



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85196

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 315/00

C07C 327/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУЛЬФОКСИДУ У ВИГЛЯДІ ОКРЕМОГО ЕНАНТІОМЕРУ АБО ЕНАНТІОМЕРНО ЗБАГАЧЕНОЇ ФОРМИ

1

2

(21) а200604415

(22) 17.09.2004

(24) 12.01.2009

(86) РСТ/IB2004/003026, 17.09.2004

(31) 03292312.0

(32) 19.09.2003

(33) EP

(31) 60/507,089

(32) 01.10.2003

(33) US

(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

(72) РІБЬЄР ФРАНСУА, ДЮРЕ ЖЕРАР, ПРА ЛО-
РАНС

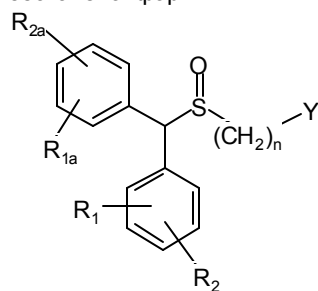
(73) СЕФАЛОН ФРАНС

(56) US 4177290 A, 04.12.1979

WO 0210125 A, 07.02.2002

EP 1260501 A, 27.11.2002

EP 0233106 A, 19.08.1987

(57) 1. Спосіб одержання сульфоксиду формули (I)
у вигляді окремого енантіомера або енантіомерно
збагаченої форми:

(I)

у якій:

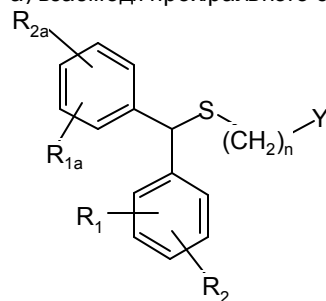
- Y позначає -CN, -C(=O)X, де X вибирають з -
NR₃R₄, -OH, -OR₅, -NHNH₂;- R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a}, що мають однакові або різні зна-
чення, вибирають з H, гало, (C₁-C₈)-алкілу, (C₂-C₈)-
алкенілу, (C₂-C₈)-алкінілу, (C₆-C₁₀)-арилу, (C₅-C₁₀)-
гетероарилу, -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, (C₁-C₈)-алкокси,
-O(CH₂)_mNR₆R₇, -OC(=O)R₈, -C(=O)OR₈, -C(=O)R₈, -
OC(=O)NR₆R₇,-O(CH₂)_mOR₈, -(CH₂)_mOR₈, -NR₆R₇, -C(=O)NR₆R₇;- R₃ та R₄ мають однакові або різні значення і ви-
бирають з H, (C₁-C₆)-алкілу, гідроксі-(C₁-C₆)-алкілу,
-NHOH або OH, або R₃ та R₄ можуть бути зв'язанічерез атом нітрогену з утворенням 5-7-членної N-
гетероциклічної групи;- R₅ позначає алкіл, циклоалкіл, аралкіл, алкарил
або арил;- R₆ та R₇ мають однакові або різні значення та
вибирають з H, (C₁-C₆)-алкілу, гідроксі-(C₁-C₆)-
алкілу, або R₆ та R₇ також можуть бути зв'язані
один з одним через атом N з утворенням 5-7-
членної N-гетероциклічної групи;- R₈ позначає H, алкіл, циклоалкіл, аралкіл, алка-
рил або арил;

- n дорівнює 1, 2 або 3; i

- m вибирають зі значень, рівних 1, 2, 3 або 4;

який відрізняється тим, що включає стадії:

а) взаємодії прохірального сульфиду формули (II)



(II)

у якій R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a} Y та n мають зазначені вище
значення, із комплексом металу з хіральним ліган-
дом, який вибирають з комплексу титану з хіраль-
ним лігандом, цирконію, марганцю або ванадію,
органічною основою та окисним агентом у середо-
вищі органічного розчинника;b) виділення одержаного сульфоксиду формули
(I).2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що Y
позначає -C(=O)X.3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим,
що R₁, R₂, R_{1a} та R_{2a} позначають H.4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який
відрізняється тим, що n дорівнює 1.5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який
відрізняється тим, що X позначає NH₂ або NHOH.6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який
відрізняється тим, що комплекс металу з хіраль-
ним лігандом є комплекс титану з хіральним ліган-
дом.

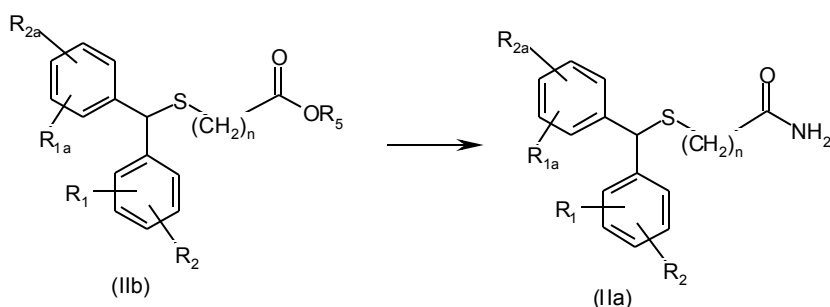
(13) C2

(11) 85196

(19) UA

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що комплекс титану з хіральним лігандом є діалкілтарtratним комплексом титану.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що хіральний комплекс металу одержують зі сполуки металу, хірального ліганду та води.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що комплекс металу з хіральним лігандом одержують із використанням 0,1-1 еквівалента води по відношенню до кількості сполуки металу.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що комплекс металу з хіральним лігандом одержують із використанням 0,40-0,8 еквівалента води по відношенню до кількості сполуки металу.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основа є третинним аміном.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що третинний амін є діізопропілетиламіном або триетиламіном.
13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що стадію а) здійснюють в присутності 0,05-0,5 еквівалента основи по відношенню до кількості сульфідру.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що стадію а) здійснюють в присутності 0,1-0,3 еквівалента основи.
15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що стадію а) здійснюють в присутності 0,05-0,5 еквівалента комплексу металу з хіральним лігандом по відношенню до кількості сульфідру.
16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що стадію а) здійснюють в присутності 0,1-0,3 еквівалента комплексу металу з хіральним лігандом.
17. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що комплекс металу з хіральним лігандом одержують при температурі 20-70 °C.
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що комплекс металу з хіральним лігандом одержують при температурі 40-60 °C.
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що комплекс металу з хіральним лігандом одержують при температурі 50-55 °C.
20. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що окисник контактує із сульфідом, комплексом металу з хіральним лігандом і основою при температурі 0-60 °C.
21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що окисник контактує із сульфідом, комплексом металу з хіральним лігандом і основою при кімнатній температурі.
22. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що окисник є пероксидом водню, трет-бутилгідропероксидом або гідропероксидом кумолу.
23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що окисник є гідропероксидом кумолу.

24. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що одержаний сульфоксид безпосередньо виділяють фільтрацією.
25. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію кристалізації продукту, одержаного на стадії b).
26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що кристалізацію здійснюють в суміші органічного розчинника з водою.
27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник є спиртом.
28. Спосіб за будь-яким з пунктів 26 або 27, який **відрізняється** тим, що кількість води становить 40 % від об'єму суміші.
29. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що кристалізація є вибіркою кристалізацією.
30. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-4 та 6-29, який **відрізняється** тим, що замісник Y в похідному сульфоксиду формули (I) позначає $-C(=O)X$, а X позначає $-OH$.
31. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що похідне сульфоксиду формули (I) є модафіновою кислотою.
32. Спосіб за п. 30 або 31, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадії перетворення $X=OH$ в сульфоксиді формули (I) на $X=NH_2$.
33. Спосіб за п. 32, який **відрізняється** тим, що включає стадії:
а) етерифікації карбоксильної функції; і
b) амідуювання одержаного складного ефіру.
34. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-4 та 6-29, який **відрізняється** тим, що Y в молекулі сульфоксиду формули (I) позначає $-C(=O)X$, а X позначає OR_5 , де R_5 має значення, вказані в п. 1.
35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що похідне сульфоксиду формули (I) є складним ефіром модафінової кислоти.
36. Спосіб за будь-яким з пунктів 34 або 35, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію перетворення $X=OR_5$ в похідному сульфоксиду формули (I) на $X=NH_2$.
37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що $X=OR_5$ в похідному сульфоксиду формули (I) перетворюють на $X=NH_2$ за реакцією амідуювання.
38. Спосіб за будь-яким з пунктів 1, 3, 4-29, який **відрізняється** тим, що Y в сульфоксиді формули (I) позначає CN.
39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію перетворення $Y=CN$ похідного сульфоксиду формули (I) на $Y=C(=O)NH_2$.
40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що $Y=CN$ перетворюють на $Y=C(=O)NH_2$ окисненням або гідролізом групи CN.
41. Спосіб за п. 39 або 40, який **відрізняється** тим, що дифенілметилсульфінілацетонітрил перетворюють на модафініл.
42. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що сульфід формули (IIa), у якому $X=NH_2$, одержують із сульфідру формули (IIb), де $X=OR_5$.



а R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a} мають значення, вказані в п. 1.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a} позначають H, n дорівнює 1, а R₅ позначає алкіл.

44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що сполука формули (IIb) є метилдифенілметилтіоацетатом (MDMTA).

45. Спосіб за будь-яким з пунктів 43 або 44, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IIb) одержують з бензгідролу.

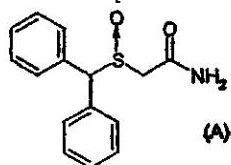
46. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що MDMTA одержують з бензгідролу відповідно до способу, що включає стадії:

a1) перетворення бензгідролу на карбоксилат бензгідрилу, і

b1) перетворення карбоксилату бензгідрилу на MDMTA.

Винахід належить до способу енантіоселективного синтезу окремих енантіомерів або енантіомерно збагаченої форми модафінілу та інших структурно споріднених сполук.

Модафініл (C₁₅H₁₅NC₂S) формули (A), також відомий як 2-(бензгідрилсульфініл)ацетамід або 2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід, є синтетичним похідним ацетаміду, що має здатність стимулювати пробудження, структура та синтез якого описані в [US 4177290].



Модафініл містить стереогенний центр при атомі сульфуру і, таким чином, існує у вигляді двох оптичних ізомерів, тобто, енантіомерів.

Застосування модафінілу та його рацемічної форми було схвалено United States Food and Drug Administration для лікування надмірної денної сонливості, пов'язаної з нарколепсією.

[US 4927855] стосується енантіомерів модафінілу, особливо, лівообертального ізомеру, та його застосування для лікування депресії та розладів у пацієнтів, що страждають хворобою Альцгеймера.

Згідно з цитованим документом, такі енантіомери модафінілу одержують у спосіб, який включає метод хірального розщеплення, що передбачає утворення солі рацемату модафінової кислоти, також називаної бензгідрилсульфінілоцтовою кислотою, з (-)-α-метилбензил аміном, хіральним, оптично чистим аміном. Одержані діастереоізомери піддають розділенню і, зрештою, один з виділених діастереоізомерів перетворюють на оптично чисту модафінову кислоту в результаті гідролітичного розпаду або розщеплення зв'язку. В резуль-

таті, лівообертальний ізомер модафінової кислоти одержують із рацемічної модафінової кислоти з дуже низькими виходами близько 21%.

Для того, щоб одержати окремих енантіомер модафінілу, виділений енантіомер модафінової кислоти піддають додатковій обробці в результаті проведення етерифікації та амідування.

Таким чином, модафініловий енантіомер одержують із рацемічної модафінової кислоти з виходом близько 6%, обчисленим з урахуванням виходу на кожній стадії.

Як альтернативні шляхи одержання енантіомерно чистого модафінілу, в літературі описані різні методи енантіоселективного окиснення, каталізовані металами, або стехіометричні асиметричні реакції, що промотуються перехідними металами, призначені для одержання хіральних сульфоксидів хімічним окисненням відповідних сульфідів [Kagan H.B. In "Catalytic Asymmetric Synthesis"; Ogima I., Ed. VCH: New York 1993, 203-226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986; 42, 5459-5495; Procter D.J., Chem. Soc. Perkin Trans. 1999; 835-872; Fernandez I. et al, Chem. Review 2002; A-BC]. Методи енантіоселективного окиснення передбачають використання комплексів металевих каталізаторів з хіральними лігандами, такими як діетилтарtrat, C₂-симетричних діолових або C₃-симетричних хіральних триалканоламінових комплексів титану (IV), C₃-симетричних триалканоламінових комплексів цирконію (IV), хірального (salen) комплексу марганцю (III), хірального (salen) комплексу ванадію (IV) у присутності різних окисників, таких як H₂O₂, трет-бутилгідропероксид, гідропероксид кумолу. Методи на основі хіральних оксазиридинів також використовували в хімічному окисненні сульфідів.

Деякі ферментативні методи асиметричного синтезу чистих хімічних речовин описані [в книзі

Kaber K. "Biotransformation in Organic Chemistry", Springer Ed. 3rd ed. 1997, та в огляді Fernandes I. et al. (Chem. Review 2002, A-BC)]. Як приклад можна відзначити, що тіоефіри можуть бути піддані асиметричному окисненню як бактеріями [наприклад, *Corynebacterium equi* (Ohta H. et al. Agng. Biol. Chem. 1985; 49: 2229), *Rhodococcus equi* (Ohta H. et al. Chem. Lett. 1989; 625)], так і грибами [*Helminthosporium* sp., *Mortierella isabellina* sp. (Holland H.L. et al. Bioorg. Chem. 1983; 12:1)]. Пізнюманітні арилалкілтіоефіри піддавали окисненню з утворенням сульфоксидів гарної чи відмінної оптичної чистоти [Ohta H. et al. Agrig. Biol. Chem. 1985; 49:671; Abushanab E. et al., *Tetrahedron Lett.* 1978; 19: 3415 Holland H.L. et al, *Can. J. Chem.* 1985; 63: 1118]]. Монооксигенази та пероксидази належать до важливого класу ферментів, здатних каталізувати окиснення ряду сульфідів до сульфоксидів [Colonna S. et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1993; 4: 1981]. Було показано, що стереохімічний результат ферментативних реакцій сильно залежить від структури сульфиду.

Як альтернатива ферментативному підходу були також описані оптично чисті метиларилсульфінлацетати з великим надлишком енантіомерів (>98%), одержані каталізованим ліпазою розщепленням відповідного рацемату [Burgess K. et al. *Tetrahedron Letter* 1989; 30: 3633].

Як спосіб енантіоселективного окиснення Kagan зі співробітниками розробили спосіб асиметричного окиснення сульфідів [Pitchen, P.; Deshmukh, M.; Dunach, E.; Kagan, H.B.; *J. Am. Chem. Soc.* 1984; 106, 8188-8193]. В цьому способі асиметричного окиснення сульфідів до сульфоксидів окиснення здійснюють із використанням трет-бутилгідропероксиду (TBHP) як окисного агента в присутності одного еквівалента хірального комплексу, одержаного з $Ti(OiPr)_4/(+)$ чи $(-)$ -діетилтартрату/води, узятих в молярному співвідношенні 1:2:1.

Загальний метод сульфідного окиснення згідно Kagan передбачає попереднє утворення хірального комплексу при кімнатній температурі в середовищі хлористого метилену перед додаванням сульфиду. Після цього здійснюють реакцію окиснення при -20°C в присутності трет-бутилгідропероксиду.

В результаті здійснення такого способу може бути реалізоване пряме окиснення ряду сульфідів, особливо, арилсульфідів до оптично активних сульфоксидів з надлишком енантіомерів (e.e.) в інтервалі 80-90%.

Kagan зі співробітниками повідомили, що сульфоксидні продукти можуть бути одержані з високою енантіоселективністю при асиметричному окисненні сульфідів із двома замісниками, які сильно відрізняються у розмірі. Так, наприклад, у тому випадку, коли арилметилсульфіди піддають окисненню, можуть бути одержані арилметилсульфоксиди з переважним вмістом енантіомерів (e.e.), що становить більше 90%.

Відповідно до описаного способу, утворюється циклопропілфенілсульфоксид з 95% e.e.

Однак було встановлено, що асиметричне окиснення функціональних похідних сульфідів,

особливо таких, що містять ефірну функцію, в цих умовах протікає з меншою енантіоселективністю.

Повідомляється, що сполуки, які несуть на стереогенному центрі, тобто, атомі сульфору, алкільний фрагмент з ефірною функцією, розташованою поблизу атома сульфору, такі як метилфенілтіоацетат, етил метилтіоацетат та метилметилтіопропанат, характеризуються значенням e.e. тільки 63-64% [H.B.Kagan, *Phosphorus and Sulfur*, 1986; 27, 127-132.].

Аналогічно, окиснення арилметилсульфідів з метилефірною функцією в орто-положенні до арильної групи супроводжується низьким надлишком енантіомерів (60%) і низьким виходом (50%) у порівнянні з пара-заміщеним похідним (e.e. 91%, вихід 50%) або п-толілметилсульфідом (e.e. 91%, вихід 90%) [Pitchen, P. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1984; 106, 8188-8193].

Отже, навіть у тому випадку, коли замісники на атомі сульфору відрізняються за розміром, наявність ефірної функції поблизу від атома сульфору сильно впливає на енантіоселективність асиметричного окиснення.

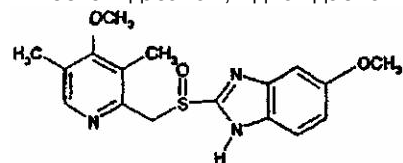
Представлені результати також показують, що енантіоселективність процесу сильно залежить від структури і, особливо, від функціональності субстрату. Більш конкретно, окиснення сульфідів з ефірною функцією поблизу атома сульфору приводить до низької індукції асиметрії.

Дотепер у літературі не було відомостей про енантіоселективні реакції субстратів, що включають фрагмент ацетаміду або оцтової кислоти, без посередньо зв'язаний з атомом сульфору.

Робилися спроби поліпшення енантіоселективності зміною умов асиметричного окиснення сульфідів. Так, наприклад, Kagan із сотр [Zhao, S; Samuel O.; Kagan, H.B., *Tetrahedron* 1987; 43 (21), 5135-5144] виявили, що енантіоселективність окиснення може бути підвищена в результаті використання гідропероксиду кумолу замість трет-бутилгідропероксиду (e.e. до 96%). Однак використання таких умов не вирішує проблеми окиснення сульфідів з ефірною, амідною або карбоксильною функціями поблизу атома сульфору.

Автори заявки одержали описаним способом неочищений $(-)$ -модафініл зі звичайним надлишком енантіомерів, що складає максимум 42% при використанні умов, описаних Kagan H.B. [*Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., ed. 1993, vol.VIII, 464-467] (див. Приклад 17, порівняльний приклад 1, наведені нижче).

Недавно Н. Cotton із сотр. [*Tetrahedron: Asymmetry* 2000; 11, 3819-3825] повідомили про синтез (S)-енантіомера омепразолу в результаті асиметричного окиснення відповідного прохірального сульфиду. Омепразол, також називаний 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл]сульфініл]-1Н-бензімідазолом, відповідає такій формулі:



омепразол

Асиметричне окиснення досягалося в результаті титан-опосередкованого окиснення гідропероксидом кумолу (CHP) в присутності (S,S)-(-)-діетилтартрату [(S,S)-(-)-DET]. Титановий комплекс готовили в присутності прохірального сульфідру та/або протягом тривалого часу, проводячи окиснення в присутності N,N-діізопропілетиламіну. У цьому методі була досягнута енантіоселективність >94%, тоді як в оригінальному методі Каган були одержані скромні значення енантіомерного надлишку в сирому продукті (30%).

На думку авторів, поліпшена енантіоселективність процесу щодо омепазолу ймовірно пов'язана із присутністю бензімідазольної або імідазольної групи поблизу атома сульфуру, яка визначає стереохімію утвореного сульфоксиду. Крім цього, автори передбачають використання цього типу функціональностей як напрямних груп при синтезі хіральних сульфоксидів в асиметричному синтезі.

Розглянута публікація в основному сфокусована на омепазолі, прохіральному сульфіді, який містить замісники приблизно однакового розміру, і який включає імідазольну групу, що, як відзначається, відіграє важливу роль в ініціюванні асиметричного синтезу.

У зв'язку із цим існує необхідність у розробці поліпшеного енантіоселективного процесу для виробництва оптично чистого модафінілу, а також інших структурно споріднених сульфоксидів, особливо, 2-(бензгідрилсульфініл)оцтової кислоти та 2-(бензгідрилсульфініл)алкілацетату, який позбавлений недоліків відомих способів та забезпечує високі виходи.

Винахід забезпечує новий спосіб енантіоселективного синтезу окремих енантіомерів модафінілу, а також інших структурно споріднених сульфоксидів, причому в цьому процесі несподівано поєднуються висока енантіоселективність та високий вихід.

Новий спосіб відрізняється тим, що прохіральний сульфід асиметрично окиснюється в окремий енантіомер або енантіомерно збагачену форму відповідного сульфоксиду.

Винахід також забезпечує спосіб одержання сульфоксиду у вигляді окремого енантіомера або енантіомерно збагаченої форми з відповідного прохірального високочистого сульфідру, краще, з чистотою більше 99,5-99,8%.

Використовуваний у тексті термін «прохіральний сульфід» застосовується для позначення сульфідів, після окиснення яких на атомі сульфуру утворюється стереогенний центр. На сульфіді, що містять додаткові стереогенні центри в інших позиціях, також посилаються як на «прохіральні сульфіді».

Новий спосіб асиметричного окиснення забезпечує доступ до цікавих сполук з екстремально високим енантіомерним надлишком навіть у тому випадку, коли відповідні хіральні сульфіді є функціоналізованими речовинами, тобто, містять складноєфірні, амідні, карбоксильні або нитрильні замісники.

Розглянутий процес простий, причому одностадійна реакція робить процес придатним для великомасштабного виробництва енантіомерних

сполук з високими виходами та високим енантіомерним надлишком.

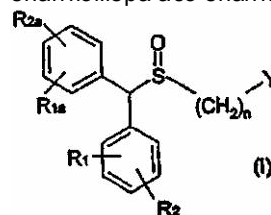
Додаткова перевага полягає в тому, що процес передбачає використання як каталізатора малих кількостей похідного титану, що не має екологічної токсичності та є відносно дешевою речовиною.

Модафініл може бути, краще, одержаний у вигляді окремого енантіомера або енантіомерно збагаченої форми більш прямим способом, без застосування методу хірального розщеплення модафінової кислоти.

Винахід також забезпечує деякі способи одержання модафінілу як окремого енантіомера або енантіомерно збагаченої форми. Такі способи, краще, обмежуються трьома або менше стадіями при використанні бензгідролу або бензгідротіолу як вихідного матеріалу, при цьому окремий модафініловий енантіомер одержують із високими виходами.

Виявлено, що асиметричне окиснення модафінілових попередників, особливо, дифенілметил-тіооцтової кислоти, її амідів та складних ефірів, може здійснюватися з несподівано високою енантіоселективністю, що досягає 99,5% в результаті проведення реакції, опосередкованої хіральним комплексом титану в присутності основи.

Винахід стосується способу одержання похідного сульфоксиду формули (I) у вигляді окремого енантіомера або енантіомерно збагаченої форми:



де:

- Y позначає -CN, -C(=O)X, де X вибирають з -NR₃R₄, -OH, -OR₅, -NHNH₂;

- R₁, R_{1a}, R₂ та R_{2a} мають однакові або різні значення та вибрані з H, гало, (C₁-C₈)-алкілу, (C₂-C₈)-алкенілу, (C₂-C₈)-алкінілу, (C₆-C₁₀)-арилу, (C₅-C₁₀)-гетероарилу, -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, (C₁-C₈)-алкокси, -O(CH₂)_mNR₆R₇, -OC(=O)R₈, -OC(O)NR₆R₇, -C(=O)OR₈, -C(=O)R₈, -O(CH₂)_mOR₈, -(CH₂)_mOR₈, -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇;

- R₃ та R₄ мають однакові або різні значення та вибрані з H, (C₁-C₆)-алкілу, гідрокси-(C₁-C₆)-алкілу, -NHOH або OH, або R₃ та R₄ можуть бути зв'язані через атом нітрогену з утворенням 5-7-членної N-гетероциклічної групи;

- R₅ позначає алкіл, циклоалкіл, аралкіл, алкаріл або арил;

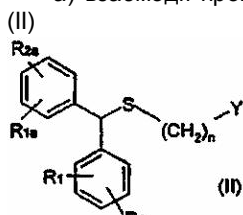
- R₆ та R₇ мають однакові або різні значення та вибрані з H, (C₁-C₆)-алкілу, гідрокси-(C₁-C₆)-алкілу, або R₆ та R₇ також можуть бути зв'язані один з одним через атом N з утворенням 5-7-членної N-гетероциклічної групи;

- R₈ позначає H, алкіл, циклоалкіл, аралкіл, алкаріл або арил;

- n дорівнює 1,2 або 3; i

- m вибрано зі значень, рівних 1,2, 3 або 4; який включає стадії:

а) взаємодії прохірального сульфиду формули



де R_1 , R_2 , R_{1a} , R_{2a} , Y та n мають вказані вище значення, з комплексом металу з хіральним лігандом, основою та окисним агентом у середовищі органічного розчинника; і, при необхідності,

б) виділення одержаного сульфоксиду формули (I).

Описаний спосіб дозволяє одержувати сульфоксид формули (I) з енантімерним надлишком, звичайно, більше 80%. Кращий енантімерний надлишок звичайно становить більше 80%, краще, більше 90%, ще краще, більше 95% і найкраще, близько 99% або більше.

Розглянутий спосіб також забезпечує одержання сульфоксидів формули (I) зі ступенем чистоти вище 90%, краще, більше 98%, ще краще, вище 99%.

Для пари енантімерів, енантімерний надлишок (е.е.) енантімера E1 відносно енантімера E2 може бути розрахований з використанням такого рівняння:

$$\% \text{ енантімерного надлишку} = \frac{(E1 - E2)}{(E1 + E2)} \times 100$$

Відносні кількості E1 та E2 можуть бути визначені методом хіральної HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія).

Термін «чистота» стосується кількості енантімерів E1 та E2 відносно кількості інших матеріалів, які можуть включати побічні продукти, особливо, сульфон і непрореагований сульфід. Чистота також може бути визначена методом HPLC.

Використовуваний у тексті термін «близько (приблизно)» стосується інтервалу значень $\pm 10\%$ від заданої величини. Так, наприклад, «близько 20» включає $\pm 10\%$ від 20, або 18-22.

Термін «комплекс металу з хіральними лігандами» стосується комплексу, що складається з похідного металу, хірального ліганду та необов'язкової води.

Термін «хіральний ліганд» стосується групи, що включає, щонайменше, один хіральний центр і має абсолютну конфігурацію. Хіральний ліганд має (+)- або (-)-обертання площини поляризованого світла.

Використовуваний у тексті термін «алкіл» стосується алифатичної вуглеводневої групи нормальної чи ізобудови, яка містить у ланцюзі 1-12 вуглецевих атомів. Кращі алкільні групи містять у ланцюзі 1-6 вуглецевих атомів.

Термін «нижчий алкіл» стосується групи, що містить 1-4 вуглецевих атоми в ланцюзі, який може мати нормальну будову або бути розгалуженим. Термін «розгалужений» означає, що одна або кілька алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднана до лінійного алкільного ланцюга. Алкіл може бути заміщений однією або декількома «циклоалкільними групами». Прикладами алкільних груп можуть служити метил, етил, н-

пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, циклопентилметил.

Термін «циклоалкіл» стосується неароматичної моно- або поліциклічної кільцевої системи з 3-10 вуглецевих атомів, краще, 5-10 вуглецевих атомів. Прикладами моноциклічних циклоалкільних груп можуть служити циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п.

Термін «аралкіл» позначає арилалкільну групу, у якій арил та алкіл мають вказані вище значення. Кращі аралкілі містять нижчий алкільний фрагмент. Приклади аралкільних груп включають бензил, 2-фенетил і нафталінметил.

Термін «арил» стосується ароматичної моноциклічної або поліциклічної кільцевої системи з 6-10 вуглецевих атомів. Арил може бути необов'язково заміщений одним або декількома «замісниками на основі кільцевих систем», які можуть бути однаковими або різними та мають вказані вище значення. Прикладами арильних груп можуть служити феніл або нафтил.

Термін «алкарил» позначає алкіларильну групу, у якій арил та алкіл мають зазначені вище значення. Прикладом алкарильних груп може служити толіл.

Термін «гало» стосується атома галогену і включає фтор, хлор, бром або йод. Кращими атомами є фтор, хлор або бром, ще кращими - фтор або хлор.

Термін «алкеніл» стосується алифатичної вуглеводневої групи, що містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, вуглецевий ланцюжок якої містить 2-8 вуглецевих атомів і може мати нормальну або розгалужену структуру. Кращі алкенільні групи містять у ланцюзі 2-4 вуглецевих атоми. Термін «розгалужений» означає, що одна або кілька алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкенільного ланцюга. Алкенільна група може бути заміщена однією або декількома гало або циклоалкільними групами. Прикладами алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл та деценіл.

Термін «алкініл» стосується алифатичної вуглеводневої групи, що містить вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, яка може мати нормальну або розгалужену структуру та містити 2-8 вуглецевих атомів у ланцюзі. Кращі алкінільні групи містять у ланцюзі 2-4 вуглецевих атоми. Термін «розгалужений» означає, що одна або кілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкінільного ланцюга. Алкінільна група може бути заміщена однією або декількома гало групами. Прикладами алкінільних груп можуть служити етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, н-пентиніл, гептиніл, октиніл та дециніл.

Термін «алкокси» позначає групу алкіл-О-, у якій алкільна група має зазначені вище значення. Кращі алкокси групи містять у ланцюзі 1-6 атомів карбону, ще краще, 2-4 атоми карбону. Прикладами алкокси груп можуть служити метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси та гептокси групи.

Термін «гетероарил» стосується ароматичної моноциклічної або поліциклічної кільцевої системи з 5-10 вуглецевими атомами, у якій один або кілька вуглецевих атомів у кільцевій системі є гетероелементами, відмінними від карбону, наприклад, нітрогеном, киснем або сульфуром. Кращі кільця в кільцевій системі містять 5-6 кільцевих атомів. «Гетероарил» також може бути заміщений одним або декількома «замісниками на основі кільцевої системи», які можуть бути однаковими або різними та мають зазначені вище значення. Атом нітрогену в гетероарилі може бути основним атомом нітрогену і може бути необов'язково окислений до відповідного N-оксиду. Приклади гетероарильних і заміщених гетероарильних груп включають піразиніл, тієніл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазиніл, імідазо[1,2-a]піридин, імідазо[2,1-b]тіазоліл, бензофуразаніл, азаїндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, тієнопіридил, тієнопіримідил, піролпіридил, імідазопіридил, бензоазаїндол, 1,2,4-тріазиніл, бензтіазоліл, фураніл, імідазоліл, індоліл, індолізиніл, ізоксазоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл і тріазоліл. Кращі гетероарильні групи включають піразиніл, тієніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл та ізотіазоліл.

Термін «гідроксіалкіл» стосується групи НО-алкіл-, у якій алкіл має зазначені вище значення. Кращі гідроксіалкілі містять нижчий алкіл. Прикладами гідроксіалкільних груп можуть служити гідроксиметил та 2-гідроксіетил.

Термін «N-гетероциклічна група» позначає неароматичну насичену моноциклічну систему з 5-7 кілець, що містить один атом нітрогену, яка може містити другий гетероелемент, такий як нітроген, кисень і сульфур. Гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або декількома «кільцевими замісниками», які можуть бути однаковими або різними і мають зазначені вище значення. У тому випадку, коли є присутнім другий гетероелемент, вибраний з атомів нітрогену або сульфору, такий гетероелемент N-гетероциклічної групи може бути необов'язково окиснений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S,S-діоксиду. Краща N-гетероциклічна група включає піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл і т.п. N-гетероциклічна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома «кільцевими замісниками». Кращі замісники N-гетероциклічної групи включають (C₁-C₄)-алкіл, (C₆-C₁₀)-арил, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену, наприклад, параклорфеніл.

Термін «замісники кільцевої системи» стосується замісників, приєднаних до ароматичних або неароматичних кільцевих систем, які включають Н, гало, (C₁-C₈)-алкіл, (C₂-C₈)-алкеніл, (C₂-C₈)-алкініл, (C₆-C₁₀)-арил, (C₅-C₁₀)-гетероарил, -CN, -CF₃, -NO₂, OH, (C₁-C₈)-алкокси, -O(CH₂)_mNRR', -OC(=O)R, -OC(O)NRR', -O(CH₂)_mOR, -CH₂OR, -NRR', -C(O)NRR', -C(=O)OR та -C(O)R, де R та R' позначають Н, алкіл, циклоалкіл, аралкіл, алкаріл або арил, а у випадку, коли замісник позначає -NRR', R та R' разом з атомом нітрогену, через який вони

з'єднані один з одним, утворюють 5-7-членну N-гетероциклічну групу.

Якщо X=OH, то сульфоксид формули (I) може бути одержаний у вигляді солі, особливо, солі лужного металу, такої як натрієва, калієва, літєва сіль або сіль амонію, або у вигляді фармацевтично застосовної солі.

Термін «фармацевтично застосовні солі» позначає відносно нетоксичні, неорганічні та органічні солі приєднання кислоти та основні адитивні солі сполуки за винаходом. Такі солі можуть бути одержані *in situ* в ході кінцевого виділення та очищення згаданих сполук. Кислі адитивні солі можуть бути одержані в результаті окремої реакції очищеної сполуки у вигляді її вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою з наступним виділенням одержаної солі. Прикладами кислих адитивних солей можуть служити гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, фосфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат, сульфамати, малонати, саліцилати, пропіонати, метилен-біс-*b*-гідроксинафтоати, гентисати, изетіонати, ди-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати та квінатеслаурилсульфонати і т.п. [див., наприклад, статтю S.M. Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977)], на яку посилаються в даному описі. Основні адитивні солі також можуть бути одержані за окремою реакцією очищеної сполуки у вигляді вільної кислоти з придатною органічною або неорганічною основою з наступним виділенням одержаної солі. Основні адитивні солі включають фармацевтично застосовні солі металів та амінів. Придатні солі металів включають солі натрію, калію, кальцію, барію, літію, цинку, магнію і алюмінію. Солі натрію та калію є кращими. Придатні неорганічні основні адитивні солі одержують з металевих основ, які включають гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку. Придатні солі приєднання амінів одержують з амінів, які мають достатню основність для утворення стійкої солі, і вони, краще, включають ті аміни, які часто використовують у медичній хімії через їхню низьку токсичність і прийнятність для медичного застосування. Прикладами основних адитивних солей можуть служити солі амонію, етилендіаміну, N-метилглюкаміну, лізіну, аргініну, орнітину, холіну, N,N'-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, діетаноламіну, прокаїну, N-бензилфенетиламіну, діетиламіну, піперазину, трис(гідроксиметил)-амінометану, гідроксиду тетраметиламонію, триетиламіну, дибензиламіну, ефенаміну, дегідроабіетиламіну, N-етилпіперидину, бензиламіну, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, етиламіну, основних амінокислот, наприклад, лізіну та аргініну, а також дициклогексиламіну і т.п.

Використовуваний в тексті вираз «від [...] до [...]» стосується інтервалу значень.

У відповідності з кращим аспектом винаходу, R_1 , R_2 , R_{1a} і R_{2a} незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з H і гало, причому гало, краще, є F.

Краще, щоб один з радикалів R_1 , R_2 та/або R_{1a} , R_{2a} позначав H, а інший радикал - F. Атом фтору може знаходитися в орто-, мета-, пара-положенні, причому пара-положення є кращим.

Краще значення n дорівнює 1.

Найкращі сульфоксида, одержані новим способом, є сульфоксидами формули (I), у якій Y позначає CN або $-C(=O)X$.

Краще, коли X позначає $-NR_3R_4$, $-OH$, $-OR_5$, ще краще, $-NR_3R_4$, і найкраще, $-NH_2$ або $-NHOH$.

Краще, щоб R_5 був алкілом або аралкілом. Особливо краща група R_5 включає метил, етил, ізопропіл, бензил і толіл.

Найкращий сульфоксид, одержаний новим способом, є модафінілом, що відповідає сульфоксиду формули (I), у якій n дорівнює 1, R_1 , R_2 , R_{1a} та R_{2a} позначають H, а Y є групою $-C(=O)X$, де $X = NH_2$.

Використовуваний у тексті термін «модафінова кислота», також називана «дифенілметилсульфінілоцтовою кислотою», стосується сполуки формули (I), у якій n дорівнює 1, R_1 , R_2 , R_{1a} та R_{2a} позначають H, а X позначає OH.

Термін «складний ефір модафінової кислоти» стосується сполуки формули (I), у якій n дорівнює 1, R_1 , R_2 , R_{1a} та R_{2a} позначають H, а X позначає $-OR_5$.

Стадія (a)

Реакцію окиснення проводили в середовищі органічного розчинника. Відповідно до винаходу, несподівано було встановлено, що природа розчинника не має істотного впливу на енантіоселективність окиснення. Отже, розчинник може вибиратися у відповідності до придатних умов з урахуванням технологічних міркувань та екологічних аспектів. Особливо придатними розчинниками є толуол, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, ацетон і хлористий метилен, а його вибір може бути легко зроблений фахівцем в даній області. З екологічної точки зору, краще використовувати нехлоровані розчинники. Через це, особливо краще застосовувати етилацетат і толуол.

Одержання комплексу металу з хіральними лігандами

Комплекс металу з хіральними лігандами одержували з хірального ліганду та сполуки металу.

Краща сполука металу є сполукою титану, цирконію, ванадію або марганцю, ще краще, сполукою титану.

Таким чином, кращі комплекси металів з хіральними лігандами є хіральними лігандними комплексами титану, цирконію, ванадію або марганцю, ще краще, комплексами титану з хіральними лігандами.

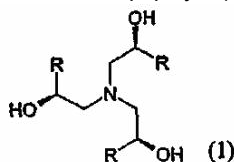
Сполука титану звичайно є сполукою титану (IV), краще, алколютом титану (IV), зокрема, ізопропілатом або пропілатом титану (IV).

Хіральний ліганд є хіальною сполукою, здатною реагувати зі сполукою титану. Такі сполуки, краще, вибирають з гідроксизаміщених сполук, які, краще, містять більше однієї гідрокси групи. Так, хіральний ліганд, краще, є хіральним спиртом,

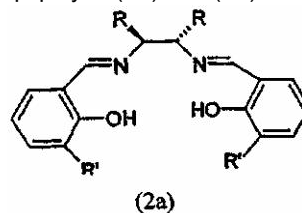
таким як C_2 -симетричний хіральний діол або C_3 -симетричний хіральний діол. Хіральний спирт може бути розгалуженим або нерозгалуженим алкіловим спиртом або ароматичним спиртом.

Кращими хіральними лігандами є бінафтол, мигдалева кислота, гідробензоїн, складні ефіри винної кислоти, такі як (+)-діалкіл-L-тарtrat або (-)-діалкіл-D-тарtrat, краще, (+)-ді-(C_1 - C_4)-алкіл-L-тарtrat або (-)-ді-(C_1 - C_4)-алкіл-D-тарtrat, особливо (+)-диметил-L-тарtrat або (-)-диметил-D-тарtrat, (+)-діетил-L-тарtrat або (-)-діетил-D-тарtrat, (+)-діізопропіл-L-тарtrat або (-)-діізопропіл-D-тарtrat, (+)-дибутил-L-тарtrat або (-)-дибутил-D-тарtrat та (+)-ди-трет-бутил-L-тарtrat або (-)-ди-трет-бутил-D-тарtrat. Особливо кращими речовинами є (+)-діетил-L-тарtrat та (-)-діетил-D-тарtrat.

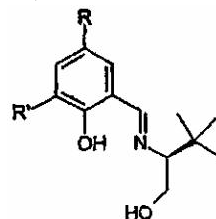
Кращі хіральні ліганди також включають C_3 -симетричні триалканоламіни, особливо ті, що відповідають формулі (1):



у якій R позначає нижчий алкіл або арил, наприклад, метил, трет-бутил і феніл. Кращі хіральні ліганди також включають основу Шифа загальної формули (2a) або (2b):



у якій R має зазначені вище значення і є нижчим алкілом або арилом, таким як метил або феніл, або два таких радикали приєднані один до одного з утворенням циклоалкільної групи, такої як циклогексил; R' позначає нижчий алкіл або алкокси;



у якій R позначає нижчий алкіл або NO_2 ; R' позначає нижчий алкіл або алкокси групу.

Такі основи Шифа можуть утворювати з металом хіральний лігандний комплекс, відомий як хіральний (salen)-металевий комплекс.

Кращими прикладами комплексів металів з хіральними лігандами можуть служити комплекси титану (IV) з C_2 -симетричними діолами або C_3 -симетричним триалканоламіном, комплекси цирконію (IV) з C_3 -симетричним триалканоламіном, хіральні (salen) комплекси марганцю (III), хіральні (salen) комплекси ванадію (IV), особливо ті, що

описані [Fernandez et al., American Chemical Society, 2002, A-BC].

Особливо кращі комплекси металу з хіральними лігандами є хіральними діоловими комплексами титану і, найкраще, комплексами діетилтарtrate титану (IV).

Стехіометрія комплексу металу з хіральним лігандом може змінюватися та не має вирішального значення для винаходу.

Зокрема, співвідношення між хіральним лігандом і сполукою металу може змінюватися в діапазоні від 1 до 4 еквівалентів і, краще, становить 2 еквіваленти.

У відповідності до кращого аспекту винаходу, при одержанні хірального комплексу металу використовують воду. Було встановлено, що присутність води в комплексі металу з хіральним лігандом додатково підвищує енантіоселективність реакції.

Кількість води в комплексі металу з хіральним лігандом може змінюватися від 0,1 до 1 еквівалента по відношенню до кількості сполуки титану. Згідно з особливо кращим варіантом здійснення, кількість води становить 0,4-0,8 еквівалента по відношенню до сполуки металу.

Кількість комплексу металу з хіральним лігандом, використовувана в способі, не має вирішального значення. Однак було встановлено, що вигідно використовувати менше 0,50 еквівалента комплексу по відношенню до кількості прохірального сульфід, особливо, 0,05-0,30 еквівалента, і найкраще, 0,1-0,30 еквівалента. Несподівано було встановлено, що в способі відповідно до винаходу можна використовувати дуже малі кількості комплексу, наприклад, 0,05 еквівалента, з одержанням відмінних результатів.

Комплекс металу з хіральним лігандом може бути одержаний в присутності прохірального сульфід або перед тим, як прохіральний сульфід додають в реакційну посудину.

Відповідно до одного із кращих варіантів здійснення винаходу, одержання комплексу металу з хіральним лігандом здійснюють в присутності прохірального сульфід, тобто, прохіральний сульфід завантажують в реакційну посудину до введення компонентів, використовуваних для одержання хірального комплексу.

Тривалість реакції одержання комплексу металу з хіральним лігандом залежить від температури.

Було встановлено, що кінетика реакції одержання комплексу металу з хіральним лігандом, по-видимому, залежить від температури сполучення та тривалості реакції. Чим вище температура, тим менше час проведення реакції. І навпроти, чим нижче температура, тим вище тривалість реакції.

Так, наприклад, при підвищеній температурі, що передбачає використання температури в інтервалі 20-70°C, краще, 40-60°C, найкраще, 50-55°C, для одержання комплексу металу з хіральним лігандом звичайно досить проводити реакцію протягом менше двох годин. Так, при 55°C комплекс металу з хіральним лігандом може бути одержаний за 50 хвилин. При більш низькій температурі, наприклад, при 25°C, комплекс металу з

хіральним лігандом може бути одержаний приблизно за 24 години.

Введення основи

Відповідно до винаходу, асиметричне окиснення здійснюють в присутності основи.

Дійсно, енантіоселективність реакції несподівано підвищується в присутності основи в ході окиснення. В результаті може бути досягнута селективність більше 99%. Черговість введення основи не є вирішальною обставиною за умови, що її додають до введення окисного агента. Основа може вводитися до або після додавання прохірального сульфід, краще, після утворення комплексу металу з хіральним лігандом.

Основу краще вводити після утворення комплексу металу з хіральним лігандом і після додавання прохірального сульфід.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення винаходу, з метою підвищення енантіоселективності реакції, основу вводять в контакт із комплексом металу з хіральним лігандом та прохіральним сульфідом протягом декількох хвилин, краще, протягом щонайменше 3 хвилин перед додаванням окисника.

Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу, основу вводять при температурі здійснення реакції окиснення, яку далі називають «температурою окиснення».

Основа має бути розчинною в реакційній суміші. Краща основа є органічною основою, наприклад, аміном. Особливо придатними основами є аміни, краще, третинні аміни, такі як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, диметилетаноламін, триетаноламін і, найкраще, N,N-діізопропілетиламін і триетиламін.

Кількість основи, що додається в реакційну суміш, не повинна перевищувати певного значення, оскільки вона може впливати на енантіоселективність реакції. Зокрема, показано, що корисно використовувати основу в кількості менше 0,5 еквівалента по відношенню до прохірального сульфід, особливо, 0,05-0,5 еквівалента і, найкраще, 0,1-0,3 еквівалента.

Окиснення

Несподівано було встановлено, що процес необов'язково проводити при дуже низькій температурі, наприклад, -20°C, що, на думку Каган зі співробітниками, вважалося істотним фактором для досягнення високої енантіоселективності. Ця особливість представляється досить цікавою, оскільки використання низьких температур обумовлює більші часи реакції.

Разом з тим, температуру слід вибирати таким чином, щоб уникнути розкладання реагентів і надмірної тривалості реакції.

Відповідно до кращого втілення винаходу, окисний агент приводять у контакт із сульфідом, комплексом металу з хіральним лігандом та основою при температурі 0-60°C, краще, 15-40°C і, ще краще, при кімнатній температурі, тобто, при 20-25°C.

Придатний окисний агент для асиметричного окиснення може бути гідропероксидом, краще, пероксидом водню, трет-бутилпероксидом або гідропероксидом кумолу, найкраще використовувати останню із зазначених речовин.

Окисний агент залишається в контактi з iншими реагентами протягом достатнього часу, що забезпечує задовільну швидкiсть перетворення, але не занадто довго, оскільки він може впливати на чистоту та енантіоселективність одержаного продукту.

У відповідності із кращим втіленням, окисний агент залишається в контактi з iншими реагентами протягом часу від 30 хвилин до 3 годин.

Кількість окисного агента не чинить вирішального впливу на енантіоселективність реакції. Однак, надлишкова кількість окисного агента може впливати на чистоту одержаного продукту, сприяючи утворенню сульфону.

Кількість окисного агента менше 2 еквівалентів по відношенню до кількості сульфідаміду звичайно вважається кращою, а особливо краща кількість становить 0,8-1,2 еквіваленти і, ще краще, 1,0 еквівалент.

Стадія b)

Сульфоксид, одержаний в ході реакції окиснення, може бути виділений традиційними способами.

Так, у відповідності із літературними даними, реакційну суміш можна обробляти водою або водним розчином гідроксиду, що приводить до утворення гелю, який містить солі металу. Гель може бути відфільтрований і ретельно промитий органічним розчинником. Фільтрат можна екстрагувати органічним розчинником. Також він може кристалізуватися з органічного або водного розчинника з одержанням бажаного енантіомера.

Відповідно до одного з вигідних аспектів винаходу, одержаний сульфоксид утворює осад, який може бути безпосередньо виділений фільтрацією та необов'язково промитий водою або органічним розчинником, таким як етилацетат, толуол, етанол, хлористий метилен. Одержаний осад є кристалічною речовиною високого ступеня чистоти. Сприятливою обставиною є те, що такий спосіб дозволяє виключити відзначені вище складні наступні обробки.

Стадія c)

Відповідно до кращого втілення, спосіб винаходу додатково включає стадію c) кристалізації продукту, виділеного на стадії b).

Така стадія кристалізації може виявитися корисною для підвищення чистоти виділеного продукту та/або одержання бажаної поліморфної форми та/або збільшення енантіомерного надлишку цільового енантіомера та/або одержання партії продукту зі спеціальним розміром частинок.

У цьому контексті можна посплатися на [WO 2004/060858], де описуються поліморфні форми модафінілових енантіомерів. Наприклад, (-)-модафініл, одержаний у вигляді форми II, може бути перетворений на форму I за допомогою кристалізаційної стадії c), причому використовувалися форми I та II, охарактеризовані в [WO 2004/060858].

Кристалізацію можна проводити в органічних розчинниках, необов'язково, в суміші з водою. Особливо придатними органічними розчинниками є спирти, кетони, складні ефіри, прості ефіри, хлоровані розчинники, полярні та апротонні розчинники та їхні суміші, або суміш із водою.

Прикладами придатних розчинників можуть служити метанол, етанол, пропанол, ізопропіловий спирт, трет-бутанол, 2-метил-1-бутанол, бензиловий спирт.

Як хлоровані розчинники можна відзначити дихлорметан.

Серед кетонів можуть бути згадані ацетон, метилетилкетон, 2-пентанон, циклогексанон.

Як прості ефіри можна використовувати тетрагідрофуран, діоксан.

Інші придатні розчинники можуть бути легко підібрані фахівцем у даній області.

Несподівано було встановлено, що наявність води в кристалізаційному розчиннику забезпечує підвищення енантіомерного надлишку та чистоти. Крім цього, проведення стадії кристалізації з використанням суміші органічний розчинник/вода забезпечує одержання поліморфної форми I і дозволяє зменшити об'єм органічного розчинника, використовуваного в способі.

Таким чином, кращими кристалізаційними розчинниками є спиртові розчинники, а також суміші органічних розчинників з водою, ще краще, суміші органічних розчинників з водою, причому найкращою системою є органічний розчинник, який містить до 40% води. Особливо краще використовувати суміші органічних розчинників, що містять до 25% води.

Продукт, одержаний на стадії b), при необхідності може бути підданий додатковому збагаченню енантіомером. Такі способи відомі в даній області та включають вибірну кристалізацію.

Відповідно до особливого варіанта здійснення винаходу, спосіб додатково включає стадію вибіркової кристалізації з метою підвищення енантіомерного надлишку.

Подібний спосіб оптичного розділення (+)-модафінової кислоти за допомогою вибіркової кристалізації описаний у заявці на патент Франції [WO 2004/060858].

Одержаний енантіомер може бути підданий додатковій обробці з метою одержання партій продукту з особливим розміром частинок. Такі традиційні способи, як розмелювання, просівання, здрібнювання у мікронному колоїдному млині, розпилення, розділення за масою або густиною відомі фахівцю в даній області техніки. Відповідний спосіб одержання партій модафінілу з обмеженим інтервалом діаметра частинок описаний в [WO 2004/006905].

Енантіомери сульфоксидних сполук формули (I), у якій Y позначає $-C(=O)X$, а X позначає $-OH$ або $-OR_5$, можуть бути перетворені на відповідні амід, тобто, сульфоксидну сполуку формули (I), у якій $X=NH_2$.

Енантіомери модафінової кислоти або її складного ефіру, одержані описаним вище способом, можуть бути додатково перетворені на відповідний амід, який є енантіомером модафінілу.

Так, відповідно до особливого втілення, складні ефіри енантіомерів модафінової кислоти можуть бути перетворені на відповідні енантіомери модафінілу за допомогою реакції амідування з використанням аміаку.

Таким чином, модафінова кислота може бути перетворена на модафініл в результаті:

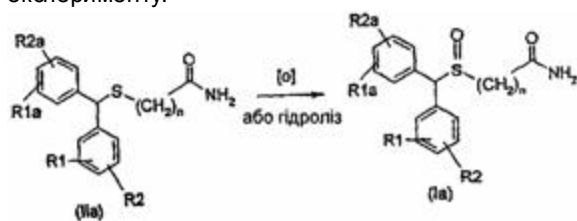
- етерифікації карбоксильної функції за допомогою будь-якого придатного способу, наприклад, за реакцією з нижчим алкіловим спиртом, в присутності диметилсульфату. Одержаний в результаті відповідний складний ефір може бути далі трансформований

- амідуванням з використанням будь-якого придатного способу, особливо, в присутності аміаку.

Такі способи описані в [патенті США № 4927855].

Відповідно до іншого особливого втілення, енантіомери сульфоксидних сполук формули (I), у якій Y позначає CN, можуть бути перетворені на відповідний амід, який є похідним сульфоксиду формули (I), у якій Y позначає C(=O)X, де X=NH₂.

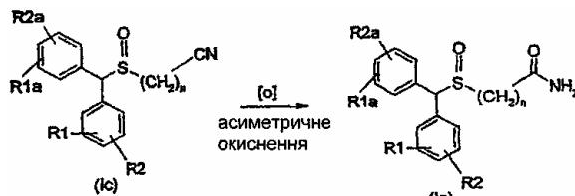
Таке перетворення може бути реалізовано будь-яким придатним способом, відомим у даній області. Прикладами придатних способів можуть служити окиснення або гідроліз нітрильної групи, наприклад, в результаті каталітичного фазового перенесення за участю пероксидів або основного чи кислотного гідролізу відповідною неорганічною основою чи кислотою в м'яких умовах проведення експерименту.



Бажаний енантіомер модафінілу може бути одержаний з дифенілметилсульфінацетонітрильних енантіомерів, наприклад, в результаті окиснення пероксидом водню в присутності бісульфату тетрабутиламонію в лужних умовах або також в результаті основного чи кислотного гідролізу.

У відповідності з іншим втіленням, спосіб відповідно до винаходу забезпечує одержання сульфідів формули (II), у якому Y=C(=O)X, де X представляє NH₂, який може бути одержаний будь-яким придатним способом, відомим в даній області, особливо способом, описаним в [US 4098824].

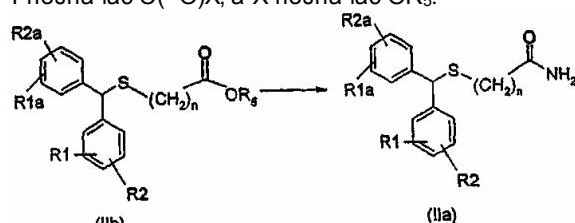
У відповідності з іншим варіантом здійснення, спосіб відповідно до винаходу забезпечує одержання сульфідів формули (IIa), у якій Y позначає C(=O)X, а X позначає NH₂.



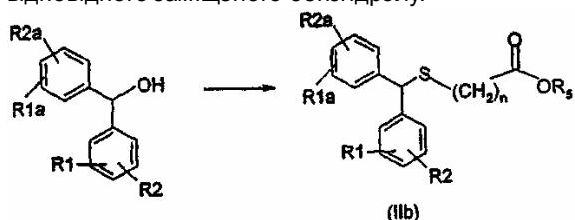
Одержання сульфідів формули (II)

Сульфідів формули (II) можуть бути одержані будь-яким придатним способом, відомим в даній області.

Так, сульфідів формули (IIa) можуть бути одержані з відповідного сульфідів формули (IIb), у якій Y позначає C(=O)X, а X позначає OR₅.



Сульфід формули (IIb) може бути одержаний з відповідного заміщеного бензгідролу:



У відповідності з кращим втіленням, сульфід формули (IIa) є сульфідом, у якому R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a} позначає H, n дорівнює 1, також називаним дифенілметилтіоацетамідом, що може бути одержаний з ефіру сульфідів формули (IIb), в якому R₅ позначає алкіл, краще, (C₁-C₄)-алкіл, особливо, метил, що має хімічну назву метилдифенілметилтіоацетат (MDMTA).

Такий сульфідний ефір формули (IIb) і, особливо, MDMTA можуть бути одержані з бензгідролу.

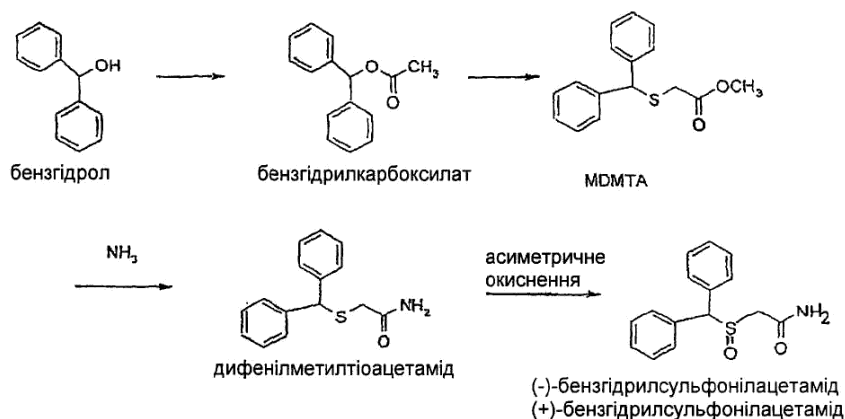
Відповідно до кращого втілення, MDMTA одержують відповідно до способу, що включає стадії:

a1) конверсії бензгідролу на бензгідрилкарбоксилат, і

b1) конверсії бензгідрилкарбоксилату на MDMTA.

Стадії a1) і b1) можуть здійснюватися будь-яким придатним способом, краще, ці стадії здійснюють у спосіб, описаний в [WO 2004/063149].

Енантіомери модафінілу можуть бути одержані, наприклад, у відповідності з такими реакційними стадіями:



Можуть використовуватися інші маршрути одержання дифенілметилтіоацетаміду.

Так, наприклад, дифенілметилтіоацетамід, що також має назву бензгидрилтіоацетамід, може бути одержаний з бензгидролу відповідно до способу, що включає:

(1) взаємодію бензгидролу з придатною кислотою та тіосечовиною з одержанням солі S-бензгидрилтіоуронію;

(2) реакцію солі S-бензгидрилтіоуронію з придатною основою з утворенням бензгидрилтіолу;

(3) взаємодію бензгидрилтіолу із хлорацетамідом з одержанням 2-(бензгидрилтіо)ацетаміду.

Такий спосіб ілюструється схемою 1.

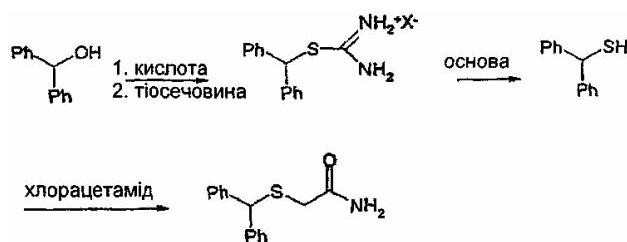


Схема 1

Альтернативний спосіб одержання дифенілметилтіоацетаміду включає такі стадії:

(1) перетворення гідроксильної групи бензгидролу на відхідну групу;

(2) перетворення одержаного продукту

- безпосередньо на дифенілметилтіоацетамід, або

- на алкілдифенілметилтіоацетат, а потім на дифенілметилтіоацетамід. Цей спосіб ілюструється схемою 2:

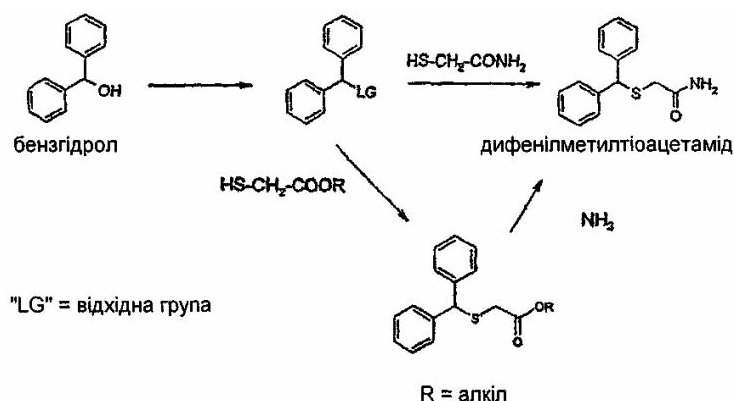


Схема 2

Термін «відхідна група» стосується будь-якої групи, що може бути легко видалена за допомогою нуклеофільного реагенту. Відхідні групи можуть вибиратися з групи, що складається з галогенів, таких як радикали хлору та бром, або сульфоні-

льних груп, таких як метансульфонільні або п-толуолсульфонільні радикали, або ацетатні радикали.

Перша стадія такого процесу може здійснюватися будь-яким способом, відомим фахівцеві в даній області.

Так, наприклад, гідроксильна група бензгідролу може бути перетворена на хлор- або бром-радикал в реакції бензгідролу з хлористим тіонілом або бромистим тіонілом.

Гідроксильна група бензгідролу може перетворюватися на метансульфонатну групу або п-толуолсульфонатну групу в реакції бензгідролу з метансульфонілхлоридом або п-толуолсульфонілхлоридом, відповідно. Так, на-

приклад, гідроксильна група бензгідролу може перетворюватися на ацетатний радикал в реакції бензгідролу з хлористим ацетилом або оцтовим ангідридом.

Відповідно до ще одного альтернативного способу дифенілметилтіоацетамід може бути одержаний способом, що включає такі стадії:

- реакцію між бензгідролом та алкілтіогліколятом в присутності кислоти Льюїса, і
- реакцію одержаного алкілдифенілметилтіоацетату з аміаком у відповідності зі схемою 3.

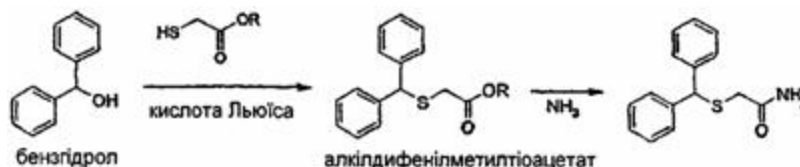


Схема 3

Кращу кислоту Льюїса вибирають з ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnI_2 .

Дифенілметилтіоацетамід також може бути одержаний з бензгідрилтіолу. У цьому випадку дифенілметилтіоацетамід одержують способом, що включає такі стадії:

(1) реакцію бензгідрилтіолу з алкілхлорацетатом, і

(2) реакцію одержаного алкілдифенілметилтіоацетату з аміаком. Процес ілюструється схемою 4:

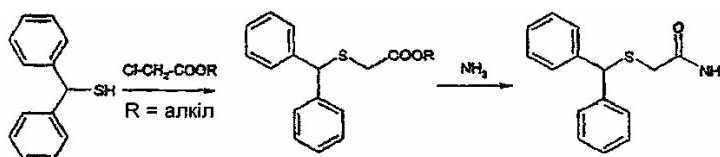


Схема 4

Інша можливість полягає в одержанні дифенілметилтіоацетаміду у спосіб, що включає:

(1) реакцію бензгідрилтіолу із хлорацетонітрилом, і

(2) окиснення або гідроліз одержаного дифенілметилтіоацетонітрилу з утворенням дифенілметилтіоацетаміду.

Такий спосіб ілюструється схемою 5.

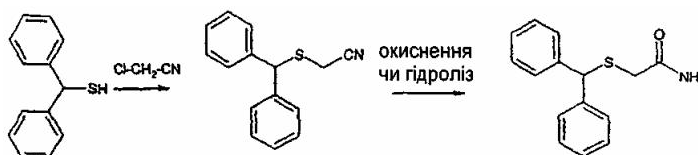


Схема 5

У відповідності з іншим способом дифенілметилтіоацетамід може бути одержаний способом, що включає такі стадії:

(1) реакцію бензгідрилтіолу з основою, такою як гідроксид калію;

(2) реакцію одержаного продукту з галоїдметиленом;

(3) реакцію одержаного продукту із сіллю ціаніду;

(4) окиснення або гідроліз одержаного дифенілметилтіоацетонітрилу з утворенням дифенілметилтіоацетаміду.

Цей маршрут ілюструється схемою 6:

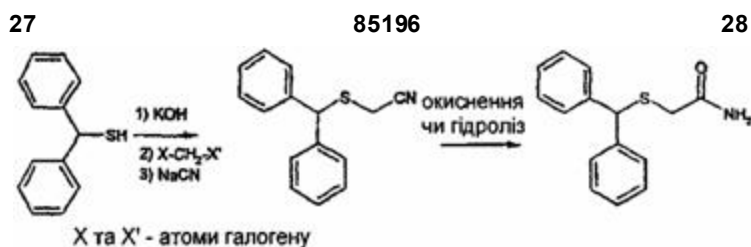


Схема 6

Нарешті, дифенілметилтіоацетамід може бути одержаний з дифенілметилтіооцтовою кислоти за допомогою способу, що включає:

(1) реакцію дифенілметилтіооцтової кислоти з таким галогідуючим агентом, як хлористий тіо-

ніл, або активуючим агентом, який є карбоною кислотою, і

(2) реакцію одержаного продукту з NH_3 . Цей маршрут ілюструється схемою 7.



Схема 7

Нарешті, дифенілметилтіооцтова кислота може бути одержана способом відповідно до схем 1-6.

Далі винахід ілюструється більш докладно за допомогою наступних прикладів.

Приклади

Матеріали та методи

Визначення енантіомерного надлишку в прикладах і порівняльних прикладах

Величина енантіомерного надлишку в кожному з наведених вище прикладів служить вказівкою відносних кількостей кожного з одержаних енантіомерів. Це значення визначають як різницю між відповідними процентними кількостями двох енантіомерів.

Енантіомерний склад одержаного сульфоксиду визначали методом хіральної високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) при таких умовах:

Колонка: AGP (150×4,0мм; 5мкм)

Температура термостата: 40°C

Елюент: ацетат натрію +0,5% н-бутанолу

Лінійна швидкість потоку: 0,9мл/хв.

Довжина хвилі: DAD λ =230нм

Як приклад:

- час утримання (-)-2-[(дифеніл) метилсульфініл]ацетаміду: 6,5хв.

- час утримання (+)-2-[(дифеніл) метилсульфініл]ацетаміду: 8,3хв. або

Колонка: Chiralpak AS (250×4,6мм)

Температура термостата: 40°C

Елюент: ізопропанол/етанол у співвідношенні 85/15

Лінійна швидкість потоку: 0,45мл/хв.

Довжина хвилі: 222нм

Як приклад:

- час утримання (-)-2-[(дифеніл) метилсульфініл]ацетаміду: 27,2хв.

- час утримання (+)-2-[(дифеніл) метилсульфініл]ацетаміду: 14,6хв.

Визначення чистоти в прикладах і порівняльних прикладах

Значення чистоти в кожному прикладі визначають як відношення кількості одержаних після фільтрації енантіомерів до загальної кількості присутніх продуктів. Дослідження домішок показало, що головним чином вони є непрореагованою вихідною речовиною (прохіральний сульфід) і сульфеном, що утворився в ході окиснення, продуктами потенційної деградації, інтермедіатами синтезу прохірального сульфиду.

Чистоту одержаного сульфоксиду визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) при таких умовах:

Колонка: Zorbax RX 38 (150×4,6мм; 5мкм) або Zorbax Eclipse XDB 38 (150×4,6мм; 5мкм)

Температура термостата: 25°C

Елюент: А: вода +0,1% трифтороцтової кислоти

В= нітрилацетат +0,1% трифтороцтової кислоти з градієнтом від 90% А до 100% В протягом 20 хвилин.

Лінійна швидкість потоку: 1мл/хв.

Довжина хвилі DAD λ -230нм (колонка Zorbax RX 38) і 220нм (колонка Zorbax Eclipse XDB 38)

Приклад елюювання (колонка Zorbax RX 38):

- час утримання 2-[(дифеніл) метилсульфініл]ацетаміду: 8,8хв.

- час утримання 2-[(дифеніл) метил-

тіо]ацетаміду: 11,8хв.

- час утримання 2-[(дифеніл) метилсульфоніл]ацетаміду: 10,5хв.

Приклади 1-16

Асиметричний синтез (-)-2-[(дисценілметил) сульфініл]ацетаміду

Загальна методика прикладів 1-16:

Дифенілметилтіоацетамід (7,70г; 0,03моль; 1,0екв.) розчиняли в розчиннику (77мл; 10об.). В розчин додавали (3,8)-(-)-діетилтарtrat (1,23г; 0,006моль; 0,2екв.), тетраізопропілат титану (IV)

(0,85г; 0,88мл; 0,003моль; 0,1екв.) і воду (27мл мінус сумарна кількість води, присутньої у вже доданих реагентах і розчиннику; 0,0015моль; 0,05екв.) при 55°C. При цих умовах одержаний хіральний титановий комплекс мав стехіометричний склад (DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,5) і відповідав 0,1 еквіваленту дифенілметилтіоацетаміду. Компоненти перемішували при 55°C протягом 50 хвилин.

Після охолодження до кімнатної температури (25°C) в суміш додавали діізопропілетиламін (0,39г; 0,52мл; 0,003моль; 0,1екв.) і гідропероксид кумолу (4,55г; 5,0мл; 0,03моль; 1,0екв.).

Після контактування протягом години одержаний осад відокремлювали фільтрацією.

Всі наступні експерименти проводили у відповідності до умов загальної методики, змінюючи параметри, як зазначено в Таблицях 1-17.

Приклад 1: Вплив співвідношення між хіральним комплексом титану та дифенілметилтіоацетамідом на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

В цьому експерименті співвідношення між кількістю хірального комплексу титану та дифенілметилтіоацетамідом змінювали в інтервалі 0,05-0,3 еквівалента, підтримуючи постійну стехіометрію хірального титанового комплексу DET/Ti(OiPr)₄/вода: 2/1/0,4, причому значення всіх інших параметрів відповідали наведеним у загальній методиці. Експерименти проводили в середовищі толуолу.

Таблиця 1

Номер	Співвідношення титановий комплекс/сульфід (еквіваленти)	Шкала (моль)	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	0,30/1	0,03	>99,5%	>99,5%	88,4
2	0,15/1	0,06	93,6	>99	89,7
3	0,10/1	0,09	93	>99	92
4	0,05/1	0,18	92	95,5	95,4

е.е.= енантімерний надлишок

В експериментах 1-4 енантіоселективність становила 92% або вище і збільшувалася до значення вище 99,5 з підвищенням в реакційній суміші вмісту титанового комплексу з хіральним лігандом. Чистота перевищувала 99% за винятком нижчого співвідношення між титановим комплексом з хіральним лігандом і дифенілметилтіоацетамідом. Величини виходів дорівнювали 88,4% або перевищували це значення.

Приклад 2: Вплив кількості води на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

В цьому експерименті кількість води по відношенню до тетраізопропілату титану змінювали в інтервалі від 0 до 1 еквівалента, при збереженні значень всіх інших параметрів у відповідності до наведеної вище загальної методики. Кількість комплексу титану з хіральним лігандом відносно дифенілметилтіоацетаміду становила 0,1 еквівалента. Експерименти проводили в середовищі толуолу.

Таблиця 2

Номер	Кількість води (еквіваленти)	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	0	80	-	90,3
2	0,4	93	>99	92
3	0,8	94	>99	88
4	1	91	99,5	90

е.е.= енантімерний надлишок; -=не визначали

Як видно з одержаних результатів, кількість води впливає на енантіоселективність реакції. Так,

найкращі значення енантіоселективності досягалися в тому випадку, коли воду використовували в кількості 0,4-0,8 еквівалента. З іншого боку, спостерігалось помітне падіння енантіоселективності у відсутності води. Чистота мала значення 99% або вище, виходи мали високі значення (88-92%).

Приклад 3: Вплив природи розчинника на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Як видно з таблиці 3, експерименти проводили в середовищі різних розчинників, використовуючи умови, зазначені в загальній методиці.

Таблиця 3

Номер	Розчинник	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	Толуол	99,4	99,7	80
2	Етилацетат	99,5	99,7	73,5
3	Хлористий метилен	98	98,8	61
4	Ацетонітрил	99,3	98,8	70,2
5	Тетрагідрофуран	99,7	99,6	50,7
6	Ацетон	99,6	99,2	45,8

е.е. = енантімерний надлишок

У всіх експериментах, за винятком використання як розчинника хлористого метилену, сульфоксидамід одержували з високою енантіоселективністю (е.е. дорівнює або вище 99%) і високою чистотою (чистота 98,8% або вище). При використанні хлористого метилену енантіоселективність була трохи нижчою, але все-таки становила 98%.

Приклад 4: Вплив природи основи на енантіо-селективність і чистоту асиметричного окиснення

Проводили порівняння між основами, N,N-діізопропілетиламіном і триетиламіном, за впливом на значення енантіоселективності, чистоти та

виходу, одержані при використанні толуолу або етилацетату як розчинника. Значення інших параметрів відповідали зазначеним у загальній методиці.

Таблиця 4

Номер	Основа	Розчинники	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	Діізопропілетиламін	Толуол	93	>99	92
2	Триетиламін	Толуол	94	>99,5	90,3
3	Діізопропілетиламін	Етилацетат	99,5	>99,5	73,5
4	Триетиламін	Етилацетат	99	>99,5	79,2

е.е.= енантіомерний надлишок

Як видно з Таблиці 4, в експериментах були одержані високі значення енантіоселективності та виходу.

В середовищі етилацетату були одержані високі значення енантіоселективності (>99%) і знижені значення виходу (73,5-79,2%) в присутності триетиламіну та діізопропілетиламіну. З іншого боку, у середовищі толуолу та в присутності діізопропілетиламіну та триетиламіну спостерігалися

знижені значення енантіоселективності (93-94%), але більш високі значення виходу (90,3-92%).

Ступінь чистоти був аналогічною в обох розчинниках (аж до 99% або 99,5%) при додаванні в реакційне середовище двох зазначених основ.

Приклад 5: Вплив кількості основи на енантіо-селективність і чистоту асиметричного окиснення

Кількість основи змінювали в інтервалі від 0 до 2,2 еквівалентів по відношенню до кількості дифенілметилтіоацетаміду.

Таблиця 5

Номер	Основа	Кількість основи (еквіваленти)	Розчинники	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	-	-	Толуол	66	>99	86
2	-	-	Етилацетат	74	>99	70
3	Діізопропілетиламін	0,1	Толуол	93	>99	92
4	Триетиламін	0,1	Етилацетат	99	>99,5	79,2
5	Триетиламін	0,2	Етилацетат	94,3	>99,8	78,6

е.е.= енантіомерний надлишок

Під час відсутності основи реакція протікає з низькою швидкістю та низькими значеннями енантіоселективності (66-74%).

Швидкість реакції збільшується при додаванні основи в реакційну суміш. При додаванні в реакційну суміш 0,1 еквівалента триетиламіну та використанні етилацетату як розчинника була досягнута висока енантіоселективність. Можна відзначити, що енантіоселективність трохи зменшується при підвищенні кількості використовуваної основи до 0,2 еквівалента.

Кількість основи впливає на чистоту, яка у всіх випадках перевищує 99%.

Крім цього, одним з факторів, що підвищують енантіоселективність, є час контакту між каталізатором і основою. При часі контакту між каталізатором і основою, щонайменше, 3 хвилини, енантіомерний надлишок збільшується приблизно на 5%. Так, наприклад, енантіомерний надлишок збільшується від 94,1% (без контакту) до 99,5% (час контакту 3 хвилини).

Приклад 6: Вплив температури утворення комплексу титану з хіральним лігандом на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Згідно з описаною вище методикою та використовуючи як розчинник етилацетат, титановий комплекс із хіральним лігандом йЕТ/Ті/H₂O (2/1/0,5) одержували при зміні температури в інтервалі 25-70°C. Порівнювали одержані значення енантіоселективності та чистоти.

Таблиця 6

Номер	Температура (°C)	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	25	65,6	>99	63,5
2	50	>99,5	99,9	69,6
3	55	99	>99,5	79,2
4	60	>99,5	99,9	73
5	70	99,7	99,8	62

е.е.= енантіомерний надлишок

Одержання титанового комплексу з хіральним лігандом при 25°C протягом 50 хвилин приводить до низької енантіоселективності. При більш високих температурах 50-70°C утворюється високозбага-

чена енантіомером (99->99,5%) і високочиста (>99,5-99,9%) форма сульфоксиду.

Приклад 7: Вплив тривалості формування титанового комплексу з хіральним лігандом на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Тривалість формування титанового комплексу з хіральним лігандом змінювали в інтервалі від 10 до 50 хвилин, використовуючи етилацетат як розчинник, при цьому інші параметри відповідали значенням, зазначеним у загальній методиці.

Таблиця 7

Номер	Час (хвилини)	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	10	87,5	>99,5	79,7

2	30	91	99,5	79,2
3	50	99	>99,5	79,2

е.е.= енантіомерний надлишок

Тривалість формування комплексу, що дорівнює 50 хвилинам, є необхідною та достатньою для забезпечення енантіоселективності близько 99% і чистоти 99,5% і вище.

Як видно з результатів експериментів, проведених при 25°C і представлених в Таблиці 8, для формування комплексу титану з хіральним лігандом і досягнення поліпшеного значення енантіоселективності потрібно проводити реакцію, що найменше, протягом 24 годин.

Таблиця 8

Номер	Температура (°C)	Час	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	25	50хв.	65,6	>99	63,5
2	25	1 година	78,4	99,1	72,0
3	25	3 години	86,4	99,4	74,6
4	25	8 годин	89,6	99,0	75,8
5	25	14 годин	92,2	99,5	74,6
6	25	24 години	94,2	97,0	85,5

е.е.= енантіомерний надлишок

Приклад 8: Вплив температури реакції окиснення на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Стадію окиснення, що відповідає введенню окисного агента, проводили при температурі в інтервалі 0-55°C, використовуючи етилацетат як розчинник і при відповідності інших параметрів значенням, зазначеним у загальній методиці.

Таблиця 9

Номер	Температура	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	0°C	99,7	99,7	52,6
2	10°C	99,5	99,7	65,0
3	20°C	99,5	99,8	73,9
4	25°C	99	>99,5	79,2
5	55°C	94,3	97,8	81,8

е.е.= енантіомерний надлишок

Умови проведення експерименту забезпечують високі значення енантіомерного надлишку та високу чистоту, в інтервалі 94,3-99,7% та 97,8-99,7%, відповідно.

При температурі 55°C спостерігалось зниження енантіомерного надлишку приблизно на 5%, з 99,5% до 94,3%. Сульфоксид одержували з високим виходом (81,8%), однак він мав знижену чистоту (97,8%).

Приклад 9: Вплив тривалості додавання окисного агента на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Тестували вплив тривалості додавання окисного агента на енантіоселективність реакції. Гідро-пероксид кумолу (CuOOH) додавали протягом 5 або 40 хвилин (в цьому експерименті окисник розбавляли етилацетатом), при значеннях інших параметрів, які зазначені вище в загальній методиці, та проводили реакцію в середовищі етилацетату.

Таблиця 10

Номер	Час, хвилини	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	5	99	>99,5	79,2
2	40*	>99,8	99,5	64,7

е.е.= енантіомерний надлишок; * CuOOH розбавляли етилацетатом

Тривалість додавання окисного агента, не має значного впливу на енантіоселективність реакції та чистоту продукту.

Приклад 10: Вплив природи хірального ліганду на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

У таблиці 11 наведені використовувані хіральні ліганди та розчинники, при цьому інші параметри мали значення, вказані вище в загальній методиці.

Таблица 11

Номер	Хіральний ліганд	Розчинник	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	(S,S)-(-)-DET	Етилацетат	99	>99,5	79,2
2	(S,S)-(-)-DET	Толуол	>99,5	>99,5	88,4
3	(R,R)-(+)-DET	Толуол	98,6	>99,5	98,5
4	(S,S)-(-)-DIT	Етилацетат	92,5	99,2	73,9

е.е.= енантиомерний надлишок; DET= діетилтарtrat; DIT= діізопропілтарtrat

В вибраних експериментальних умовах, при використанні діетилтарtrату та діізопропілтарtrату як хіральних лігандів, енантиоселективність становила 92,5% або мала значення в інтервалі 98->99,5%, при чистоті в інтервалі 99,2->99,5%.

Приклад 11: Вплив послідовності та температури введення реагентів на енантиоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Наведені нижче експерименти проводили в середовищі етилацетату. Використовувані кількості зазначені вище в загальній методиці.

Таблица 12

Номер	Введення реагентів: послідовність і температура						е.е. %	Чистота, %	Вихід, %
	1/Т	2/Т	3/Т	4/Т	5/Т	6/Т			
1	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	Et ₃ N/20°C	CHP/20°C	99,4	99,7	67,2
2	DET/20°C	SA/20°C	Et ₃ N/50°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	CHP/20°C	99,6	99,8	78,9
3	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	Et ₃ N/50°C	H ₂ O/50°C	CHP/20°C	99,6	99,7	77,6
4	DET/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	SA/50°C	Et ₃ N/20°C	CHP/20°C	98,8	99,6	64,2
5	DET/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	SA/20°C	Et ₃ N/20°C	CHP/20°C	99,0	99,6	69,0
6	DET/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	Et ₃ N/20°C	SA/20°C	CHP/20°C	98,6	99,4	68,4
7	DET/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	Et ₃ N/50°C	SA/50°C	CHP/20°C	98,8	99,7	77,5
8	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) ₄ /50°C	H ₂ O/50°C	Et ₃ N/50°C	CHP/20°C	99,0	99,7	78,1

е.е.= енантиомерний надлишок; DET= (8,5-(-)-діетилтарtrat; Ti(OiPr)₄= тетраізопропілат титану; SA= сульфідамід; Et₃N= триетиламін; CHP= гідропероксид кумолу

Послідовність і температура введення реагентів впливають на енантиоселективність (98,6-99,6%) і чистоту (99,4-99,8%) асиметричного окиснення досліджуваного сульфідаміду, за умови додавання триетиламіну до введення окисника.

Приклад 12: Вплив часу контакту окисника з реакційною сумішшю на енантиоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Експеримент проводили відповідно до загальної методики, використовуючи етилацетат як розчинник. Час контакту окисника з реакційною сумішшю визначали при кімнатній температурі.

Таблица 13

Номер	Час контакту	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфониамід, %	Сульфідамід, %
1	30 хвилин	99,6	99,66	0,04	0,28
2	1 година	99,6	99,77	0,05	0,17
3	2 години	99,6	99,75	0,06	0,17
4	3 години	98,8	99,78	0,06	0,15
5	4 години	97,0	99,73	0,07	0,16
6	5 годин	96,4	99,83	0,07	0,09
7	6 годин	96,8	99,82	0,07	0,09
8	20,5 години	95,5	99,77	0,10	0,12
9	24 години	94,6	99,85	0,08	0,07
10	48 годин	94,2	99,85	0,09	0,06

е.е.= енантиомерний надлишок

Загальний вихід реакції склав 76,8%. Час контакту окисника з іншими реагентами незначно впливає на енантиоселективність реакції, що трохи зменшується в часі, залишаючись на прийнятному рівні (>94%).

Ступінь чистоти залишається високим (значення е.е. збільшується від 99,66% до 99,85%). Рівень вмісту сульфонаміду за 48 годин трохи підвищується від 0,04 до 0,1%, при цьому з перебігом часу вміст сульфонаміду зменшується від 0,28% до 0,1%. Кращі співвідношення між зна-

ченням енантіоселективності та чистотою досягаються через 3 години після ведення окисника в реакційну суміш.

Приклад 13: Вплив кількості окисника на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Відповідно до описаної вище загальної експериментальної методики, кількість окисника варіювали в інтервалі 0,9-2 еквівалента по відношенню до кількості сульфідаміду, що становить 1 еквівалент. Як розчинник використовували етилацетат.

Таблиця 14

Номер	CuOOH/сульфідамід	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфониамід, %	Сульфідамід, %	Вихід, %
1	0,9/1	99,2	98,88	0,08	0,91	72,8
2	1/1	99,6	99,88	0,02	0,10	72
3	1,1/1	99,6	99,87	0,13	>DL	77,5
4	2/1	99,5	99,29	0,70	>DL	67,8

е.е.= енантіомерний надлишок; CuOOH= гідропероксид кумолу; DL= межа визначення

Результати, представлені в Таблиці 14, показують, що енантіоселективність реакції має високі значення, рівні або більші 99,2%. Чистота асиметричного окиснення також має високі значення, зокрема, становлячи 99,87% при додаванні в реакційну суміш 1 та 1,1 еквівалента окисника по відношенню до кількості сульфідаміду (1 еквівалент). При введенні 0,1 еквівалента окисника, вміст сульфідів становить усього 0,02%. При введенні окисника 1,1-2 еквівалентів кількість сульфідів виходить за межу точності визначення.

Приклад 14: Вплив кількості хірального ліганду на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення

Відповідно до наведеної вище загальної методики кількість хірального ліганду [(S,S)-(-)-діетилтарtrate] варіювали в інтервалі 1-2 еквіваленти по відношенню до кількості ізопропілату титану, що становить 1 еквівалент, який входить до складу титанового комплексу з хіральним лігандом. Як розчинник використовували етилацетат.

Таблиця 15

Номер	DET/Ti/H ₂ O	е.е. (%)	Чистота (%)	Вихід (%)
1	2/1/0,5	99,4	99,7	71,4
2	1,5/1/0,5	94,8	99,7	76,9
3	1/1/0,5	69,4	-	-

е.е.= енантіомерний надлишок; DET= [(S,S)-(-)-діетилтарtrate; Ti= ізопропілат титану; - не визначали

При стехіометрії титанового комплексу з хіральним лігандом в інтервалі 1,5/1/0,5-2/1/0,5 енантіоселективність становила близько 95% або вище 99% при чистоті асиметричного окиснення вище 99%.

Приклад 15: Відтворюваність реакції асиметричного окиснення. Відтворюваність результатів реакції асиметричного окиснення дифенілметилтоацетаміду, здійснюваної відповідно до наведеної вище загальної методики, оцінювали в чотирьох незалежних експериментах, використовуючи як розчинник етилацетат.

Таблиця 16

Номер	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфідамід, %	Сульфониамід, %	Вихід, %
1	99,6	99,84	0,10	0,05	73,3
2	99,6	99,86	0,05	0,09	74
3	99,6	99,79	0,13	0,05	73,9
4	99,6	99,88	0,10	0,02	72

е.е.= енантіомерний надлишок

Як видно з даних, представлених у таблиці 16, одержані результати характеризуються високою відтворюваністю. Енантіоселективність у всіх випадках вище або дорівнює 99,6%, а чистота вище або дорівнює 99,8%. Вміст домішок є надзвичайно низьким, і детектується лише сульфониамід у кількості 0,02-0,09%, а кількість вихідного сульфідаміду, що залишився, становить 0,05-0,13%. Інші домішки, наприклад, відповідна кис-

лота чи складний ефір сульфідів або їхні сульфонові похідні, не визначаються.

Приклад 16: Вплив структури прохіральних похідних сульфідів на енантіоселективність і чистоту асиметричного окиснення.

Представлені нижче похідні прохірального сульфідів випробовували в умовах, вказаних вище в загальній методиці, при використанні етилацетату як розчинника.

Таблиця 17

Номер	Похідні прохірального сульфиду						е.е., %	Конверсія (%)
	R _{1a}	R ₁	R _{2a}	R ₂	n	Y		
1	H	H	H	H	1	CONH ₂	99,6	-100
2	4-F	4'-F	H	H	1	CONH ₂	92,5	99
3	H	H	H	H	1	CONHCH ₃	96,4	-97
4	H	H	H	H	1	CONHCH ₂ Ph	-93	-97
5	H	H	H	H	1	CN	-92	-94

Одержані результати показують, що загальна методика може застосовуватися для сполук, забезпечуючи гарну енантіоселективність, яка у більшості випадків складає 92-99,6% при конверсії в інтервалі 94-100%. Крім цього, виділений кінцевий продукт реакції може піддаватися кристалізації з метою підвищення енантіомерної конверсії та/або чистоти бажаного енантіомера.

Приклад 17:

Приклад 17 відповідає порівняльним прикладам 1-3. Одержання сульфоксидів проводили за описаною вище загальною методикою:

Загальна методика:

Окиснення сульфиду проводили відповідно до способу, описаного Kagan et al. в Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc. Ed., 1993; vol.VIII, 464-467.

Воду (0,27мл, 0,015моль, 1,0екв.) додають по краплях при кімнатній температурі (20°C) до розчину діетилтартрату (DET) (6,19г, 0,03моль, 2,0екв.) та ізопропілату титану (IV) (4,26г, 4,43мл, 0,015моль, 1,0екв.) в 125мл безводного хлористого метилу в атмосфері нітрогену. Перемішування продовжували до утворення гомогенного жовтого розчину (30хв.) і додавали сульфід (0,03мл, 2,0екв.). Одержаний розчин охолоджували до -30°C і залишали в стані контакту на 50

хвилин при -30°C. Після цього додавали гідропероксид кумолу (4,57г, 5,0мл, 0,03моль, 2,0екв.) і одержану суміш витримували протягом 15 годин при -25°C. Потім додавали 5мл води і розчин перемішували протягом 1,5 години. Реакційне середовище фільтрували через кларцел (clarcel) і фільтрат піддавали обробці залежно від природи одержаного сульфоксиду. Так, наприклад, при утворенні сульфоксиду дифенілметилтіооцтової кислоти сполуку тричі екстрагували порціями по 100мл водного розчину K₂CO₃ (0,6M). Водні фази об'єднували, фільтрували через кларцел, підкисляли додаванням 150мл 4N водного розчину хлористоводневої кислоти (pH≈1). Осад, що утворився, фільтрували через пористий скляний фільтр, промивали водою і потім сушили у вакуумі при 35°C.

Порівняльний приклад 1:

Енантіоселективність асиметричного окиснення сульфідів Формули (II). у якій n=1. а X має значення -NH₂, -OCH₃, -OH

Описану вище методику проведення порівняльних прикладів застосовували до дифенілметилтіоацетаміду, метилдифенілметилтіоацетату або дифенілметилтіооцтової кислоти як сульфиду, при використанні (R,R)-DET або (S,S)-DET.

Таблиця 18

Попередник	DET	е.е., %	Конверсія (%)
Дифенілметилтіоацетамід	(R,R)-(+)-DET	42	90
Метилдифенілметилтіоацетат	(R,R)-(+)-DET	10	40
Дифенілметилтіооцтова кислота	(R,R)-(+)-DET	50	70
Дифенілметилтіооцтова кислота	(S,S)-(-)-DET	50	83

Порівняльний приклад 2

Вплив кількості окисного агента на енантіоселективність окиснення дифенілметилтіооцтової кислоти

Описану вище методику проведення порівняльних прикладів застосовували до дифенілметилтіооцтової кислоти при зміні кількості гідропероксиду кумолу від 1 до 4 еквівалентів.

Таблиця 19

Гідропероксид кумолу (екв.)	е.е. (%)	Конверсія (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

Відповідно до способу Каган, збільшення кількості окисного агента дозволяє підвищити ступінь конверсії сульфиду на сульфоксид, але не

приводить до поліпшення енантіоселективності реакції.

Порівняльний приклад 3:

Вплив стехіометрії хірального комплексу титану на енантіоселективність окиснення дифенілметилтіооцтової кислоти

Описану вище методику проведення порівняльних прикладів застосовували до дифенілметилтіооцтової кислоти, змінюючи стехіометрію хірального титанового комплексу (S,S)-(-)-DET/Ti/H₂O.

Таблиця 20

(S,SH)-DET/Ti/H ₂ O	е.е. (%)	Конверсія (%)
2/1/1	50	92
2/1/0	0	97
4/1/0	0	97

Відповідно до способу Каган для досягнення енантіоселективності необхідна присутність води.

Приклади 18-24

Приклади 18-23 відповідають прикладам не-обов'язкових модернізованих процесів, які можуть застосовуватися до кристалізованих кінцевих продуктів, одержаних в результаті асиметричного окиснення, виділених фільтрацією з метою одержання:

- енантіомерно збагаченої форми цільового енантіомера,
- особливої поліморфної форми енантіомера, та/або

досягнення високого ступеня чистоти в результаті видалення домішок, наприклад, вихідного прохірального сульфідру та/або сульфону.

Зазначені нижче форми I, II та IV належать до поліморфних форм (-)-модафінілу, описаного в [WO 2004/060858].

Приклад 18:

Суспензію енантіомерно збагаченого (-)-модафінілу (5г; 0,018моль) і 95% етанолу (20-25мл; 4-5 об'ємів) нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 5 хвилин. Одержаний розчин спочатку охолоджували до кімнатної температури (25°C), а потім витримували протягом 1 або 2 годин при 4°C. Кристалічний сульфоксид фільтрували у вакуумі, промивали холодним етанолом (95%) і сушили у вакуумній печі при 40°C. Одержані результати представлені в Таблиці 21.

Таблиця 21

Номер	Вихідний			Кінцевий		
	е.е. (%)	Чистота (%)	Поліморфна форма	е.е. (%)	Чистота (%)	Поліморфна форма
1	93,0	-	-	98,6	-	-
2	91,6	-	-	99,1	-	-
3	94,0	-	-	98,4	99,5	I
4	98,8	99,4	II	99,0	99,6	I
5	95,4	99,9	-	97,2	99,8	I
6	96,8	99,5	I	98,0	99,7	I

е.е.= енантіомерний надлишок; -: не визначали

Як видно з даних таблиці 21, енантіомерний надлишок збільшується в результаті кристалізації в суміші етанол/вода (95/5). Така обробка приводить до утворення (-)-модафінілу у вигляді поліморфної форми I.

Приклад 19

Кристалізацію енантіомерно збагаченого (-)-модафінілу здійснювали в сумішах тетрагідрофуран/H₂O і ацетон/H₂O (95/5), використовуючи експериментальні умови, зазначені в Прикладі 18.

Таблиця 22

Номер	Розчинник	Вихідний			Кінцевий		
		е.е. (%)	Сульфідамід (%)	Сульфонамід, (%)	е.е. (%)	Сульфідамід, (%)	Сульфонамід, (%)
1	ТГФ/H ₂ O (95/5)	94,2	1,10	1,90	99,8	ND	0,40
2	ТГФ/H ₂ O (95/5)	94,8	0,12	0,11	99,4	ND	0,10
3	ацетон/H ₂ O (95/5)	94,8	0,06	0,24	98,2	ND	0,30

е.е.= енантіомерний надлишок; ND: не детектується

Результати, представлені в Таблиці 22, демонструють збільшення енантіомерного надлишку, як і зменшення кількості прохірального сульфідаміду до значення нижче межі виміру. Також спостерігається зменшення кількості сульфонамиду.

Приклад 20:

Суспензію, що складається з енантіомерно збагаченого (-)-модафінілу (12,15г; 0,044моль) і

ТГФ (122мл), повільно нагрівали при перемішуванні до завершення розчинення, а після цього кип'ятили зі зворотним холодильником. Одержаний розчин охолоджували з регульованою швидкістю -0,5°C/хв. до 0°C і витримували при цій температурі протягом 45 хвилин. Кристалічний сульфоксид фільтрували та сушили при 40°C у вакуумі. Одержані результати представлені в Таблиці 23. Вихід: 77,1%.

Таблиця 23

Вихідний				Кінцевий			
е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,05	0,01

е.е.= енантиомерний надлишок

В зазначених вище умовах експерименту, проведення додаткової стадії кристалізації приводить до збільшення енантиомерного надлишку та загального відсотка чистоти, при цьому знижується кількість утворюваного сульфону, а також непрореагованого прохірального сульфідаміду.

Приклад 21:

В колбу ємністю 250мл, що містить 180мл дихлорметану, додавали форму II збагаченого

енантиомером (-)-модафінілу (10г; 0,036моль). Суміш нагрівали до початку стікання флегми та перемішували до одержання розчину. 125мл розчинника конденсували в пастці Діна-Старка. Решту суспензії охолоджували до кімнатної температури та потім на 1 годину поміщали на баню, що містить суміш льоду з водою. Кристалічний сульфоксид відфільтровували та сушили при 40°C у вакуумі.

Вихід: 84,6%.

Таблиця 24

Вихідний				Кінцевий			
е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,71	0,03	0,02

е.е.= энантимерний надлишок

При використанні зазначених експериментальних умов стадія кристалізації підвищує ступінь чистоти. Після додаткової обробки спостерігалось зменшення вмісту сульфонаміду та прохірального сульфідаміду. Кінцевий сульфоксид кристалізувався у вигляді поліморфної форми IV.

Приклад 22:

Суспензію енантиомерно збагаченого (-)-модафінілу (10г; 0,036моль) в ацетонітрилі

(100мл) нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні (350об./хв.) до повного розчинення. Потім розчин охолоджували до 0°C зі швидкістю -0,5°C/хв. і перемішували протягом години (350об./хв.). Кристалічний сульфоксид відфільтровували та сушили у вакуумі при 40°C. Вихід: 69,3%.

Таблиця 25

Вихідний				Кінцевий			
е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	100	99,90	0,02	0,03

е.е.= енантиомерний надлишок

Після додаткової кристалізації (-)-дифенілметилсульфінілацетамід одержували з енантиомерним надлишком 100%, при цьому зменшувалася залишкова кількість сульфонаміду та прохірального сульфідаміду.

Приклад 23

Суспензію енантиомерно збагаченого (-)-модафінілу (10г; 0,036моль) в етилацетаті

(150мл) нагрівали до початку стікання флегми при перемішуванні (350об./хв.). Потім для завершення розчинення додавали метанол (25мл). Одержаний розчин охолоджували до 0°C зі швидкістю -0,5°C/хв. і перемішували протягом 45 хвилин зі швидкістю 350об./хв. Кристалічний сульфоксид відфільтровували та сушили у вакуумі при 40°C.

Вихід: 38%.

Таблиця 26

Вихідний				Кінцевий			
е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)	е.е. (%)	Чистота (%)	Сульфонамід (%)	Сульфідамід (%)
99,2	98,50	0,25	0,28	99,8	99,54	0,04	0,03

е.е. = енантімерний надлишок

Як видно з даних, представлених у Таблиці 26, стадія кристалізації в суміші етилацетату з метанолом знижує вміст сульфонаміду та прохірального сульфідаміду на 84 та 89%, відповідно.

Приклад 24:

В реактор, обладнаний відцентровою мішалкою та трубою для введення газу, при кімнатній температурі завантажували метилдифенілметилтіоацетат (100г; 1 еквівалент) і метанол (300мл; 3 об'єми). Суміш нагрівали до 35°C. Протягом 3 годин додавали аміак (7 еквівалентів) і проводили контактування суміші протягом 16 годин при

35°C, після чого додавали 3 еквіваленти аміаку. Після завершення реакції суміш охолоджували до 25°C и додавали воду (90мл; 0,9 об'єму). Одержану суміш відфільтровували та сушили у вакуумі.

Вихід: 83%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ Н 7,41 (д, 4Н, Н ароматичний), 7,32 (т, 4Н, Н ароматичний), 7,25 (т, 2Н, Н ароматичний), 6,53 (с, 1Н, NH_2), 6,22 (с, 1Н, NH_2), 5,18 (с, 1Н, СН), 3,07 (с, 2Н, CH_2).