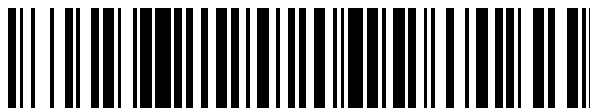


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 180**

21 Número de solicitud: 201800048

51 Int. Cl.:

C07B 57/00 (2006.01)

C07C 229/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.02.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.10.2019

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Sección de Contratos y Patentes - Otri, Facultad
de Medicina, (Edificio Entrepabellones 7 y 8)
C/ Dr. Severo Ochoa, 7, Ciudad Universitaria
28040 Madrid ES**

72 Inventor/es:

VIDMA MOLERO, Cristobal

54 Título: **Pureza quiral a partir de mezclas racémicas por mecanoquímica**

57 Resumen:

Pureza quiral a partir de mezclas racémicas por mecanoquímica.

Se describe un método para la desracemización de mezclas racémicas aplicando la técnica Viedma ripening ("Attrition-enhanced deracemization") que se puede aplicar tanto a conglomerados como a compuestos racémicos. El método permite alcanzar pureza quiral, superando las limitaciones que hasta ahora tenía la técnica, partiendo de un compuesto racémico y el enantiómero deseado de forma simplificada, en presencia de un disolvente y una energía cinética que potencia la racemización, sin necesidad de emplear conglomerados intermedios ni añadir agentes racemizantes.

DESCRIPCIÓN

Pureza quiral a partir de mezclas racémicas por mecanoquímica.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un método de desracemización para obtener un enantiómero puro. De forma más concreta, se describe un método de resolución de compuestos racémicos.

10 Antecedentes de la invención

La propiedad de la quiralidad consiste en que formas que son imágenes especulares, como nuestras manos, no son superponibles. La quiralidad se puede manifestar a nivel molecular o macroscópico. Las dos formas de una molécula quiral son llamadas enantiómeros, los cuales tienen las mismas propiedades químicas y físicas pero cuando interactúan con otras moléculas quirales lo hacen de forma diferente.

La quiralidad molecular fue descubierta por Pasteur en 1848 cuando observó que los cristales de una sal del ácido tartárico aparecen en dos tipos morfológicos especulares; en algunos cristales las caras hemiédricas se inclinan hacia la derecha mientras que en otros se inclinan a la izquierda. Pasteur separó ambos enantiómeros con un pelo de vaca (no con pinzas como suele decirse) y, al disolver de nuevo los enantiómeros por separado, cada solución giraba la luz polarizada en un sentido distinto: quedaba así establecido que los cristales quirales estaban formados por moléculas quirales.

Uno de los problemas más fascinantes relacionados con el origen de la vida es el hecho de que las moléculas más importantes que constituyen los organismos vivos son quirales y de una sola mano. Este hecho tiene trascendental importancia porque nos convierte en entes homoquirales, de una sola quiralidad, lo que marca el tipo de relación con otras moléculas quirales.

El hecho de que las moléculas biológicas tengan una sola quiralidad (amino ácidos que constituyen las proteínas o los azúcares del ARN y ADN son de mano izquierda (L) y de mano derecha (D), respectivamente es crítico para el reconocimiento molecular en los procesos bioquímicos y podría ser un prerrequisito para el origen de la vida. Esto tiene consecuencias prácticas en la respuesta de los “organismos quirales” (como los humanos) a los diferentes enantiómeros de una molécula quiral. Un ejemplo paradigmático y cruel de esta discriminación quiral lo proporciona la Talidomida, uno de cuyos enantiómeros tiene propiedades excelentes como calmante de las náuseas en las mujeres embarazadas pero el otro enantiómero resulta fatal en el desarrollo del feto. Durante los años 60 del siglo pasado, en que la droga se administraba racémica, miles de niños nacieron con graves malformaciones congénitas.

La mayoría de los compuestos farmacéuticos son quirales y, después del desastre de la Talidomida, las regulaciones para la distribución de estos medicamentos se han vuelto muy estrictas: necesitamos medicinas con el enantiómero correcto. Por ello, generar estrategias para crear compuestos de un solo enantiómero sigue siendo de gran importancia para la industria farmacéutica.

La síntesis de moléculas quirales en laboratorio, en condiciones no dirigidas, generan aproximadamente la misma cantidad de entidades quirales de izquierda y de derecha, es decir, una mezcla “racémica” de enantiómeros. Este hecho ha sido llamado “simetría quiral” y la “rotura de simetría quiral” implica un “exceso enantiomérico” (medida de la pureza de un compuesto quiral).

La cristalización quiral es una de las rutas más importantes usadas actualmente para obtener compuestos quiralmente puros. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales pueden cristalizar en dos formas: (a) como un "compuesto racémico" en que cada cristal contiene la relación 1:1 de moléculas L:D, es decir, igual cantidad de ambos enantiómeros dentro del mismo cristal; o (b) como un "conglomerado" en que cada cristal está formado por moléculas del mismo enantiómero.

En el caso de los conglomerados, al haber cristales de mano de derecha y mano izquierda, pueden ser separados físicamente como hizo Pasteur con sus "pinzas". En los últimos años, se ha establecido un método mucho más adecuado para la desracemización en estado sólido de los conglomerados mediante la molienda o atrición de una suspensión de ambos enantiómeros cristalinos en su disolución saturada. Esta técnica es llamada "Attrition-enhanced deracemization" o "Viedma ripening" (C. Viedma, Phys. Rev. Lett., **2005**, 94) y da lugar a una desracemización completa. Esta técnica se ha empleado con éxito para desracemización de sustancias tanto inorgánicas como orgánicas. Sin embargo, hasta ahora, su gran limitación es que solo es aplicable a compuestos que cristalicen como conglomerados, lo cual no sobrepasa el 15% de los compuestos quirales, siendo mucho más abundantes los compuestos racémicos (aproximadamente el 85%). Sería, por tanto, deseable, poder extender la técnica Viedma ripening a los compuestos racémicos para poder abarcar la totalidad de los compuestos cristalinos formados por moléculas quirales.

Se han realizado intentos para salvar esta limitación como modificar la cristalización de racémicos para que den lugar a un conglomerado y, a partir de este conglomerado, aplicar la técnica de Viedma ripening (W.L. Noorduin et al., J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130) o crear un sal que forme un conglomerado (WO2010/089343), introducir un aditivo quiral durante la cristalización que bloquea el crecimiento de un compuesto racémico favoreciendo el crecimiento de un enantiómero concreto (A.H.J. Engwerda et al, Chem. Eur. J. **2018**, 24) o combinar la técnica Viedma ripening con una transformación simultánea de un racémico metaestable en conglomerado (C. Xiouras et al. Cryst. Growth Des. **2017**, 17). Sería, no obstante, deseable poder abordar la resolución de compuestos racémicos aplicando la técnica Viedma ripening de forma simplificada sin necesidad de crear compuestos intermedios ni introducir aditivos.

Explicación de la invención

En la presente invención se describe un método de desracemización de mezclas racémicas aplicando la técnica Viedma ripening modificada. El método permite obtener pureza quiral consiguiendo la racemización en la superficie de los cristales sin necesidad de ningún agente catalítico (que actuaría en la disolución), empleando un disolvente adecuado y proporcionando la energía cinética necesaria, por lo que el proceso puede catalogarse como "racemización mecanoquímica".

La técnica Viedma ripening permite que los cristales del enantiómero no deseado sean transformados al enantiómero deseado mientras que el enantiómero no deseado desaparece. Básicamente, hasta ahora se pensaba que para que se produzca el proceso de desracemización sólido-sólido de un compuesto constituido por moléculas quirales mediante el Viedma ripening es necesario que exista racemización de moléculas en disolución, que el sistema esté sometido a un acelerado proceso de Ostwald ripening (por el que los cristales más pequeños se disuelven y crecen los grandes, normalmente por attrition grinding o ultrasonido) y que el compuesto a desracemizar sea un conglomerado.

Sorprendentemente, se ha encontrado que sería posible aplicarla para abordar la resolución, es decir, obtener pureza quiral a partir de compuestos racémicos mediante un nuevo proceso

en el que el compuesto racémico es puesto en suspensión junto al enantiómero deseado y se provoca la conversión del compuesto racémico en el enantiómero deseado.

Para ello, se introducen las siguientes características esenciales al método Viedma ripening:

- 5
 - La suspensión de cristales en equilibrio con la disolución está compuesta por cristales del racémico a transformar y cristales del enantiómero deseado.
 - El disolvente se elige de modo que permita trasladar el proceso de racemización que ocurre en disolución a una racemización que ocurra en contacto con la superficie cristalina en suspensión. El disolvente se puede añadir puro o con un aditivo que agilice el proceso.
 - Se proporciona una energía cinética para potenciar la racemización en la superficie cristalina en suspensión sin añadir un agente catalítico (que actuaría en la disolución).
- 10
- 15 La energía cinética puede proporcionarse por diferentes métodos como choque, molienda, agitación, ultrasonido o combinación de ellas. En el caso del choque se utilizan bolas de material duro y pesado, de alta densidad, como acero, zirconita o diamante. La agitación se puede realizar, por ejemplo, mediante vibración empleando un motor orbital.
- 20 El proceso puede realizarse a temperatura constante o empleando una rampa o perturbaciones de la temperatura. Del mismo modo, puede mantenerse la presión constante o realizar cambios de presión.
- 25 Opcionalmente, se puede añadir un agente catalítico que provoque racemización en disolución en condiciones ambientales pero sin impedir que casi toda la racemización del sistema se genere en la superficie cristalina.
- Debido a que es esencial el uso de un disolvente y una energía cinética que favorezcan la racemización en la superficie de los cristales (y no en la disolución), se ha catalogado el
- 30 proceso como "racemización mecanoquímica".
- De momento, el método no puede ser generalizado para cualquier conglomerado o racémico por lo que la elección del disolvente debe realizarse para cada caso concreto escogiendo aquél que permite el efecto deseado. Para el caso de la energía cinética también sería necesario una
- 35 optimización para cada caso concreto, si bien en la presente invención se han utilizado bolas de mayor densidad y peso que las utilizadas tradicionalmente en la técnica Viedma ripening.

Realización preferente de la invención

- 40 La presente invención se ilustra mediante dos ejemplos, los cuales no suponen una limitación al alcance de la misma.

Ejemplo 1:

- 45 Deracemización del sistema LD-Alanina y L-Alanina en suspensión en etanol.

- Se forma una suspensión de cristales mediante la mezcla de 0,2 gr De LD-Alanina con 0,2 gr de L-Alanina y 8 ml de etanol en un tubo de vidrio de 12 cm de longitud y 15 mm de diámetro. Se introduce en este sistema 40 gr de bolas de acero inoxidable de 4mm de diámetro y se
- 50 cierra el tubo herméticamente. El tubo con sus componentes es sometido a un proceso de vibración intensa mediante un motor orbital lo que provoca fuertes choques entre las bolas de acero y las bolas y las paredes del tubo. El sistema fue mantenido a una temperatura de 16°C usando un refrigerador comercial. Después de 4-6 días toda la LD-Alanina se ha convertido en L-alanina. La evolución de las fases de la Alanina es seguida mediante difracción de Rayos X.

Ejemplo 2:

Desracemización del sistema LD-Valina y L-Valina en suspensión en metanol.

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, a una suspensión formada por 0,2 gr de cristales LD-Valina y 0,2 gr de cristales L-Valina con 8 ml de etanol o metanol en un tubo de vidrio de 12 cm de longitud y 15 mm de diámetro, se añaden 40 gr de bolas de acero inoxidable de 4 mm de diámetro y se cierra herméticamente. El tubo con sus componentes es sometido a un proceso de vibración intensa mediante un motor orbital, lo que provoca fuertes choques entre las bolas de acero y las bolas y las paredes del tubo. El sistema fue mantenido a una temperatura de 16°C usando un refrigerador comercial. Después de 4-6 días toda la LD-Valina se ha convertido en L-Valina. La evolución de las fases de la Valina es seguida mediante difracción de Rayos X.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas empleando la técnica Viedma ripening bajo las siguientes condiciones mecanoquímicas:
 - La suspensión de cristales en equilibrio con la disolución está compuesta por cristales del racémico a transformar y cristales del enantiómero deseado.
 - El disolvente se elige de modo que permita trasladar el proceso de racemización que ocurre en disolución a una racemización que ocurra en contacto con la superficie cristalina en suspensión. El disolvente se puede añadir puro o con un aditivo que agilice el proceso.
 - Se proporciona una energía cinética para potenciar la racemización en la superficie cristalina en suspensión. Opcionalmente, se puede añadir un agente catalítico que provoque la racemización en disolución a velocidad más lenta que la racemización en la superficie cristalina.
2. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 1, donde la energía cinética es aportada por choque, molienda, agitación y/o ultrasonido.
3. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 2, donde el choque se realiza utilizando bolas de material duro y pesado como acero, zirconita, diamante.
4. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 2, donde la agitación se consigue por vibración mediante un motor orbital.
5. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 1, donde el proceso se realiza a temperatura constante o mediante incrementos o fluctuaciones de temperatura.
6. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 1, donde el proceso se realiza a presión constante o mediante incrementos o fluctuaciones de presión.
7. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicaciones anteriores, donde la mezcla racémica es un conglomerado.
8. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicaciones 1 a 7, donde en la mezcla racémica hay un compuesto racémico.
9. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 8, donde el compuesto racémico es LD-Alanina.
10. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 9, donde la suspensión de cristales está formada por una mezcla al 50% en peso del compuesto racémico y el enantiómero deseado, el disolvente es metanol, el choque se realiza mediante bolas de acero inoxidable de 4 mm de diámetro, se aplica vibración intensa mediante un motor orbital y el sistema se mantiene a 16°C durante 4 a 6 días.
11. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 9, donde el compuesto racémico es LD-Valina.
12. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 9, donde la suspensión de cristales está formada por una mezcla al 50%

en peso del compuesto racémico y el enantiómero deseado, el disolvente es metanol, el choque se realiza mediante bolas de acero inoxidable de 4 mm de diámetro, se aplica vibración intensa mediante un motor orbital y el sistema se mantiene a 16°C durante 4 a 6 días.

- 5 13. Método para la obtención de compuestos quirales puros a partir de mezclas racémicas, según reivindicación 12, donde el disolvente es etanol, el choque se realiza mediante bolas de acero inoxidable de 4 mm de diámetro, se aplica vibración intensa mediante un motor orbital y el sistema se mantiene a 16°C durante 4 a 6 días.



- ②① N.º solicitud: 201800048
②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.02.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07B57/00** (2006.01)
C07C229/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ENGWERDA ANTHONIUS H J et al. "Deracemization of a Racemic Allylic Sulfoxide Using Viedma Ripening". Crystal growth & design United States 02 Aug 2017. , 02/08/2017, Vol. 17, Páginas 4454 - 4457, ISSN 1528-7483 (Print), <DOI: doi:10.1021/acs.cgd.7b00828 pubmed: 28794692>. Ver resumen; figuras 2-4.	1-9, 11
X	XIOURAS CHRISTOS et al. "Applications of ultrasound to chiral crystallization, resolution and deracemization". ULTRASONICS: SONOCHEMISTRY, 20180111BUTTERWORTH-HEINEMANN, GB. Manickam Sivakumar, 11/01/2018, Vol. 43, Páginas 184 - 192, ISSN 1350-4177, <DOI: doi:10.1016/j.ultsonch.2018.01.014>. Ver resumen; apartado 3.2.; tabla 1.	1-9, 11
A	SOGUTOGLU LEYLA-CANN et al. "Viedma ripening: a reliable crystallisation method to reach single chirality". Chemical Society Reviews 2015. , 30/11/2014, Vol. 44, Páginas 6723-6732, ISSN 0306-0012(print) ISSN 1460-4744(electronic), <DOI: doi:10.1039/c5cs00196j>. Ver página 19, figura 4.	1-13
A	ENGWERDA ANTHONIUS H J et al. "Deracemization of a Racemic Compound by Using Tailor-Made Additives". Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany) Germany 26 Feb 2018. , 26/02/2018, Vol. 24, Páginas 2863 - 2867, ISSN 1521-3765 (Electronic), <DOI: doi:10.1002/chem.201706088 pubmed: 29328537>. Ver resumen.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
13.11.2018

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07B, C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXT-DB, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.