ácido modafínico y el disolvente, el punto figurativo E definido por la concentración de las variables y la temperatura  $T_B$ , se encuentra en el dominio bifásico del enantiómero en exceso, y está en equilibrio con su solución saturada;
- 25 b) aplicar una ley de programación de refrigeración para la mezcla de dos fases de temperatura preparada en la etapa a), siendo la ley de programación tal que los licores madre conserven una ligera sobresaturación que favorece el crecimiento del enantiómero presente bajo la forma de cristales, previniendo la nucleación espontánea del segundo enantiómero presente en la solución;
- 30 c) adaptar durante la duración de la etapa de crecimiento de cristalina b) una velocidad de agitación ligeramente creciente como una función del tiempo, de manera que es en cualquier momento suficientemente lenta para favorecer el crecimiento del primer enantiómero evitando al mismo tiempo la generación de las fuerzas de estricción excesivas causando nucleación no controlada, y suficientemente rápida para lograr una suspensión homogénea y la renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada cristalito del primer enantiómero;
- 35 d) recoger los cristales del primer enantiómero;
- e) añadir a los licores madre resultantes de la cosecha realizada en la etapa d) la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado, y llevar el nuevo conjunto a un cojinete de temperatura  $T_B$  durante la duración necesaria para obtener equilibrio termodinámico tal que el punto figurativo E' es simétrico para E con respecto al plano de las mezclas racémicas del sistema disolvente, antípoda (-), antípoda (+), situándose dicho punto E' en el campo bifásico de segundo enantiómero en exceso y en equilibrio con su solución saturada;
- 40 f) aplicar la misma ley de programación de refrigeración como en el paso 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 para dar prioridad al crecimiento del enantiómero presente en forma de cristales, previniendo la nucleación espontánea del primer enantiómero presente en la solución;
- 45 g) ajustar, durante la duración de la etapa de crecimiento de los cristales f), una velocidad de agitación ligeramente creciente 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 fuerzas de estricción excesivas causando nucleación no controlada, y suficientemente rápida para lograr una suspensión homogénea y la renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada cristalito del segundo enantiómero;
- 50 h) cosechar los cristales del segundo enantiómero;
- i) añadir a los licores madres resultantes de la cosecha cristalina realizada en la etapa g) la mezcla racémica de cristales en forma de conglomerado para obtener un conjunto cuya composición es idéntica a la del conjunto E inicial;
- j) repetir las etapas a), b), c), d), e), f) g), h) e i) para obtener sucesivamente el primero y el segundo de los dos enantiómeros.

55 [0144] En lo que sigue, el significado de la presente solicitud, se designa por  $T_{HOMO}$  la temperatura de homogeneización del conjunto que consiste en la mezcla racémica, del primer enantiómero y el disolvente.

[0145] Por lo tanto, en la etapa (a) del proceso descrito en la solicitud, la elección de disolvente o disolventes y el rango de temperatura de trabajo se define de manera que tenga simultáneamente:

- 60
- antípodas que llevan un conglomerado y de las que el racemato potencial es metaestable dentro del rango de temperatura de trabajo;
  - licores suficientemente concentrados pero baja viscosidad y baja presión de vapor;
  - una falta de solvolisis y racemización;
- 65
- estabilidad de los solvatos si éstos están presentes en el equilibrio y se trata de enantiómeros divisibles.

**[0146]** En los pasos (a) y (e) del procedimiento descrito en la solicitud, la temperatura  $T_B$  es mayor que la temperatura  $T_L$  para homogeneizar la cantidad de mezcla racémica contenida en la suspensión inicial y en que, de la curva de variación de  $T_{HOMO}$  como una función del 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 esperada.

**[0147]** En los pasos (b) y (f) del procedimiento descrito en la solicitud, la ley de programación de refrigeración para la temperatura  $T_B$  a  $T_F$ , adaptada a la configuración experimental se define de modo que:

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

**[0148]** De hecho, cada configuración experimental influye en las capacidades de sobresaturación de mezclas utilizadas y la eficiencia de agitación, y por consiguiente, la ley de programación de enfriamiento se adapta a las circunstancias en las se realiza el proceso. Sin embargo, la temperatura  $T_B$ , las solubilidades de la mezcla racémica de acuerdo con la curva de la temperatura  $T_{HOMO}$  como una función del exceso enantiomérico para una concentración constante de la mezcla racémica  $X_L$ , son, que son completamente independientes de la configuración experimental.

**[0149]** La ley de programación de refrigeración, que es la función que relaciona la temperatura en el tiempo se determina por su parte a partir de  $T_L$  a  $T_F$  por enfriamiento de la concentración de la solución  $X_L$  de  $T_L + 1^\circ\text{C}$  a  $T_F$ ,  $T_F$  es menor que  $T_L - (T_{HOMO} - T_L)$ , a fin de obtener una solución saturada estable sin nucleación primaria, al tiempo que permite un recogida doble del exceso enantiomérico inicial, y porque dicha ley de programación de enfriamiento se determina por su parte a partir de  $T_B$  a  $T_L$  por extrapolación de esta misma ley determinada  $T_L + 1^\circ\text{C}$  a  $T_F$ .

**[0150]** El método de cristalización preferencial del ácido (+)-modafínico o sales de los mismos tiene otras características ventajosas, solas 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 esperada, 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 esperada, representando el 50% un límite máximo;
- en las etapas (b) y (f), la termicidad que acompaña al depósito del primer enantiómero y el segundo enantiómero está integrado en la ley de programación de la temperatura;
- en las etapas (e) y (i), se realiza con compensaciones en disolvente;
- en las etapas (a), (e) y (i), los cristales finos de la mezcla racémica en forma de conglomerado que se añaden han sufrido, antes de ser introducido, el tratamiento previo que acelera la etapa de disolución, tal como una trituración y un tamizado, el tratamiento con ondas ultrasónicas, secado por congelación parcial; estos tratamientos también tienen por objetivo proporcionar cristales finos adecuados para generar una superficie de crecimiento alta de cristal;
- en las etapas (a), (e) y (i), que tienen una disolución, la velocidad de agitación es alta con relación a los pasos (c) y (g).

**[0151]** Además de los datos de equilibrios heterogéneos necesarios para aplicar el proceso AS3PC, operaciones también están sujetas a restricciones cinéticas ajustables incluyendo la ley de enfriamiento, que se establecen para cada disolvente/enantiómeros, un caso.

**[0152]** De acuerdo con una realización, el disolvente utilizado en la etapa a) de los métodos SIPC S3PC o AS3PC es etanol absoluto o desnaturalizado, opcionalmente en mezcla con una base orgánica o inorgánica o con uno o más disolvente(s), para mejorar la solubilidad de la mezcla racémica en etanol.

**[0153]** Alternativamente, el disolvente utilizado en la etapa a) de los métodos SIPC S3PC o AS3PC es 2-metoxietanol o metanol, opcionalmente en mezcla con una base orgánica o inorgánica, y/o uno o más disolvente(s), para mejorar la solubilidad de la mezcla racémica en etanol.

**[0154]** Según una realización preferida, el disolvente usado en la etapa a) del proceso SIPC o AS3PC es etanol, 2-metoxietanol o metanol. La temperatura de filtración  $T_F$  está preferiblemente entre  $0^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$  para dar el ácido (+)-modafínico.

**[0155]** En el caso del etanol, la temperatura  $T_F$  es preferiblemente entre 0°C y 25°C, y mejor todavía está cerca de 18°C o 17°C.

**[0156]** En el caso de 2-metoxietanol o metanol, la temperatura  $T_F$  es preferiblemente entre 20°C y 35°C y, en particular cerca de 30°C.

**[0157]** 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 de etanol, 15,99% en el caso de 2-metoxietanol y 25,70% en el caso de metanol.

**[0158]** En este contexto, lo más preferido es que el exceso enantiomérico en el paso 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.

**[0159]** La temperatura  $T_D$  de los 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 el dominio de la fase y, preferiblemente, llevado a cabo en menos de 20 mn, por ejemplo, por enfriamiento rápido.

**[0160]** En una realización preferida del procedimiento AS3PC, la temperatura  $T_B$  es entonces entre las temperaturas  $T_L$  y  $T_{HOMO}$ . La temperatura  $T_B$  puede ser, en particular, entre 25°C y 50°C.

**[0161]** Por ejemplo, en el caso del etanol, cuando el exceso enantiomérico es cerca de 11% en masa, la temperatura  $T_B$  es 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.

**[0162]** En el caso de 2-metoxietanol, cuando el exceso enantiomérico está 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.

**[0163]** En el caso de metanol, cuando el exceso enantiómero está cerca de 10% en masa, la temperatura  $T_B$  es 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.

**[0164]** Se prefiere especialmente que el enfriamiento  $T_B$  a  $T_F$  en el paso b) se lleva a cabo en un tiempo suficientemente largo para que la masa media de los cristales de enantiómero deseado cosechado es importante, pero lo suficientemente corto para prevenir que el contraenantiómero cristalice 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 de entre 50 y 70 minutos, más preferiblemente, es de 60 minutos cuando el disolvente utilizado es etanol.

**[0165]** Del mismo modo, la duración del rodamiento a la temperatura  $T_F$  para procesos AS3PC, SIPC y S3PC es preferiblemente suficientemente grande para permitir recoger una masa de cristales enantiomérica deseada alta, pero no demasiado alta a fin de evitar que el contraenantiómero cristalice junto con el enantiómero deseado, y por lo tanto obtener una alta pureza óptica.

**[0166]** En una realización preferida, la duración del nivel de temperatura  $T_F$  está entre 15 y 60 minutos, preferiblemente aproximadamente 60 minutos.

**[0167]** Los expertos en la técnica pueden ajustar la velocidad de agitación del tipo de reactor utilizado en los métodos SIPC, S3PC o AS3PC. A título indicativo, para un reactor de 2 o 10 litros, la mitad de la velocidad de agitación se puede mantener entre 150 y 250 revoluciones/min.

**[0168]** De manera particularmente ventajosa, estos métodos permiten la cristalización preferencial para 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, con respecto al enantiómero óptico (+) o (-) o del orden de 45% o más, en relación con mezcla racémica.

#### • MÉTODOS AS3PC, SIPC y S3PC

**[0169]** Los métodos AS3PC y SIPC mencionados anteriormente se describe a continuación.

El equilibrio ternario heterogéneo: antípodas R y S, y el disolvente A

**[0170]** 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: Un (disolvente aquiral), R y S

(enantiómeros racemizables en el intervalo de temperatura evaluada), necesarios para la comprensión de los diversos procesos de cristalización preferencial.

5 **[0171]** Con el fin de poner de relieve la función particular del disolvente, este sistema ternario se muestra a partir de un prisma recto con la sección de isósceles triángulo rectángulo, en el que la temperatura se elevó en un eje perpendicular al plano de las concentraciones.

10 **[0172]** La identidad de las variables termodinámicas de los dos enantiómeros:  $T_F$ ,  $\Delta H_f$ , de solubilidad en un disolvente aquiral, etc., hace que la representación de los dominios sea simétrica con respecto al plano vertical A-TS-T, la recopilación de mezclas ópticamente inactiva en la Figura 1. A fin de facilitar una primera descripción de este sistema, se adoptaron las siguientes simplificaciones:

- las únicas fases que cristalizan son los componentes puros en una disposición particular (sin racemato, solvato y polimorfismo para antípodas);
- 15 - miscibilidad entre el componente independiente es cero en el estado sólido;
- el disolvente tiene un punto de fusión significativamente menor que el de los antípodas;
- en la zona de la temperatura operada, la solubilidad de un antípoda no está influenciada por la presencia de segundos en la solución (ley Meyerhoffer respetada), que se traduce en un valor de la relación  $\alpha = 2$ .

20 Representación de equilibrio ternario dependiendo de la temperatura

**[0173]** La Figura 1 se utiliza para mostrar las siguientes fases de áreas:

- el dominio de fase única de la solución diluida ( $\phi = 1$ );
- 25 - las tres capas de cristalización de los componentes que delimitan campos de dos fases ( $\phi = 2$ ).

**[0174]** El disolvente de la superficie de deposición se limita a las proximidades de A, debido a que el punto de fusión es significativamente menor que el de otros componentes de acuerdo con las condiciones mencionadas anteriormente;

- las tres curvas monovariantes ( $\phi = 3$ ) o valles eutécticas desde el punto eutéctico binario;
- 30 - la invariante eutéctica ternaria con  $T_E$  ( $\phi = 4$ ), por debajo del cual se cristalizan los tres componentes.

35 **[0175]** La figura 2 muestra de manera superpuesta dos secciones isotérmicas a  $T_D$  y  $T_E$  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 equilibrio de fases	Número de fases en equilibrio
$T_D$	A-S <sub>D</sub> -I <sub>D</sub> -S' <sub>D</sub>	solución diluida	1
$T_D$	RS <sub>D</sub> -I <sub>D</sub>	solución + cristales de R	2
$T_D$	S-S' <sub>D</sub> -I <sub>D</sub>	soluciones + cristales S	2
$T_D$	I <sub>D</sub> -R-S	solución + cristales de R y S	3
$T_F$	A-S <sub>F</sub> -I <sub>F</sub> -S' <sub>F</sub>	solución diluida	1
$T_F$	R-S <sub>F</sub> -I <sub>F</sub>	+ solución cristales de R	2
$T_F$	S-S' <sub>F</sub> -I <sub>F</sub>	+ solución cristales de S	2
$T_F$	I <sub>F</sub> -RS	+ solución cristales de R y S	3

50 Corte Isopleta RYT

**[0176]** La Figura 3 muestra el corte isopleta R-Y-T que es fundamental en la comprensión de la cristalización llevada a cabo por enfriamiento de soluciones ternarias, en termodinámica de cuasi-equilibrio. Este mismo corte también es necesario para el seguimiento de métodos fuera de equilibrio, SIPC, variantes y AS3PC. Este plan es el lugar geométrico de los puntos que comprueban la relación:

$$X_A / X_S = (1-Y) / Y = \text{constante},$$

60 con  $X_A$  y  $X_S$  dar las fracciones de masa de disolvente y de antípodas S.

**[0177]** En la figura 3, se distingue:

- 65 - el dominio de fase única de solución ternaria;
- el líquido del antípoda R, esta curva representa la intersección del plano R-Y de la figura 2 con la capa

de cristalización de este componente. Esta curva de equilibrio estable toma nacimiento a la fusión de la antípoda R (no mostrada) y se limita hacia bajas temperaturas por el punto L, que pertenece a las valle eutéctica ternaria de mezclas racémicas. Esta última curva, y la traza de la conoide a  $T_L$  (segmento horizontal  $T_L$ ) delimitan el dominio de dos fases: una solución saturada de más cristales de R; que se extiende en el campo de tres fases que subyace por una curva de solubilidad de carácter metaestable del mismo antípoda R (en líneas discontinuas);

- el campo de tres fases: cristales de T y S, más solución saturada. Esta zona está limitada por encima por la traza horizontal de la conoide de R, hacia abajo por la traza del plano ternario invariante eutéctico, a la izquierda por la traza  $L_m$  de uno de los conoides relativos al antípodago S.
- La traza KL de la capa de cristalización de antípoda S que limita en la parte superior el dominio de dos fases: una solución saturada de más cristales de S. Este dominio está limitado en su parte inferior por las trazas de los dos conoides de S:  $g_m$  y  $L_m$ . La ubicación de esta segunda traza  $L_m$  del conoide de S con relación a la curva de solubilidad metaestable de extensión R de EL se discutirá más adelante en relación con la posición relativa de F1 y F de acuerdo con la relación de solubilidad  $\alpha$ ;
- invariante ternaria a temperatura  $T_\epsilon$  debajo de la cual se encuentran tres componentes cristalizados A, R y S.

#### Evolución de refrigeración y en termodinámica de cuasi-equilibrio de soluciones ternarias que presentan un ligero exceso enantiomérico

**[0178]** Se considera en lo que sigue que el conjunto 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 su temperatura (o la puntuación). Sólo se prevé el siguiente rango de temperatura:

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

**[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  $M_t$  (el exceso enantiomérico de R - S / R + S es generalmente comprendido entre el 4% y el 9%). Las condiciones de equilibrio se obtienen por un enfriamiento muy lento y por una siembra en fase sólida tan pronto como todo el punto figurativo E de la mezcla alcance un área donde es esta (estas) fase(s) está(n) presente(s) en el equilibrio.

**[0180]** A partir de la temperatura  $T_D$ , la solución es homogénea. Al enfriarse, se observa sucesivamente:

- cristalización de la antípoda R solo, a partir de  $T_{HOMO}$  hasta  $T_L$  simultáneamente la solución de punto se moverá en la curva de solubilidad de la antípoda R, a saber, el punto E a la dimensión  $T_{HOMO}$  al punto L dentro de la sección isopleta R-Y. En el punto L, la masa M de cristales R en equilibrio con la solución saturada está dada por  $M_t (X_E - X_L / 1 - X_L) = M$  y se corresponde con el 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 hacia  $I_F$  en la curva monovariante que contiene las soluciones de composición racémica, representadas en la Figura 2, dejando así la sección isopleta R-Y de la Figura 3; los cristales de R y S se depositan entonces simultáneamente y en la misma cantidad.

**[0181]** La resolución no puede llevarse a cabo bajo condiciones de equilibrio a temperaturas inferiores a  $T_L$ .

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

##### Cristalización de la primera antípoda en exceso

**[0182]** La solución E anterior se homogeneizó a la temperatura  $T_D$  (Figuras 4 y 5). Para sobresaturarse, se enfría rápidamente a temperatura  $T_F$  sin que se produzca la cristalización. Esta solución, fuera de equilibrio termodinámico, luego se siembra con semillas de la antípoda R muy puras de la misma quiralidad como la antípoda en exceso. La cristalización isotérmica de antípoda R se establece y el punto que representa la solución se evoluciona dentro del corte R-Y-T de E a la dimensión  $T_F$  con el que se confunde primero hasta F donde se procede rápidamente con una filtración. La masa de antípoda R recuperada es de 2M o igual a  $M_t (X_E - X_F / 1 - X_F)$ .

##### Cristalización de la segunda antípoda, ciclicidad de las operaciones

**[0183]** La operación fundamental de arriba ha creado una solución F enriquecida por antípodas S. Mediante la adición de una masa 2M de mezcla racémica (igual a la de la antípoda recuperada) y calentar esta mezcla a la temperatura  $T_D$ , se obtiene una solución homogénea E' simétrica de E con respecto al plano vertical A-(RS)-T. El proceso para la obtención de una masa 2M de antípoda S también estará representado por una trayectoria simétrica

de la anterior con respecto a este plano medio. Así se procede en secuencia a lo siguiente:

- solución E' homogénea a la temperatura  $T_D$  se enfría primero a  $T_F$ , entonces,
- 5 sembrada con gérmenes muy puros de antípoda S; el crecimiento de este antípoda mueve el punto representativo de la solución en el segmento horizontal E'F' (a la dimensión  $T_F$ );
- cuando la solución de punto coincide con F', se filtra la solución y proporciona una masa 2M de antípoda S;
- 10 - después de una adición adicional de una masa 2M de mezcla racémica y calentamiento adicional a  $T_D$ , se obtiene de nuevo una solución homogénea cuyo punto representativo es coincidente con el punto de partida E a la dimensión  $T_D$ ;
- a continuación el proceso simplemente vuelve a reproducir este ciclo de operaciones.

#### Variantes de procedimiento SIPC

15 **[0184]** La literatura (Amiard, G., 1956, Bull Soc Chim Fr 447; Collet, A., Brienne, MJ, Jacques, J., 1980 Chemical Reviews 80, 3, 215-30; Noguchi Institute, 1968, patente GB 1.197.809) se basa en el esquema general anterior; los principales cambios aparecidos en la literatura se clasifican de la siguiente manera:

- 20 a) Nucleación primaria espontánea de la antípoda en exceso durante la división de la ( $\pm$ ) treonina (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447), la nucleación primaria de la antípoda en exceso se produce espontáneamente en la solución homogénea sobresaturada. Esta nucleación primaria se produce mientras que el punto E representa la composición del conjunto que se encuentra en el dominio de tres fases y la solución no se agita (Collet, A., Brienne, J., Jacques, J., 1980, Chemical Reviews 80, 3, 215-30).
- 25 b) Sembrar durante el enfriamiento (S3PC). Este protocolo se encuentran con mayor frecuencia en la literatura (Instituto Noguchi, 1968, patente de GB 1.197.809) cuando el proceso se diferencia de SIPC. Entre los procedimientos mencionados, aparecen diferencias; sin embargo, podemos extraer las siguientes tendencias comunes:
  - 30 - el enfriamiento de la solución homogénea  $T_D$  a una temperatura menor que  $T_L$  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 hasta  $T_F$ . En algunos casos, este último paso es controlado por una programación precisa de la temperatura (Noguchi Institute, 1968, patente GB 1.197.809).

35 **[0185]** Se reunirá estos protocolos bajo el mismo término "S3PC" para "cristalización preferencial programada politérmica sembrada" aunque la programación de la temperatura sea inexistente o limitada a la segunda fase de enfriamiento.

#### 40 Evolución de la solución de punto durante la duplicación por accionamiento programado y autosembrado según el método AS3PC

45 **[0186]** Con el fin de comparar mejor los métodos convencionales y el proceso AS3PC, el punto de partida E se selecciona arbitrariamente en las figuras 6 y 7, idéntico al caso anterior; sin embargo, como se ve en los ejemplos que siguen, el proceso AS3PC permite tomar un punto E más separado del plan A-(RS)-T y por lo tanto con un exceso enantiomérico mayor y así mejorar la recogida de cristales en cada operación.

#### Cristalización de la primera antípoda en exceso

50 **[0187]** Al comienzo del proceso, y contrariamente a los protocolos convencionales, en general, más solución de cristal ya no se homogeneiza pero se eleva a la temperatura  $T_B$ . La solución inicial está en equilibrio con los cristales enantiómeros en exceso (por ejemplo R en la Figura 7). Los puntos figurativos de la solución ( $S_E$ ) y el conjunto (E) no se confundan al principio del proceso. Esta mezcla de dos fases 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  $S_EF$  contenida en el plano R-Y-T, dependiente de la cinética de enfriamiento (figura 7). Con una cinética debidamente ajustada se obtiene en los cristales tempranos de crecimiento de exceso de enantiómero, cristalización evolucionada entonces hacia un régimen de crecimiento simultáneo de nucleación más secundaria. Cuando el punto que representa la solución alcanza el punto F, se procede a la filtración para recuperar una masa 2M de cristales de antípoda R.

#### 60 Cristalización de la segunda antípoda, ciclicidad de las operaciones

65 **[0188]** Desde el punto F, que corresponde a la solución anterior de valores, se procede a punto E', simétrico con E con 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 utiliza para ser colocado en el campo bifásico que contiene la solución saturada y cristales de la antípoda en exceso. De antemano, la mezcla racémica añadida durante el paso F

a E' (como F' a E) se molera y se tamizará a fin de acelerar la etapa de disolución de las dos antípodas y más particularmente de la antípoda morosa, y por lo tanto permitir la formación de un gran número de cristales de la antípoda en exceso teniendo el papel de las semillas introducidas en los métodos convencionales.

5 **[0189]** La solución saturada S'E, simétrica de S<sub>E</sub>, con respecto al plano A-(RS)-T, está sujeta a la misma ley de enfriamiento. Los cristales presentes desde el inicio del enfriamiento crecen y luego participan en un doble mecanismo de crecimiento + nucleación secundaria. Como en el caso de la primera cristalización, ninguna siembra es por lo tanto necesaria.

10 **[0190]** Mientras tanto, el punto que representa la solución se mueve a lo largo de una curva S<sub>E</sub>'F' contenida en el plano de la sección isopleta S-Y'-T simétrica en relación al plano bisector A-(RS)-T.

15 **[0191]** Cuando la solución adquiere el punto representativo en F', se procede a la filtración para recoger una masa 2M de mezcla racémica triturada y tamizada, seguido de un aumento de temperatura T<sub>B</sub> restaura la mezcla bifásica al equilibrio inicial.

**[0192]** La continuación del proceso vuelve entonces a repetir el ciclo de las operaciones que dan alternativamente cristales de antípoda R y S.

20 Condiciones para la ejecución del proceso de AS3PC

**[0193]**

25 a) La mezcla equimolar de los antípodas ópticos realiza, en el disolvente utilizado y para el intervalo de temperatura T<sub>B</sub> - T<sub>F</sub>, un conglomerado (antípodas o solvatos puros); 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 T<sub>B</sub> y T<sub>F</sub>.

30 c) La determinación de temperaturas de equilibrio ternario T<sub>L</sub> y T<sub>HOMO</sub> es necesaria. La temperatura T<sub>L</sub> es la temperatura de disolución de la mezcla racémica en ausencia de cualquier exceso enantiomérico en la solución. Determinándose T<sub>L</sub>, la temperatura T<sub>HOMO</sub> corresponde a la temperatura de homogeneización de la solución. Ésta depende del exceso enantiomérico de salida y la relación α de las solubilidades de la mezcla racémica y la antípoda en T<sub>L</sub>. El conocimiento de las capacidades de sobresaturación de soluciones entre T<sub>L</sub> y T<sub>F</sub> también es necesario, dependiendo de la cinética de la refrigeración, el método de agitación, la naturaleza del recipiente y el tamaño de partícula de cristales de la antípoda en exceso. En primera aproximación, el tiempo de aparición de cristales de nucleación primaria en la solución racémica L homogénea, enfriada desde una temperatura ligeramente más alta que T<sub>L</sub> 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.

40 d) El conocimiento de la cinética de disolución de una masa conocida de la mezcla racémica (tamaño del grano dado) dispersa en la solución a la temperatura T<sub>B</sub>. Algunas pruebas son suficientes para determinar esta duración.

45 **[0194]** En lo siguiente, figuras y ejemplos están destinados a ser ilustrativos de la presente invención.

FIGURAS

**[0195]**

50 La Figura 1 es una representación en perspectiva del sistema ternario disolvente A - antípoda R - antípoda S, dependiendo de la temperatura y las capas de cristalización de cada constituyente y las composiciones de las soluciones doblemente saturadas (curvas monovariantes); en esta figura también se representan las isoterms a temperaturas T<sub>D</sub> y T<sub>F</sub> y el plano eutéctico ternario en la temperatura T<sub>ε</sub> y que contiene cuatro fases.

55 La Figura 2 es una proyección sobre el plano de las concentraciones, el equilibrio a T<sub>D</sub> y T<sub>F</sub>, así como una representación de la traza de la sección isopleta RY, en la que el punto E materializa la composición de la mezcla inicial ligeramente enriquecida en antípoda R y antes de depositar la misma antípoda.

60 La Figura 3 es la sección vertical isopleta RY de la figura 2 que contiene los puntos de composición de la antípoda en exceso y la de la solución E inicial, se muestra la ruta de acceso en equilibrio y la refrigeración, solución de punto para una mezcla de composición X<sub>E</sub> (en línea en negrita). Para T < T<sub>L</sub>, la solución de punto ya no pertenece a esta sección.

65 La Figura 4 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la ruta del punto de solución (como una línea en negrita) durante la resolución alternada por unidad isotérmica a la temperatura T<sub>F</sub> y se sembraron de acuerdo con el método SIPC.

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

La Figura 6 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la ruta del punto de solución (como una línea en negrita) durante la resolución por el método politérmico programado y autosembrado (AS3PC).

La Figura 7 es la sección vertical isopleta que contiene la R-Y derecha de la Figura 6 y que ilustra la ruta del punto de solución (como una línea en negrita)  $S_E$  a F durante la resolución por el método programado politérmico y autosembrado (AS3PC).

La Figura 8 es una proyección sobre el plano de las concentraciones de la trayectoria de la solución de punto (en línea en negrita) durante la resolución por el método politérmico programado y autosembrado (AS3PC) y que satisface la relación  $s (+) < 2 - \alpha$ .

Todas las secciones isotérmicas y isopletas mostradas en estas figuras que tienen composiciones variables expresadas en fracciones de masa.

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

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

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

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

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

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

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

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

## EJEMPLOS

### PREPARACIÓN DE FORMAS CRISTALINAS DEL ENANTIÓMERO (-)-MODAFINILO DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

#### GENERALIDADES

**[0196]** Las nuevas formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo se han caracterizado, respectivamente, por espectroscopia de difracción de rayos X sobre polvo, que proporciona una característica de huella digital única de la forma cristalina estudiada y permite diferenciarse de enantiómeros del modafinilo amorfo y cualquier otra forma cristalina de los enantiómeros de modafinilo.

**[0197]** Los datos de difracción a los rayos X se midieron ya sea:

- usando un sistema D5005 como el difractómetro de polvo de rayos X (Siemens AG, Karlsruhe, Alemania, método de análisis de datos Eva 5,0), con una radiación de cobre filtrado al níquel  $\lambda = 1,540 \text{ \AA}$  (con una velocidad de acelerador de 40 KV, corriente de tubos de 40 mA) con una rotación de la muestra durante la medición (ángulo: 3 a  $40^\circ$  [2 theta] a una velocidad de  $0,04^\circ$  [2 theta].s<sup>-1</sup>, el tamaño del paso es de  $0,04^\circ$ , preparación de la muestra con una orientación preferencial).
- utilizando un sistema de Miniflex Rigaku (Elexience) como difractómetro de polvo de rayos X con una radiación de cromo, una velocidad del acelerador de 30 KV, una corriente de tubos de 15 mA y con

rotación de la muestra durante medición (ángulo: 3 a 80° [2 theta] a una velocidad de 0,05° [2 theta] s<sup>-1</sup>, el tamaño de paso de 0,1°; preparación de la muestra con una orientación preferencial).

- utilizando un sistema de GADDS como difractor de rayos X de polvo (Bruker, los Países Bajos) equipado con un detector de "área 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<sub>alfa</sub> en la región de ángulos 2 theta de entre 3 y 42°. Se recogió el espectro de difracción para cada pocillo entre dos dominios de valor de ángulo 2 theta ( $3^\circ \leq 2 \text{ Theta} \leq 21^\circ$  y  $19^\circ \leq 2 \text{ Theta} \leq 42^\circ$ ) con un tiempo de exposición entre 50 y 250 segundos.

**[0198]** Por supuesto, los valores de intensidad pueden variar dependiendo de la muestra de preparación, el montaje y los instrumentos de medida. La medida en 2 theta también puede verse afectada por variaciones debidas a los instrumentos de medida, de modo que los picos correspondientes pueden variar de  $\pm 0,04^\circ$  a  $\pm 0,2^\circ$  dependiendo del aparato. Además, el experto en la materia apreciará ser capaz de tener separaciones reticulares que constituyen datos esenciales de los espectros de difracción. Las distancias reticulares se calculan utilizando la ecuación de Bragg [ $2d \sin \theta = n\lambda$ , en la que d = espaciado reticular (Å),  $\lambda$  = la longitud de onda de la radiación de cobre,  $\theta$  = ángulo de rotación del cristal (grados)] cuando la relación es satisfecha.

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

• Ejemplo 1:

**[0199]**

a) El enantiómero I de modafinilo se disolvió a reflujo en disolventes polares: metanol, etanol absoluto, etanol absoluto que contiene % de agua 3, etanol desnaturalizado con tolueno (2,5%) que contenía 3 % de agua, y agua, de acuerdo con las condiciones experimentales detalladas en la tabla 1.

Tabla 1

Disolvente	Cantidad de l-modafinilo (g)	volumen de disolvente (ml)	% de rendimiento
Metanol	8,37	≤ 50	63
Etanol absoluto	7,85	115	56
Etanol absoluto + 3% de agua	5	70	54
Etanol desnaturalizado con tolueno + 3% de agua	5	70	56
Agua	5	≥ 400	88

Después de enfriamiento rápido por enfriamiento rápido en un baño de agua y hielo durante 30 minutos, el medio se filtró y después se secó en un horno a 35°C. El producto cristalizado se identificó por su patrón de difracción X en polvo como polimorfo de forma I del l-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), se cristalizó en la forma polimórfica I como se identifica por su espectro de difracción de rayos X en polvo con un rendimiento del 91%.

• Ejemplo 2: Recristalización en acetona

**[0200]**

a) 2 g de (-)-modafinilo se suspendieron en acetona (20 ml) en un matraz de tres bocas, equipado con un condensador, un termómetro y un agitador. La mezcla se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a aproximadamente 56°C hasta la disolución de una sola unidad E de (-)-modafinilo. La solución se enfría luego lentamente a una velocidad de -0,5°C/min a 10°C con agitación. La mezcla de reacción se filtra y el sólido obtenido se secó para dar la forma I de (-)-modafinilo identificado por su espectro de difracción X. Rendimiento 62%.

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

• Ejemplo 3: Recristalización en metanol

**[0201]**

65

a) 1 g de (-)-modafinilo se añade en 7 ml de metanol se calentó a reflujo hasta la disolución completa. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de 6 ml de agua a 1°C. La suspensión se agitó durante 1 min y luego se filtró a través de un vidrio sinterizado (Nº 3). El sólido aislado se secó para dar la forma I de (-)-modafinilo identificado por su espectro de difracción de X. Rendimiento 55%.

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

• Ejemplo 4 : Recristalización en metanol (2<sup>e</sup> ejemplo)

**[0202]**

a) 2,5 g de (-)-modafinilo se añadieron a 90 ml de metanol se calentó a reflujo hasta la completa disolución de (-)-modafinilo. La solución clara se añadió a 200 ml de agua a 1°C y se dejó sin agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido recuperado se secó para dar la forma I de (-)-modafinilo identificado por su espectro de difracción X. Rendimiento 78%.

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

• Ejemplo 5: Recristalización en dioxano 1-4

**[0203]**

a) En un matraz de 50 ml, se introdujo 20 ml de dioxano 1-4 que se somete a reflujo. 2 g de (-)-modafinilo se añadieron a fin de lograr la saturación; la agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfría después de la disolución total del (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0,5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado y se identificaron como la forma I por su espectro de difracción X. Rendimiento 51%.

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

• Ejemplo 6: Recristalización en una mezcla de orto, meta y para xileno

**[0204]**

a) En un matraz de 250 ml, 180 ml de una mezcla de orto, meta y para xileno se introdujeron, y se calentaron a reflujo. 0,5 g de (-)-modafinilo se añadieron a fin de lograr la saturación; agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfría después de la disolución total del (-)-modafinilo con una rampa de enfriamiento a -0,5°C/min a 15°C. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado y se identificaron como la forma I por su espectro de difracción X. Rendimiento 26%.

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

• Ejemplo 7: Recristalización en acetato de etilo

**[0205]**

a) En un matraz de 250 ml se cargó con 100 ml de acetato de etilo se calentó a reflujo la mezcla; 2 g de (-)-modafin se añade para alcanzar la saturación; agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfría después de la disolución total del (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0,5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtra sobre vidrio sinterizado y se identificaron como la forma I por su espectro de difracción X. Rendimiento 66%.

b) (+)-modafinilo (3 g) se disolvió a reflujo en acetato de etilo (100 ml). Después de enfriarse a remojo, en un baño de agua y hielo durante 30 minutos, el medio se filtró y después se secó en un horno a 50°C y bajo vacío. El producto cristalizado se identificó por su patrón de difracción X en polvo por ser el polimorfo de forma I de (+)-modafinilo.

• Ejemplo 8: de otras formas polimórficas

**[0206]**

a) CRL40982 forma IV (0,5 g) y CRL40982 forma II (0,5 g) dieron forma I por calentamiento a 100°C.

Además, la forma I pura de (-)-modafinilo se puede preparar por empastado 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 un tiempo suficiente para obtener una transformación completa (3 días).

En ambos procedimientos, la forma I se identificó por su espectro de difracción de rayos X obtenido en polvo.

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

• Ejemplo 9: a partir de solvato de acetonitrilo

**[0207]**

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

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

• Ejemplo 10: a partir de solvato de carbonato de monodimetilo

**[0208]**

a) 1 g de carbonato de solvato monodiméthyle (-)-modafinilo se calienta a 110°C durante 16 horas se convierte en un sólido de color blanco identificado como é tanto el (-)-modafinilo forma I por su polvo de difracción de rayos X.

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

\* EJEMPLOS DE REFERENCIA 11 A 12: PREPARACIÓN DE LA FORMA II (CRL 40982 FORMA II) DE (-)-MODAFINILO. (CRL 40983 FORMA II) DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

• Ejemplo de referencia 11 por enfriamiento rápido

**[0209]**

a) El enantiómero I 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

Solvente	Cantidad de I-modafinilo (g)	Volumen de disolvente (ml)	% de rendimiento
Acetato de etilo	6,33	385	53
isopropanol	8	110	69
n-propanol	7,85	65	70
Etanol desnaturalizado con tolueno (2,5%)	5	80	54

Después de enfriarse por enfriamiento rápido en un baño de agua y hielo 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 patrón de difracción X en polvo como el polimorfo de forma II (CRL40982 Forma II) de I-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 agua y hielo durante 30 minutos, se filtró y se secó bajo vacío al horno a 50°C. En estas condiciones experimentales, el (+)-modafinilo se cristalizó como forma polimórfica II (CRL40983 forma II) identificado por su patrón de difracción X en polvo.

• Ejemplo de Referencia 12: enfriamiento en isopropanol

**[0210]**

a) En un matraz de 250 ml se cargó con 100 ml de isopropanol que se llevó a reflujo y luego 3 g de (-)-modafinilo se añadieron con el fin de obtener la saturación, la mezcla se agita por medio de un agitador magnético (300 Tr/min). Después de la solubilización completa de la (-)-modafinilo, la solución se enfrió lentamente a 20°C con una rampa de enfriamiento hacia abajo de -0,5°C/min. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado. El producto cristalizado se identificó por su patrón de difracción X en polvo como el polimorfo forma II (CRL40982 Forma II) del I-enantiómero de modafinilo. Rendimiento 42%.

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

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

- Ejemplo de referencia 13 de un 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 por enfriamiento rápido en un baño de agua y hielo durante 30 minutos, el medio se filtró y después se secó en un horno a 35°C. El producto cristalizado se identificó por su patrón de difracción X en polvo como el polimorfo de forma III de l-enantiómero de modafinilo. Rendimiento 61%.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo llevaron 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 cargó con 20 mL de cloroformo que se somete a reflujo. 1,5 g de (-)-modafinilo se añadieron a fin de lograr la saturación; agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfrió lentamente después de la disolución total del (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de - 0,5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado y se identificaron como (-)-modafinilo forma IV por su patrón de difracción X en polvo.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo 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 cargó 100 mL de metiletilcetona que se sometió a reflujo. 2 g de (-)-modafinilo se añadieron a fin de lograr la saturación; la agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfrió lentamente después de la disolución total del (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0,5°C/min a 20°C. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado y se identificaron como (-)-modafinilo forma IV por su espectro de difracción X sobre polvo.

b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo 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 cargó 20 mL de tetrahidrofurano, la mezcla se calentó a reflujo. 1 g de (-)-modafinilo se añadieron a fin de lograr la saturación; la agitación se proporcionó mediante un agitador magnético (300 Tr/min). El conjunto se enfrió lentamente después de la disolución total del (-)-modafinilo con un gradiente de enfriamiento de -0,5°C/min a 10°C. Los cristales obtenidos se filtraron sobre vidrio sinterizado y se identificaron como (-)-forma de modafinilo IV por su espectro de difracción X en polvo.

\* EJEMPLOS DE REFERENCIA 17 Y 17A: PREPARACIÓN DE LA FORMA V (CRL 40982 FORMA V) DE (+)-MODAFINILO DE (CRL 40983 FORMA V) DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

- Procedimiento para los ejemplos de referencia 17 y 17 bis

**[0215]** Una solución metanólica del enantiómero d de modafinilo (150 mg/ml) se distribuyó en placas de 96 pocillos y luego se evaporó el metanol bajo ligero vacío antes de añadir 25 mL de diversos disolventes (concentración = 3, 75 mg/25 µL 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 µL. La placa se calienta a una temperatura inicial de 60°C a una 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, a continuación, se mantuvo a esta temperatura final durante un mínimo de 1 hora o un máximo de 48 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío (atmósfera de nitrógeno) y el producto cristalizado se analizó.

- Ejemplo de Referencia 17: Recristalización en 2-propanona

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

- 5 • Ejemplo de referencia 17 bis: Recristalización en tetrahidrofurano (THF)

**[0217]** D-modafinilo se cristalizó en THF de acuerdo con las condiciones de funcionamiento anteriores, mediante la realización del enfriamiento rápido (- 300°C/min) y manteniendo la temperatura de 3°C durante 1 hora. Los cristales se identificaron como (+)-modafinilo forma V (CRL40983 forma V) por su espectro de difracción X en polvo.

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

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

15 **[0218]**

a) 2 g de (-)-modafinilo se añadieron a 20 mL de dimetilcarbonato y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min hasta disolución completa de (-)-modafinilo. La solución se enfrió lentamente (-0,5 C/min) a 10°C con agitación. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de un vidrio sinterizado (Nº 3). El análisis de solvato de dimetilcarbonato 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. Se trata entonces de un verdadero solvato, identificado como solvato de dimetilcarbonato de (-)-modafinilo por su polvo de difracción de rayos X. Rendimiento 88%.

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

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

30 **[0219]**

a) Los cristales de (-)-modafinilo de forma polimórfica I se suspenden en acetonitrilo durante 3 días a 20°C. El sólido recuperado fue identificado como un solvato de acetonitrilo por difracción de rayos X El solvato corresponde a un verdadero solvato de estequiometría: 1-1. identificado por ser el solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo por su espectro de difracción X en polvo. Rendimiento 92%.

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

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

**[0220]**

a) Se suspendieron 75 mg de d o de l-modafinilo o en ácido acético en reactores Minimax para obtener una concentración de 15% (p/v). 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, el medio se enfría 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. En estas condiciones experimentales, se obtuvo el solvato en ácido acético y se identificó por su espectro de difracción X en polvo.

- 50 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo llevan a obtener un espectro de difracción X idéntico.

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

- 55 **[0221]** El solvato de (-) o (+) modafinilo obtenido en el Ejemplo 20 se convirtió en forma amorfa por calefacción a 120°C durante 3 horas. El patrón de difracción X en polvo obtenido se muestra en la Figura 16.

- 60 \* EJEMPLOS DE REFERENCIA 22 A 29: RESOLUCIÓN DE ÁCIDO (+) MODAFÍNICO PREFERIDO POR CRISTALIZACIÓN

Según el método AS3PC en etanol

- Condiciones relacionadas con los equilibrios

65

[0222]

- Solubilidad en etanol de mezcla racémica:

5

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

10

- Solubilidad de antípoda pura (+) = 1,99% a 20°C; relación  $\alpha = 2,06$   
 - Coordenadas de punto L = Concentración: 5,96%; temperatura: 30°C

15

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

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

20

25 • Las condiciones asociadas con la cinética

[0223] Mediante el ajuste de  $T_B$  más cerca de  $T_L$ , alrededor del 40% de la cosecha final en forma de cristales finos puede pues obtenerse al comienzo de la experiencia, por lo que no queda más del 60% de la masa final que se espera producir. Esta operación es fácil de conseguir cuando la relación Z es suficientemente alta (mayor que o igual a 0,8 por ciento en exceso enantiomérico).

30

[0224] En el caso del ácido modafínico, la cristalización se lleva a cabo correctamente.

35

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

40 Temperatura  $T_{B1} = 33,5^\circ\text{C}$  y  $T_{B2} = 31,5^\circ\text{C}$ .  
 Temperatura  $T_F = 17^\circ\text{C}$ .  
 Ley de refrigeración =  $T = f(t)$

Ley de refrigeración de tipo I

45

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

Ley de enfriamiento de tipo II

50

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

55

[0225] En ambos casos, desde  $T_{B1}$  o  $T_{B2}$ , la ley de enfriamiento es un segmento lineal:

$$T_1 = 33,5 - 0,275 t_{(\text{Tipo 1})}$$

60

$$T_2 = 31,5 - 0,24167 t_{(\text{Tipo 2})}$$

seguido de una meseta a  $17^\circ\text{C}$ .

65

• Ejemplo de Referencia 22: Resolución de ácido (+)-modafínico por el método AS3PC a través de 35 cc en etanol

- Las condiciones iniciales

**[0226]**

5

Exceso enantiomérico = 11%

Masa de disolvente	Masas ( $\pm$ ) (g)	Masas (+) (g)	Ley de refrigeración
38,38	2,43	0,3	Tipo 1

10

Duración del cojinete a  $T_{B1}$  o a  $T_{B2}$  = 30 minutos.  
Velocidad de agitación = 200 Tr/min

- Resultados

**[0227]**

20

Nº	Masa antípoda pura (g)	Pureza 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

25

30

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

- Ejemplo de Referencia 23: Resolución de ácido (+) modafínico por el método de AS3PC a través de 400 cc en etanol

- Las condiciones iniciales

**[0228]**

Exceso enantiomérico inicial = 11%

40

Masa de disolvente	Masas (+) (g)	Masas (+) (g)	Ley de refrigeración
511	32,42	3,99	tipo I

45

Velocidad de agitación = 200 r/min

- Resultados

50

**[0229]**

Nº	Masa de antípoda pura (g)	Pureza óptica (%)
1	8,41	(+) 89,4
2	8,69	(-) 90,7
3	8,57	(+) 89,8

55

- Masa media de cristales de antípoda pura = 8,55 g

- Pureza media óptica = 89.63%

- Ejemplo de Referencia 24: Resolución de ácido (+) modafínico por el método de AS3PC a través de 2 litros de etanol

65

• Condiciones iniciales

**[0230]**

5 Exceso inicial enantiomérico = 11,1%

Masa disolvente	Masas (+) (g)	Masas (-) (g)	Ley de refrigeración
1874	118,4	14,84	Tipo I

10

• Resultados

**[0231]**

15

Nº	Antípoda masa pura (g)	Pureza 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

20

25

- Masa media de cristales de antípoda pura = 32,6 g
- Pureza media óptica = 90,3%

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

• Condiciones iniciales

35

**[0232]**

El exceso inicial enantiomérico = 11,7%

40

Masa de disolvente	Masas (+) (g)	Masas (-) (g)	Ley de refrigeración
6481	408	51,32	Tipo I o II

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

45

• Resultados

**[0233]**

50

Nº	Masa de antípoda pura (g)	Pureza óptica (%)	Duración de ciclo	Ley de refrigeración
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

55

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

60

Según el método AS3PC en 2-metoxietanol

• Condiciones relacionadas con los equilibrios

65

**[0234]**

- Solubilidad en 2-metoxietanol de la mezcla racémica:

Temperatura (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubilidad de masa (%)	7,4	8	13,5	16

- 5
- Solubilidad de antípoda pura (+) = 4% a 20°C; relación de  $\alpha = 2,53$
  - Coordenadas del punto L = Concentración: 16%; temperatura: 39.4°C
- 10
- Evolución de  $T_{HOMO}$  con el exceso enantiomérico = (mezcla racémica / (disolvente + mezcla racémica)) = 16 % = constante

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

- 15
- Ejemplo de Referencia 26: Resolución de ácido (+)-modafínico en 2-metoxietanol por el método AS3PC a través de 10 litros

- 20
- Condiciones iniciales

**[0235]**

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 disolvente	Masas (+) (g)	Masas (-) (g)
8000g	1523	132

- 30
- Velocidad de agitación = 200 tr/min

- Resultados

35 **[0236]**

Nº	Masa de antípoda pura (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

- 55
- Masa media de cristales de antípoda pura = 422,4 g
  - Pureza media óptica = 98,2%

60 **[0237] De acuerdo con el método AS3PC en metanol**

- Condiciones relacionadas con los equilibrios
- Solubilidad en metanol la mezcla racémica:

Temperatura (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubilidad de masa (%)	7,4	9,7	13,9	25,7

65

## ES 2 627 808 T3

- Solubilidad de antípoda pura (+) = 4,9% a 20°C; relación  $\alpha = 2,53$
- Coordenadas de punto L = Concentración: 25,6%; temperatura: 46.5°C

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

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

- 10
- Ejemplo de Referencia 27: Resolución del ácido (+)-modafínico por el método AS3PC a largo de 2 litros en metanol

- 15
- Condiciones experimentales

**[0238]**

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

Masa de disolvente	Masas (+) (g)	Masas (-) (g)
1450g	501,5	55,7

- 25
- Velocidad de agitación = 230 tr/mn

- Resultados

30 **[0239]**

Nº	Masa de antípoda pura (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
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 cristales de antípoda pura = 108 g
- Pureza media óptica = 87,5%.

5 De acuerdo con el método SIPC en etanol

Condiciones relacionadas con los equilibrios (véase método AS3PC)

10 • Ejemplo de Referencia 28: Resolución de ácido (+) modafínico por el método de SIPC a la escala de 2 litros con siembra al final de enfriamiento en etanol

- Condiciones iniciales

**[0240]**

15 Exceso enantiomérico inicial = 11,8%

Temperatura a la que la mezcla de partida es una solución homogénea  $T_D = 40^\circ\text{C}$ .

Masa de disolvente	Masas ( $\pm$ ) (g)	Masas (+) (g)	Ley de refrigeración
1874	118,4	14,84	20 min desde $40^\circ\text{C}$ a $17^\circ\text{C}$ = temperatura de siembra

- Tiempo (cojinete) a  $T_F$  antes de la introducción de gérmenes = 0 minutos
- Masa de gérmenes = 1%
- Tiempo de cristalización = enfriamiento lo más rápido posible por enfriamiento rápido Velocidad de agitación = 200 rpm durante todo el proceso con un móvil de agitación Impeller®.

- Resultados

**[0241]**

Nº	Masa de antípoda pura (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 cristales de antípoda pura = 31,28 g
- Pureza media óptica = 91%

45 • Ejemplo de Referencia 29: Acid Resolución (+)-modafínico por el método amplia S3PC con 2 litros comienzo en-se durante el enfriamiento en etanol

**[0242]**

50 - Exceso enantiomérico inicial: 11,14%

Masa de disolvente	Masas (+) (g)	Masas (+) (g)	Ley de refrigeración
1874	118,4	14,84	20 min de $40^\circ\text{C}$ a $17^\circ\text{C}$

- Temperatura de siembra =  $29^\circ\text{C}$
- Masa de gérmenes = 1%
- Tiempo de cristalización = enfriamiento lo más rápido posible por enfriamiento rápido Velocidad de agitación = 200 rpm durante todo el proceso con un móvil de agitación Impeller®.

- Resultados

**[0243]**

65

Nº	Masa de antípoda pura (g)	Pureza óptica (%)
1	25,2	(+) 84,5
2	24,9	(-) 85,6
3	25,6	(+) 84,6
4	25,2	(-) 85,3
5	24,9	(+) 85,8

- 10        - Masa media de cristales independientes de antípodas puras = 25,2 g  
           - Pureza media óptica = 85,2%

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

15        **[0244]** Este paso se ilustra por la aplicación del ácido (-) modafínico.

Ejemplos de Referencia 30 a 31: esterificación de ácido (-)-modafínico

- 20        • Ejemplo de Referencia 30: en presencia de dimetilsulfato

25        **[0245]** En un matraz de 10 litros se cargó con 3,3 litros de acetona, 0,6 litros de agua, 349 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,29 moles), 451 g de ácido (-)-modafínico (1,64 moles) y se calentó para alcanzar reflujo. Luego se vertió en una media hora 330 mL de sulfato de dimetilo (3,29 moles). Se extiende el reflujo una hora y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente más de 20 horas.

**[0246]** A continuación, fluye el medio en 6,6 kg de hielo. La cristalización es inmediata y después de 3 horas de agitación adicional una filtración libera un precipitado blanco que se lavó en 6 litros de agua.

30        **[0247]** Se empasta entonces este producto con 6 litros de agua y se volvió a filtrar. El precipitado se secó a vacío a 35°C y se obtiene de este modo 436,3 g de éster metílico (rendimiento = 92,3%).

- Ejemplo de referencia 31: utilizando cloroformiato de metilo

35        **[0248]** En 450 mL de metanol, se introduce 100 g de ácido (-)-modafínico (0,36 moles) y 21,6 ml de trietilamina (0,36 moles). La solución obtenida después de la disolución de la sal se vertió poco a poco 30 ml de cloroformiato de metilo (0,36 mol).

40        **[0249]** El flujo se realiza en 15 mn de 28°C a 35°C (separación de CO<sub>2</sub>). Se deja agitar durante 2 horas y se desplaza al hielo triturado + agua (500 g/500 ml).

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

- 45        • Ejemplo de Referencia 32: Amonólisis del éster de alquilo del ácido modafínico ópticamente activo

**[0250]** En un reactor de doble pliego de 4 litros, se cargó 1,63 litros de metanol desnaturalizado con tolueno, 0,1 litros de agua y 425,1 g de éster metílico (1,474 moles).

50        **[0251]** Se alza la temperatura a 30°C y se inicia el burbujeo de amoníaco mediante la regulación a esa temperatura. Esta operación dura 1 h45 y la masa de amoníaco introducido es de 200 g. Se mantiene la agitación para 21h30, luego se enfrió colocando la consigna a 0°C.

55        **[0252]** El medio se filtra sobre vidrio sinterizado N°3 y se obtiene 57,2 g de primer chorro y se obtiene un filtrado que se evapora a sequedad. El residuo se recogió 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:

60        **[0253]** Las dos capas se unieron y se recrystalizaron 1,83 litros de etanol desnaturalizado en tolueno. Una filtración en caliente libera un filtrado que, por enfriamiento, genera un producto que se filtra y se seca bajo vacío a 30°C. Se obtiene 162,2 g de producto blanco.

Segunda cristalización:

65

**[0254]** Se mezcla estos 162,2 g con 810 mL de etanol desnaturalizado en tolueno y se calentó a reflujo durante la disolución completa. Entonces se deja cristalizar y después se filtra en vidrio sinterizado N° 4 y se seca en vacío a 30°C. Se obtiene 147,3 g de (-)-modafinilo (CRL 40982).

5 Rendimiento = 36,6%.

Características:

**[0255]**

10

Poder rotatorio = - 18,6 (solución a 4,9% en metanol)  
Punto de fusión = 163°C.

\* EJEMPLO DE REFERENCIA 33 Y EJEMPLO 34: ESTRUCTURAS CRISTALINAS

15

• Ejemplo de Referencia 33: Estructura del ácido modafínico

**[0256]** Los cristales de modafinilo se obtuvieron en acetona. Esta fase tiene las siguientes características:

20

- Hexagonal P3<sub>1</sub> o P3<sub>2</sub> tras el enantiómero, el modafinilo es un conglomerado;
- a = 9,55, b = 9,55, c = 13,14 Å
- α = 90.000, β = 90.000, γ = 120.000°

25

**[0257]** Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractómetro automático de SMART APEX (Bruker) a 20°C.

**[0258]** La estructura se resolvió con el paquete de software Saintplus, Sadabs, Shelxs.

30

**[0259]** Se hace hincapié en la naturaleza inusual de este grupo de espacio para moléculas quirales orgánicas.

**[0260]** En la red cristalina, el patrón se repite tres veces, o incluso Z = 1. Estas moléculas están interconectadas por enlaces de hidrógeno, a través de las funciones de ácido y sulfóxidos. Puede observarse que las interacciones más fuertes (enlaces de hidrógeno) se enrollan alrededor del eje helicoidal ternario según la dirección cristalográfica z.

35

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

**[0261]** La estructura cristalina de (+)modafinilo de forma I, identificada como idéntica a la de (-) modafinilo forma I, fue determinada. Tiene las siguientes características:

40

- Sistema cristalino = monoclinico;
- Grupo espacial P2<sub>1</sub>
- a = 5,6938, b = 26,5024, c = 9,3346 Å
- β = 105.970°

45

**[0262]** Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractómetro automático de SMART APEX (Bruker) a 20°C

**Reivindicaciones**

- 5 **1.** Procedimiento para la preparación de una forma polimórfica del enantiómero levorrotatorio o dextrógiro de modafinilo, **caracterizado porque** produce un espectro de difracción de rayos X que comprende líneas de intensidad en las distancias de la red: 8,54, 4,27, 4,02, 3,98 (Å), comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:
- 10 i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 2-metilo-2-pentanol, 1,2-propanodiol, alcohol t-amílico, acetato de metilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de n-butilo, formato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dibutilico, éter isopropílico, éter t-butilmetílico, tetrahidropirano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, orto-, meta- y para-xileno, una mezcla de orto-, meta- y/o para-xileno, metoxibenceno, nitrobenzoceno, trifluorotolueno, tolueno, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-ona, ciclopentanona, isobutilmetilcetona, 2-pentanona, 3-pentanona, ácido acético, piridina, acetonitrilo, propionitrilo, 4-metilmorfolina, N,N-dimetilacetamida, nitrometano, trietilamina, N-metilpirrolidona, heptano, 2,2,4-trimetilpentano, ciclopentano, ciclohexano, carbonato de dimetilo, agua y mezclas de alcohol/agua;
- 15 ii) cristalizar el enantiómero de modafinilo;
- iii) recuperar la forma cristalina del enantiómero de modafinilo así obtenido.
- 20 **2.** Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente utilizado en la etapa i) se elige entre acetona, etanol, 1,4-dioxano, acetato de etilo, orto-, meta- o para-xileno, mezclas de orto-, meta- y/o para-xileno, metanol, agua y mezclas de alcohol / agua.
- 3.** Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el enantiómero de modafinilo es el enantiómero levógiro.
- 25 **4.** Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el enantiómero de modafinilo es el enantiómero dextrógiro.
- 5.** Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cristalización se lleva a cabo bajo condiciones cinéticas o termodinámicas.
- 30 **6.** Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cristalización se realiza por precipitación, opcionalmente en presencia de semillas de cristales en la forma cristalina deseada.
- 7.** Procedimiento de preparación según la reivindicación 6, que utiliza metanol como disolvente en dicha etapa i), y que implementa una cristalización por precipitación añadiendo agua fría como antidisolvente del metanol.
- 35 **8.** Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cristalización implementa un enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i).
- 9.** Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el enfriamiento es lento.
- 40 **10.** Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el enfriamiento es rápido.
- 11.** Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente utilizado en la etapa i) se elige entre acetona, etanol, 1,4-dioxano, acetato de etilo, orto-, meta- o para-xileno, o una mezcla de orto-, meta- y/o para-xileno.
- 45 **12.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual se utiliza el disolvente en etapas i) se escoge de metanol, de agua y mezclas de alcohol/agua, tales como mezclas de etanol/agua y metanol/agua.
- 13.** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma polimórfica se caracteriza porque produce un espectro de difracción de rayos X que comprende líneas de intensidad en las distancias de la red: 13,40, 8,54, 6,34, 5,01, 4,68, 4,62, 4,44, 4,27, 4,20, 4,15, 4,02, 3,98, 3,90, 3,80, 3,43 (Å).
- 50 **14.** Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la forma polimórfica se caracteriza como sigue:
- 55

# ES 2 627 808 T3

CRL 40982 FORMA I		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
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

Siendo estos valores medidos con un difractor Elexience Miniflex Rigaku

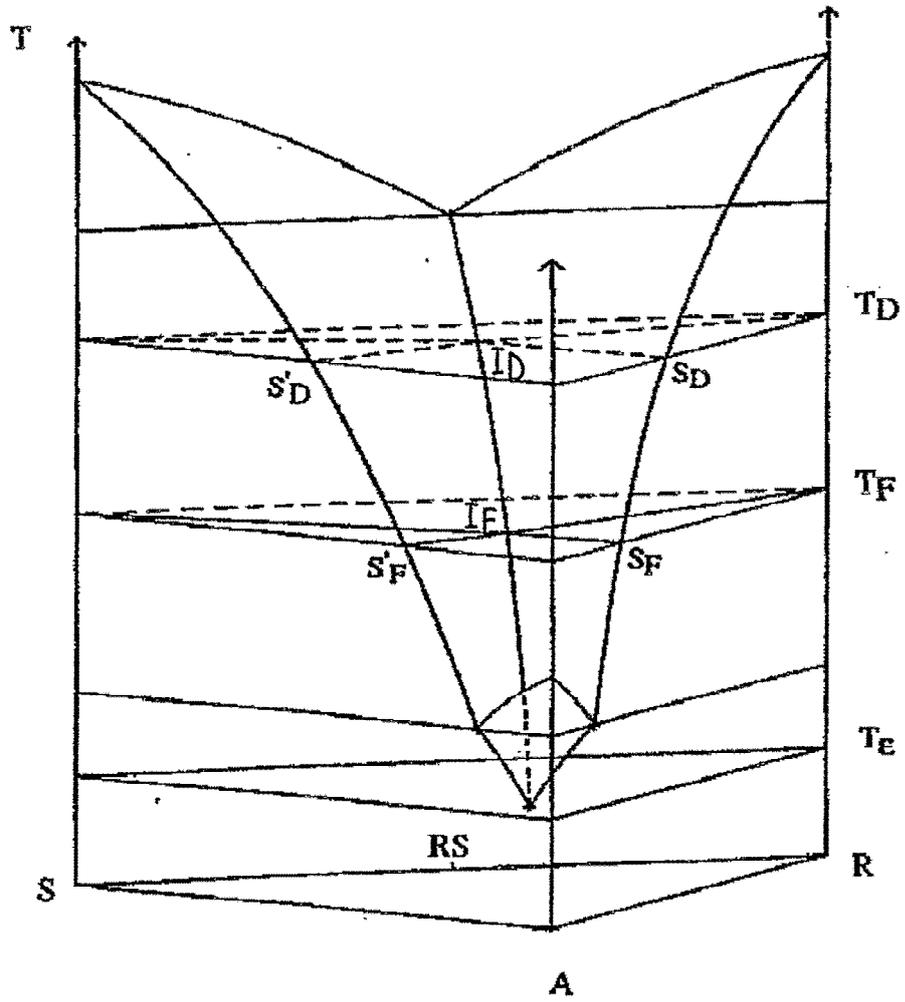


FIG.1



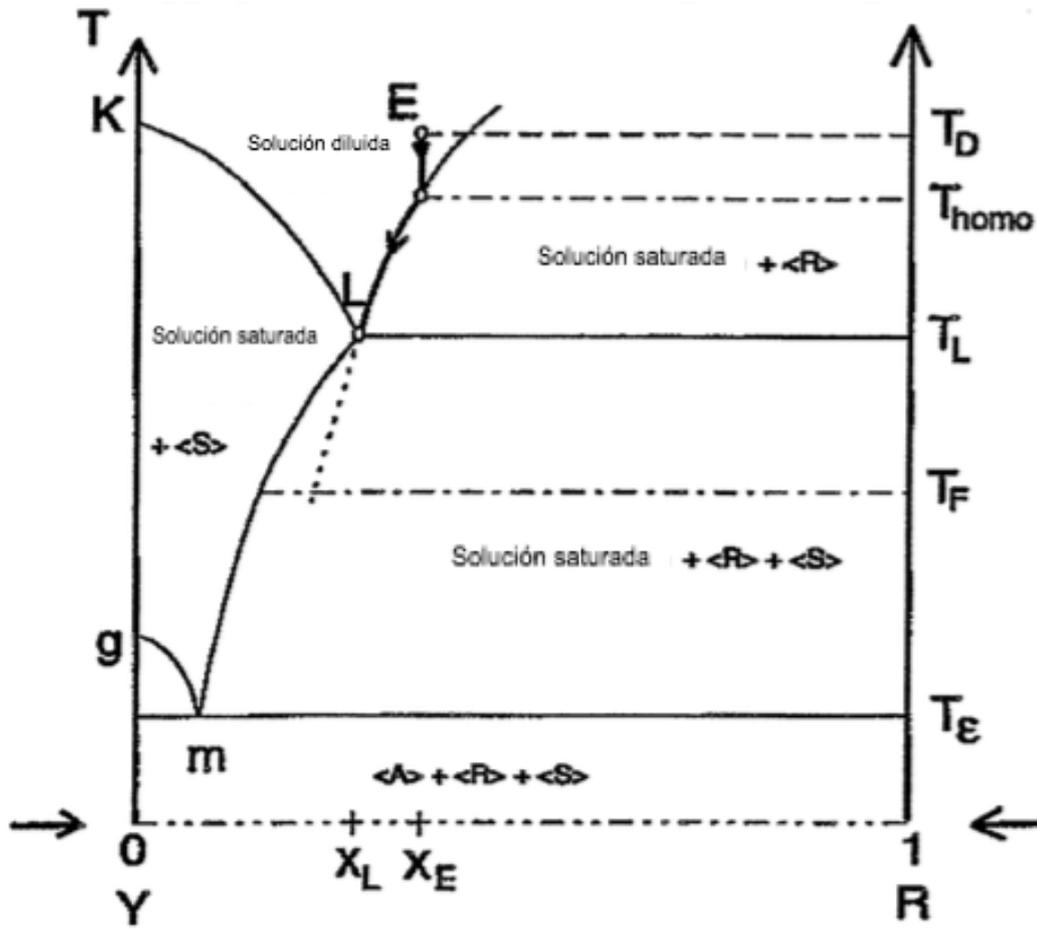
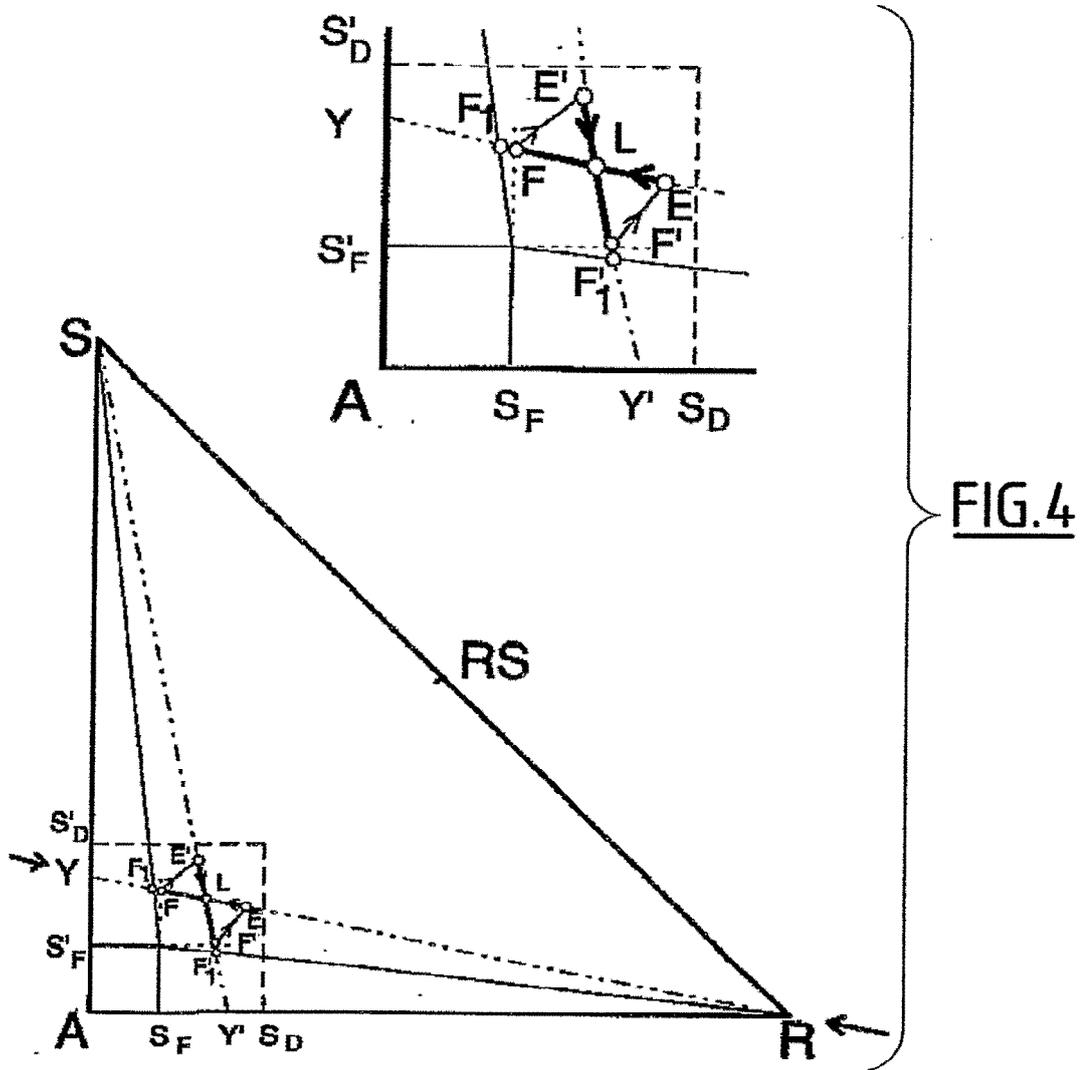


FIG.3



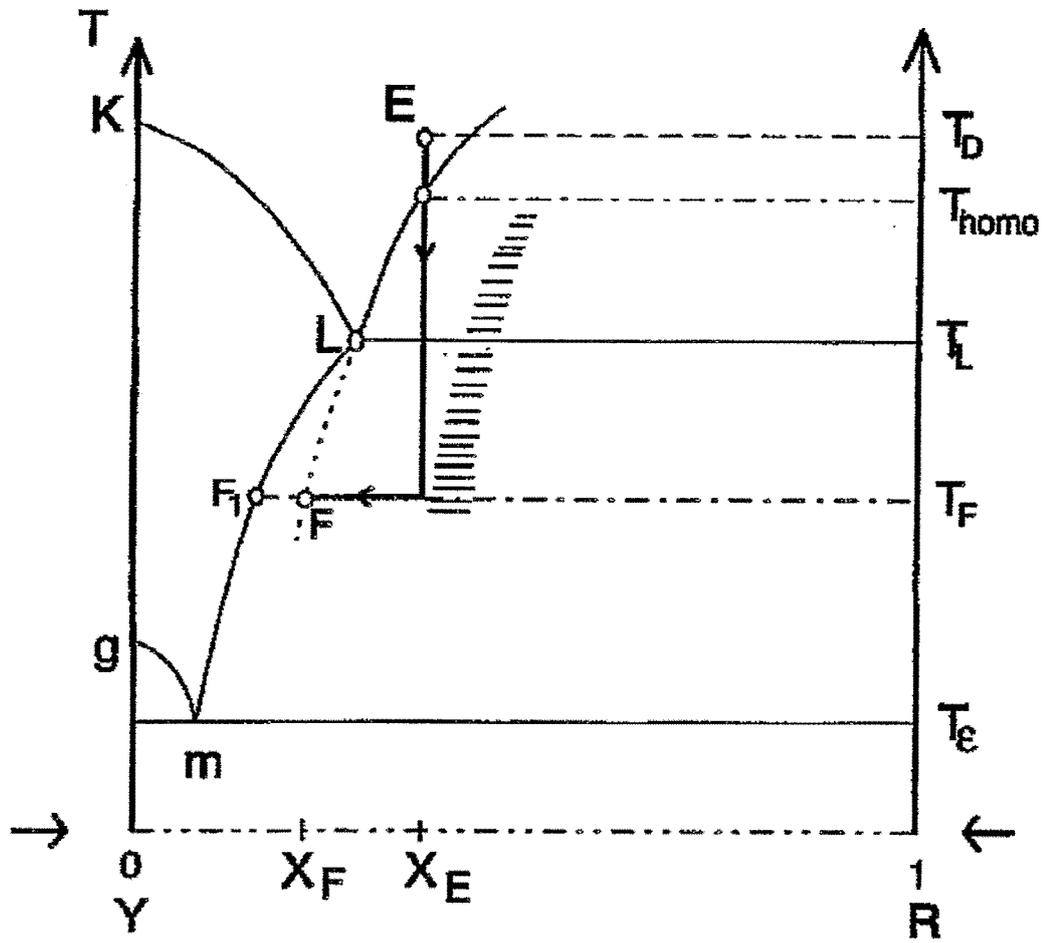


FIG.5



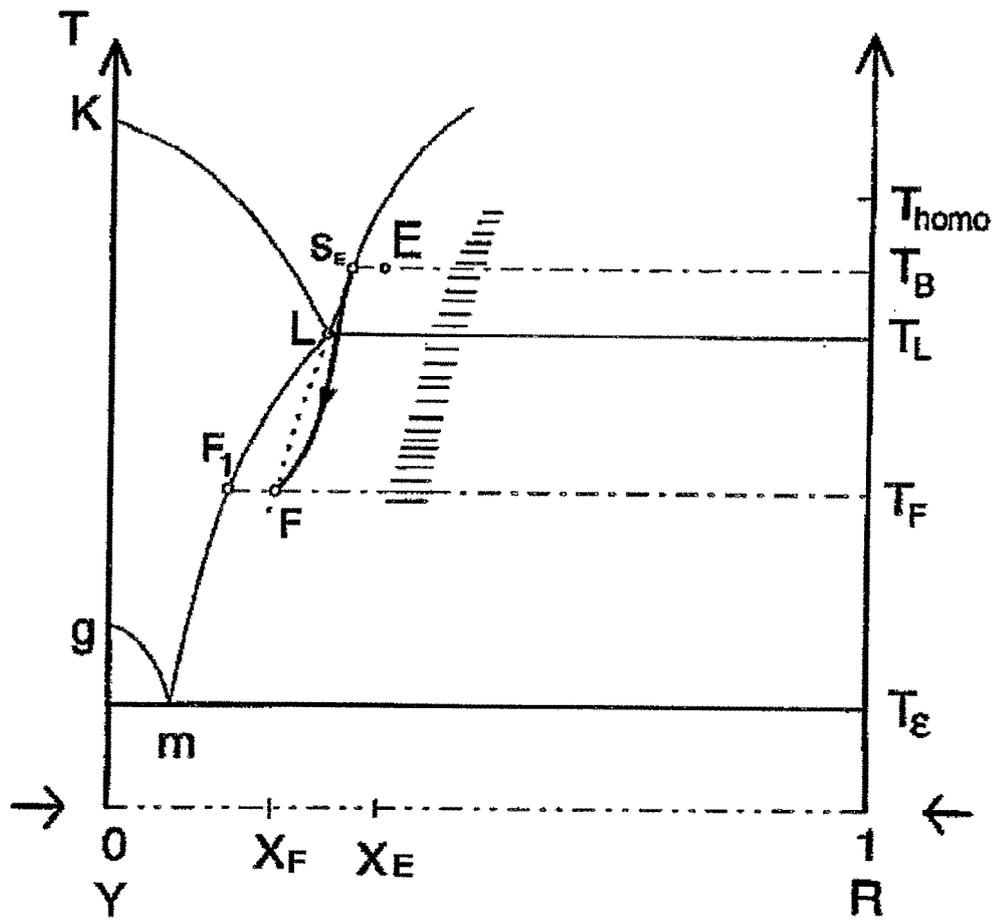
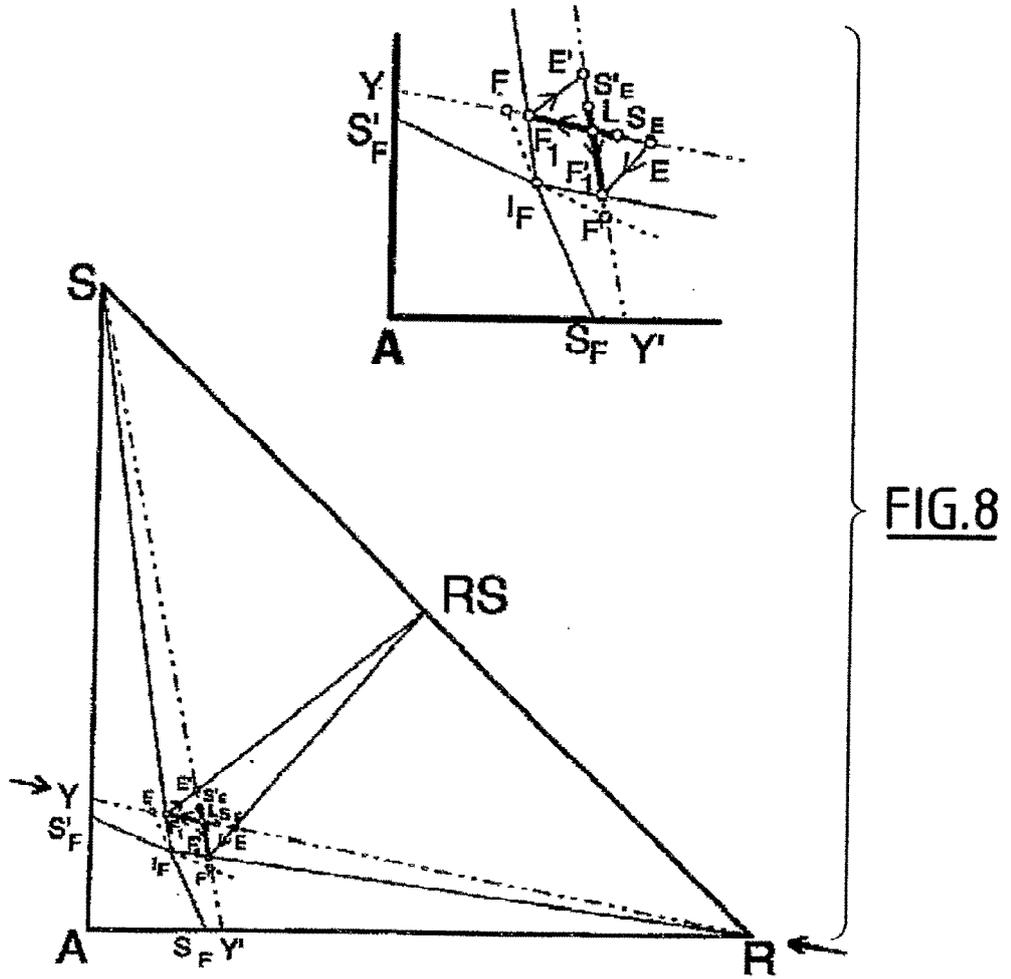


FIG.7



FORMA II

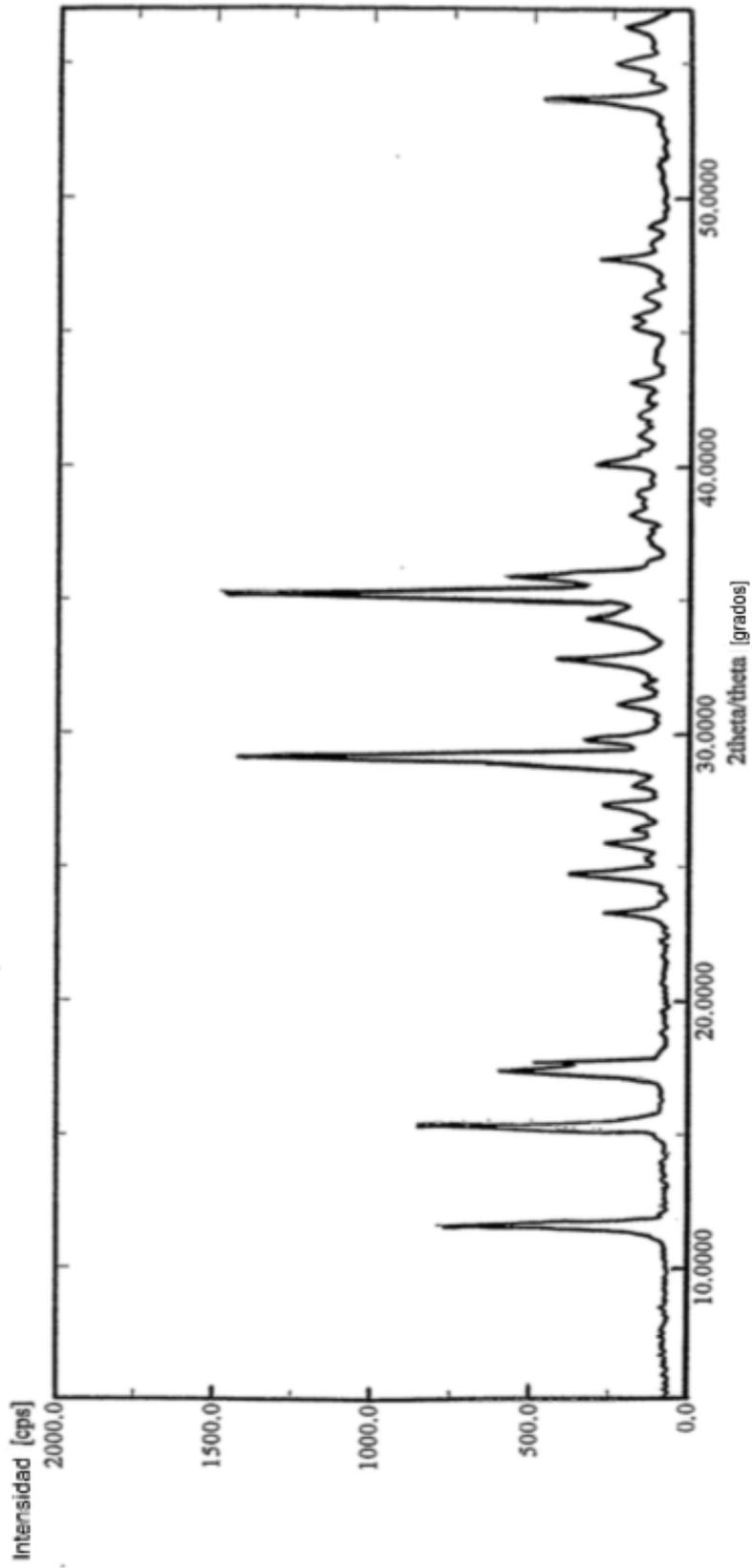


FIG.9

FORMA III

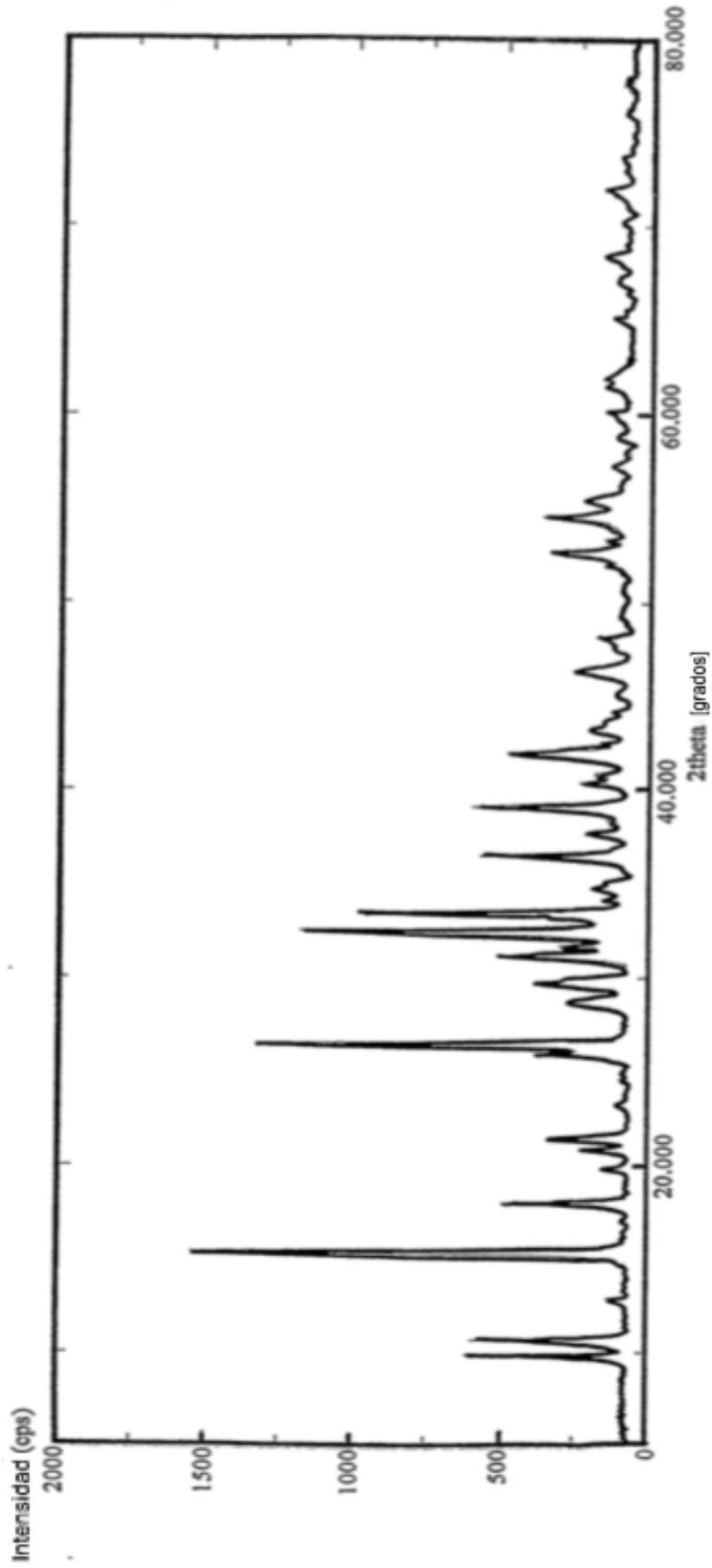
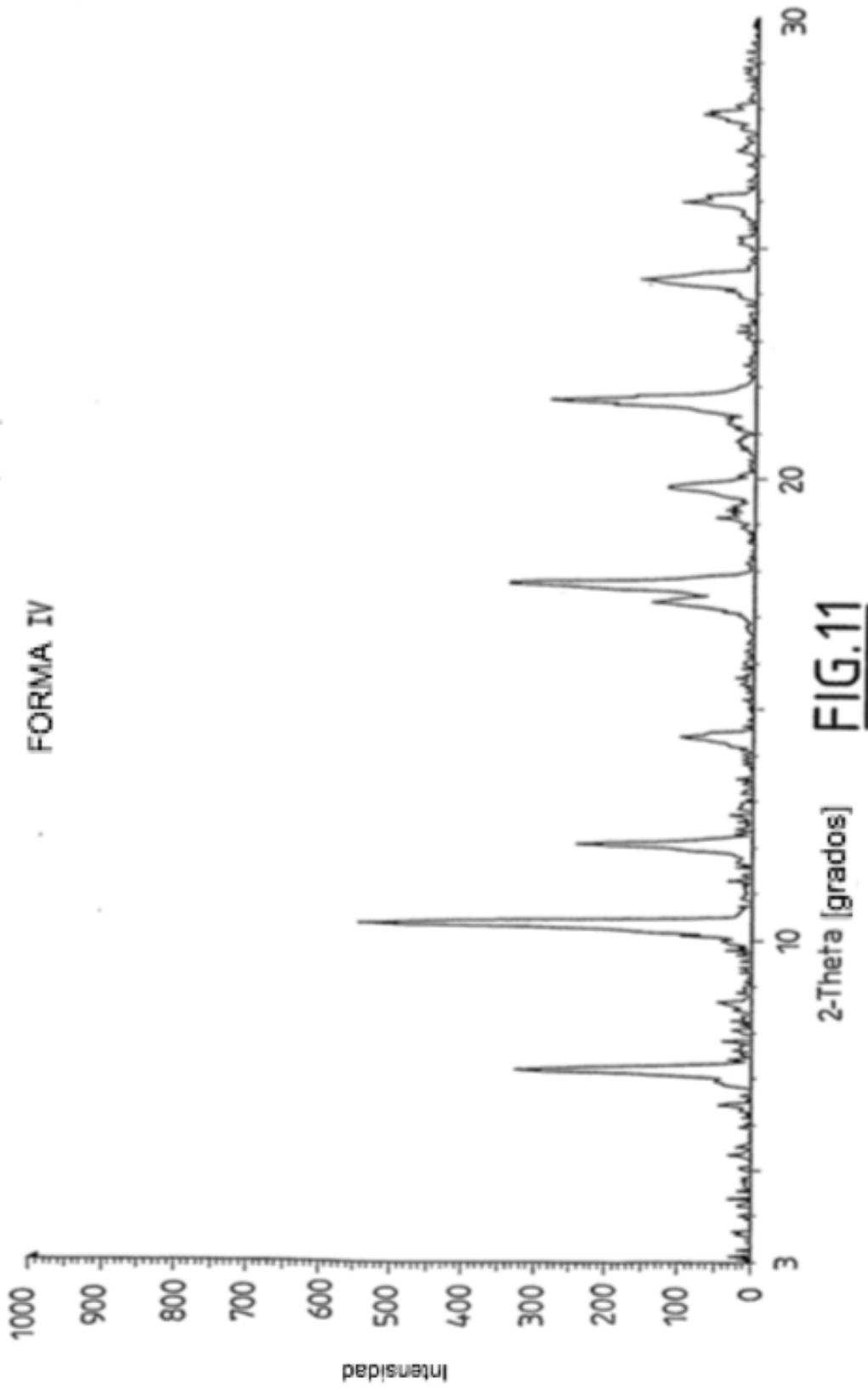
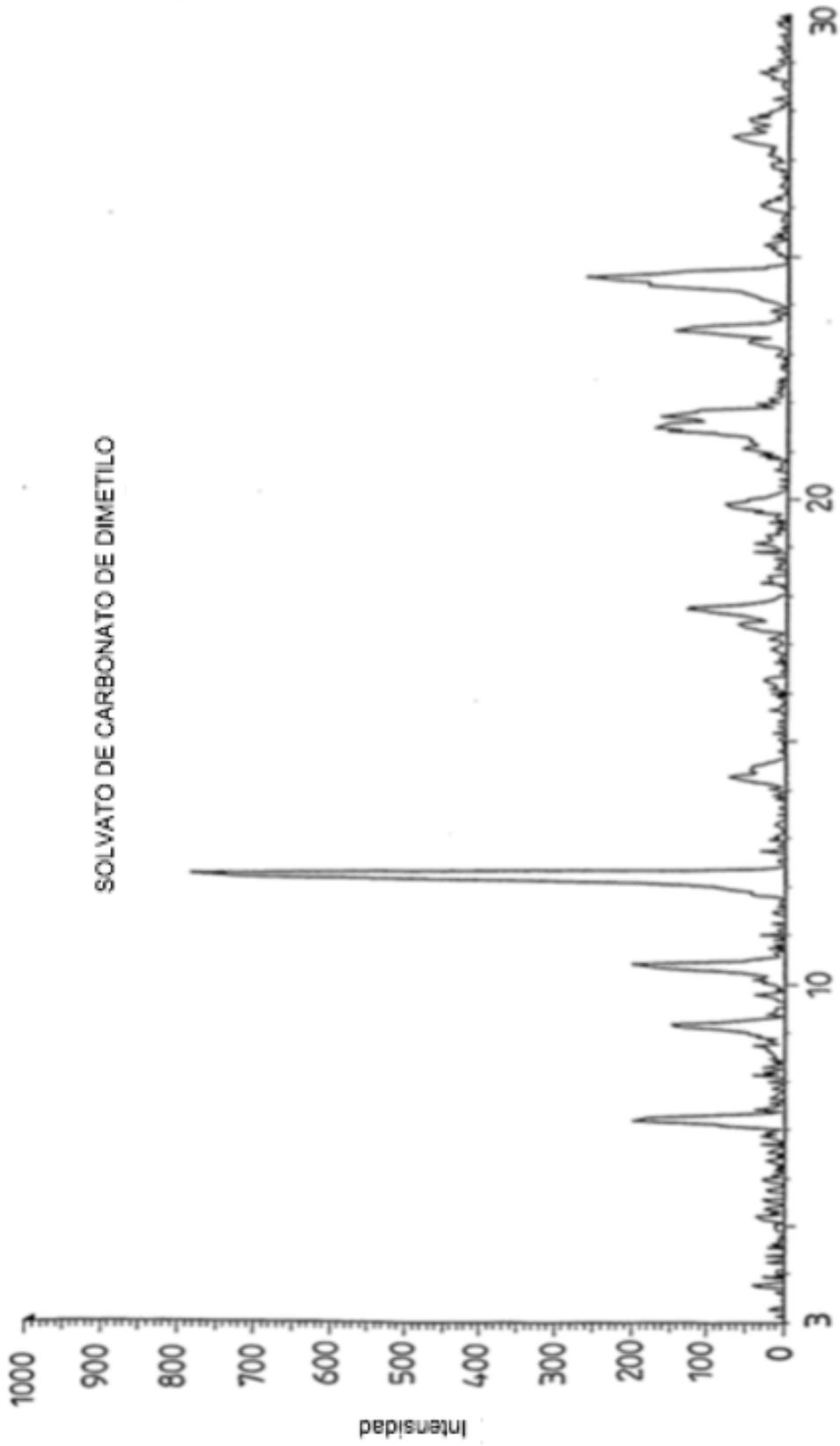
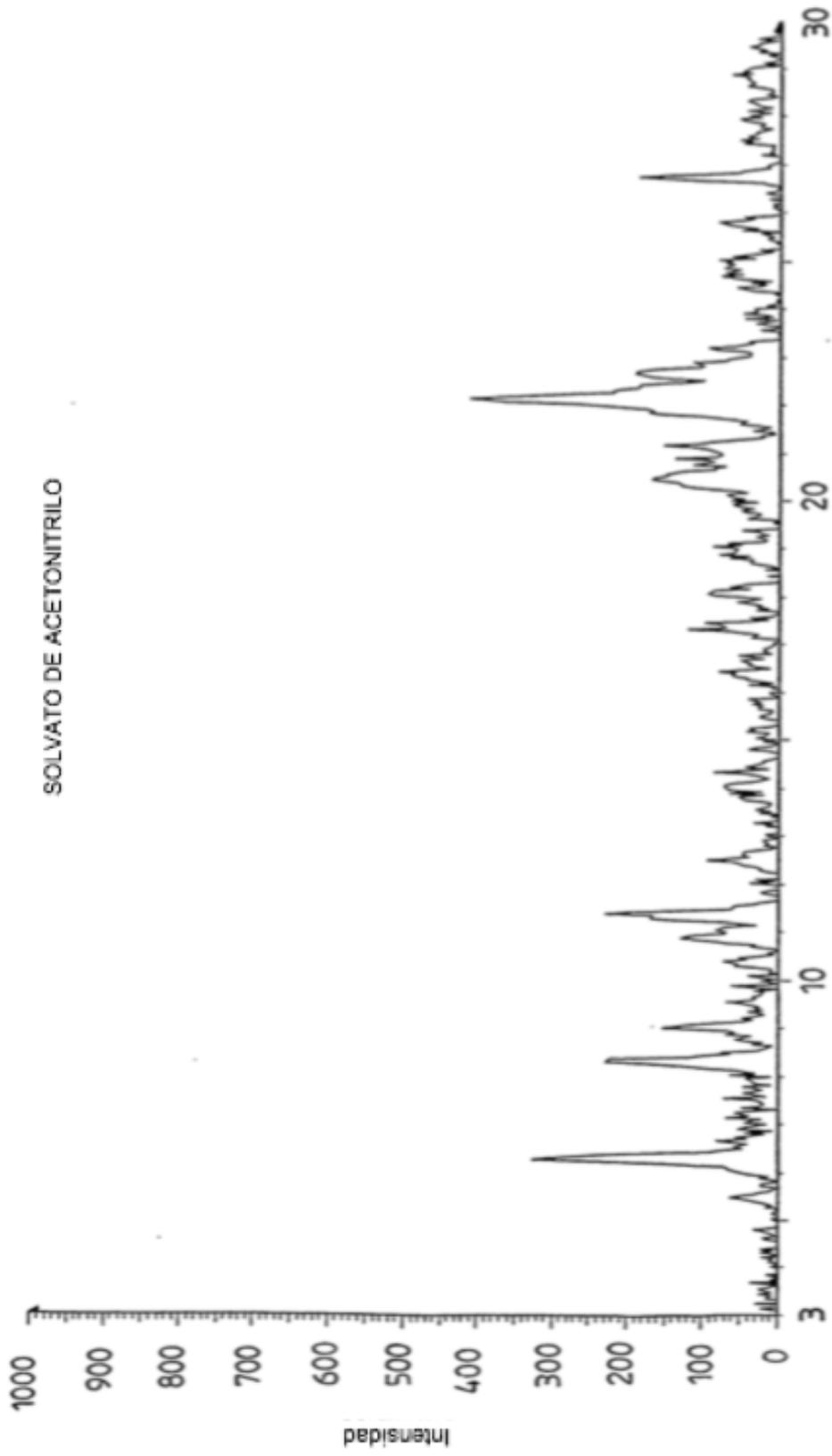


FIG.10





2-Theta [grados] · **FIG.12**



**FIG.13**

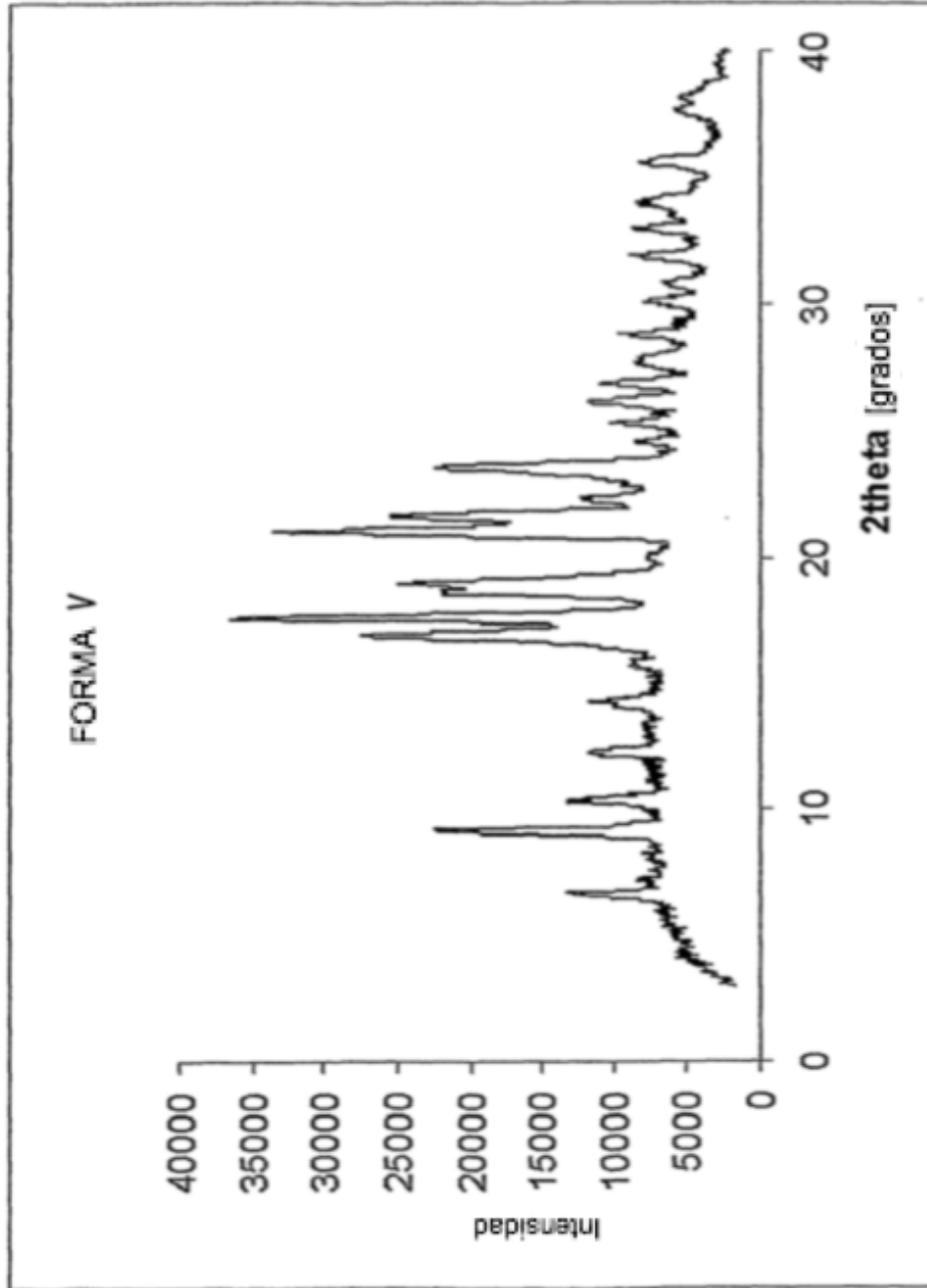
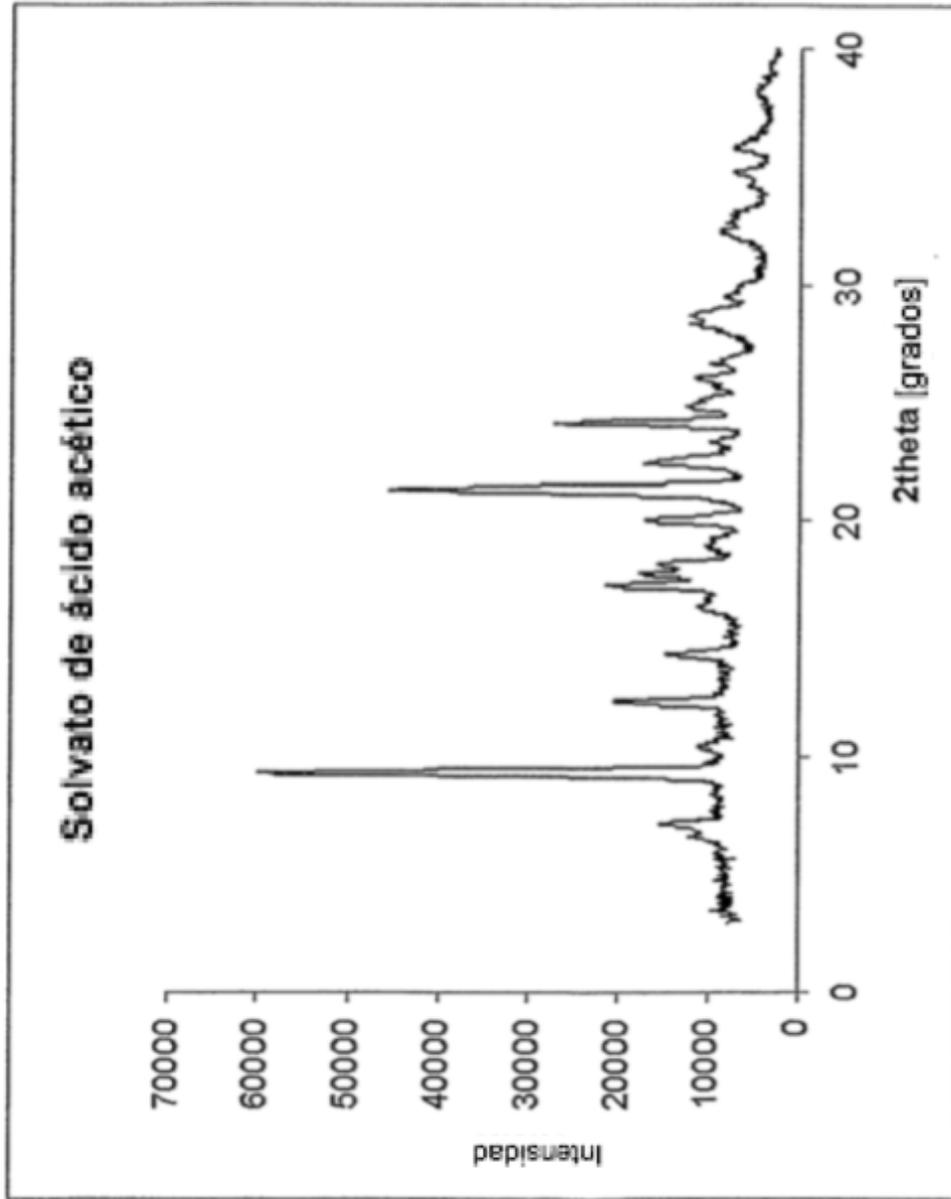
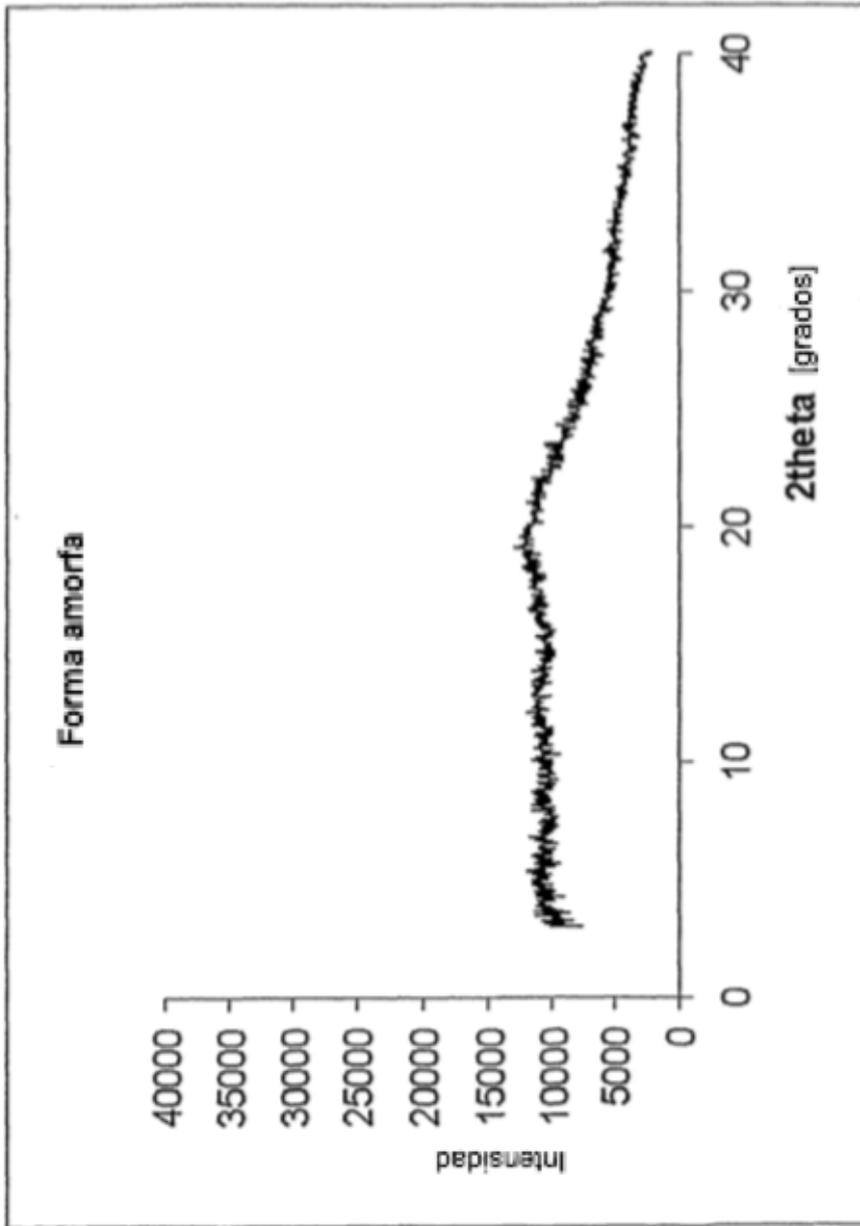


FIG.14



**FIG.15**



**FIG.16**