

TÍTULO DE PATENTE No. 369713

Titular(es): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Domicilio: Lascuráin de Retana No. 5, Colonia Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO

Denominación: MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA EMPLEANDO UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS.

Clasificación: **CIP:** C07D311/56; B01J31/06; C07F7/18
CPC: C07D311/56; B01J31/069; B01J2231/348; C07F7/1804

Inventor(es): IGNACIO RENÉ GALINDO ESQUIVEL; ELVIRA CAROLINA PEREDO ZAVALA; JUAN MANUEL JUÁREZ RUIZ

SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2014/011094	15 de Septiembre de 2014	14:48

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 15 de septiembre de 2034

Fecha de Expedición: 7 de noviembre de 2019

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracción III, 7º BIS 2 y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V inciso a), sub inciso ii), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1º, 3º y 5º inciso a) y antepenúltimo párrafo, del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 3º de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena Original:
EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|00001000000405397295|Servicio de Administración Tributaria|56||MX/2019/100240|MX/a/2014/011094|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s) 1|nhP1wMBGVwwMOaKsOJJ1wbl7Z4=

Sello Digital:
P2N8WjHmVkcTVRr2f6GWXCyTDCT0G+AogP8qaK4dbILZa8lcvqN+FNLtu3TUcF5IXe11p8OVbDvV0F4zz4F71wOFZUk0EALDc9nyrLoBsh/akNXawXgruFtusYA0SSbYr92/dl2VJMX+xKjROtyBPiXq5y07wJrZV5tFxUnoqTEKTSd6fKp1f8cNLVfmp7+oQXh+uGDjDaJNskzOqdKAi53FWgKASH1Fz5ZQvJXVudPzBDglKOGbm3PQL9KHIAodMD+jwDYGuP3zzN+aKfsFwyM33pmNjle8vPE/9Wgnf1eDU9iKfzIQ2H7REo6RrD3p/TU/8R4jgjqk+q4hT5NkQ==



MÉTODO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE WARFARINA EMPLEANDO UNA SERIE DE CATALIZADORES QUIRALES HETEROGÉNEOS SÓLIDOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 Esta invención está relacionada con el desarrollo de un método para la obtención de warfarina de manera estereoselectiva con una serie de catalizadores quirales heterogéneos sólidos compuestos por una parte orgánica constituida por un aminoácido y una parte inorgánica que consiste en una matriz de óxido de silicio, en diferentes medios y condiciones de reacción.

10 El método de síntesis de los catalizadores fue el desarrollado por la patente “Método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas” aplicado en aminoácidos como: L- Prolina (C1), D- Prolina (C2), L- Leucina (C3), L-Fenilalanina (C4), D-Fenilalanina (C5), L- Valina (C6), D-Valina (C7).

Los medios de reacción o disolventes usados son de naturaleza:

- 15
- Polar prótico,
 - I. Metanol (MeOH)
 - II. Solución buffer (BUFFER)
 - Polar aprótico
 - I. Dicloroetano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)
 - 20 II. Diclorometano (CH_2Cl_2)
 - III. Tetrahidrofurano (THF)

Y las condiciones cambiaron variando la temperatura de -10°C a 50°C y el tiempo de reacción de 0.5 a 140 h.

OBJETO DE LA INVENCION

25 La presente invención se refiere a un método para la síntesis estereoselectiva de un compuesto anticoagulante empleando catalizadores quirales heterogéneos sólidos. De manera particular, la presente invención describe un método para la obtención del

compuesto anticoagulante en diferentes solventes con una gama de condiciones catalizadas con catalizadores orgánicos inmovilizados en matriz de óxido de silicio. Estos catalizadores se aplican en compuesto anticoagulante estereoselectivo y se recuperan fácilmente de la mezcla de reacción.

5

ANTECEDENTES

Existe un conjunto de moléculas conocidas como moléculas quirales que presentan una formulación química idéntica, pero que presentan una distribución espacial diferente. Estas moléculas poseen propiedades físicas y químicas muy similares, lo que dificulta su separación por los métodos convencionales empleados en la industria química (destilación, adsorción, etc.). Por otro lado, a diferencia de las propiedades físicas y químicas, las propiedades biológicas de estas moléculas pueden ser extremadamente distintas, por ejemplo, una molécula con un arreglo tridimensional puede afectar a un organismo vivo, mientras que el arreglo opuesto puede actuar como medicamento. Este tipo de fenómenos es común y ampliamente conocido en la química de las enzimas, la química de la naturaleza es estereoselectiva. Es decir favorece la formación de uno solo de los dos arreglos tridimensionales que pueden presentar las moléculas quirales. Cada uno de los arreglos tridimensionales es llamado “enantiómero”.

Una gran cantidad de medicamentos disponibles en el mercado utilizan moléculas quirales como ingredientes activos. Desde 1992. La FDA prohibió el uso de mezclas racémicas (mezclas quirales 50- 50) cuando se descubrió que alguno de los enantiómeros tiene actividad farmacológica desconocida o adversa. Actualmente, la industria farmacéutica dirige sus esfuerzos para lograr ofertar medicamentos enantioméricamente puros, sin embargo a la fecha aun se venden medicamentos como mezclas racémicas. La producción de warfarina (3-(alfa-Acetonilbencil)-4-hidroxycumarina., $C_{19}H_{16}O_4$ CAS: 81-81-2 RTECS: GN4550000) se hace de manera racemica y se comercializa de esta forma, a pesar de que el enantiómero S es más activo y se elimina de manera más rápida que la forma R.

Como se mencionó anteriormente, los enantiómeros presentan propiedades físicas y químicas muy similares lo que dificulta su separación. El procedimiento actual para la

producción de sustancias activas enantioselectivas, involucra la síntesis de la mezcla racémica empleando sistemas no selectivos y después se realizan una serie de separaciones hasta lograr la pureza deseada del enantiómero activo. Para realizar la separación se utiliza un compuesto enantioméricamente puro (generalmente obtenido de alguna fuente natural) que se hace reaccionar con la mezcla racémica, debido a que este compuesto también presenta un ordenamiento tridimensional definido se acopla de diferente manera con cada uno de los enantiómeros presentes. Al producto de esta combinación se le llama “diasteromero”, a diferencia de los enantiómeros, los diasterómeros presentan algunas diferencias en propiedades físicas (generalmente solubilidad), lo que permite su separación. Una vez separados los diasterómeros se realiza la reacción inversa para recuperar el enantiómero deseado, el compuesto auxiliar utilizado en la separación se recupera y se recicla al proceso.

La primera de estas sustancias antecesora de la warfarina comercializada fue el dicumarol patentado en 1941. Link trabajo en el desarrollo de anticoagulantes más potentes basados en la cumarina, para su utilización como venenos contra roedores, obteniendo así la warfarina en 1948. La warfarina se registro por primera vez para su uso como raticida en los EE.UU. en 1948, y en seguida se hizo muy popular, y en 1954 se aprobó su uso en humanos. La warfarina de sodio conocida por el nombre químico 4 - hidroxí - 3 - (3 - oxo - 1 - fenilbutil) sal de sodio - 2H - 1 - benzopiran - 2-ona, es un bien establecido, anticoagulante oral ampliamente utilizado y raticida . (EE.UU. N ° 4.113.744 emitida 12 de septiembre 1978.)

Aunque la warfarina está saliendo del mercado, debido a sus problemas de dosificación y administración en los pacientes, comercializar sus enantiómeros puros podría eliminar estos problemas, pero el costo del medicamento se elevaría considerablemente, debido a los procesos de separación y al uso de compuestos enantiómeros puros que los faciliten, como es el caso de la patente US5686631 en la que comprende las etapas de: a) oxidar un racemato del anticoagulante o una sal del mismo para formar un compuesto y, b) hidrogenar asimétricamente el compuesto en presencia de un catalizador de fosfina quiral para formar el anticoagulante [US5686631].

Se han propuesto procesos alternativos, en donde se postula la utilización de catalizadores estereoselectivos durante la síntesis de warfarina quiral, de esta manera se favorecerá únicamente la formación de uno de los enantiómeros disminuyendo o eliminando la
5 necesidad de procesos de la resolución de la mezcla racémica para la purificación del compuestos enantiopuros.

Los catalizadores que se han propuesto para la elaboración de warfarina son a base de macromoléculas orgánicas, que presentan actividad óptica que les permiten orientar los
10 centros quirales de los productos a un enantiómero de manera preferencial creando un exceso enantiomérico, estos compuestos orgánicos forman parte de la catálisis homogénea, ya que el catalizador se puede disolver y actuar en la misma fase en la que ocurre la reacción provocando que todo el catalizador sea activo, el inconveniente más grande para estos catalizadores es que se requieren procesos posteriores para su recuperar y en la
15 mayoría de las ocasiones no se puede reutilizar. Por ejemplo:

- Para la obtención de la warfarina y sus derivados, se han propuesto organocatalizadores a base de fosfina quiral [MX_1564821] o
- catalizadores de macromoléculas como (1S)-N1-((2'-etil-[1,1'-binaphthalen]-2-il)metil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina [KR20130095958] o
20
- el método de preparación que comprende las siguientes etapas: 1) la realización de la reacción de alcohol-aldehído en un disolvente mixto de etanol y agua, en el que el volumen de la ración de etanol a agua en el disolvente mixto es 5:2-3 y la relación molar de dosificación de benzaldehído sustituido a la acetona es 1:02 la solución acuosa se mantiene a ser alcalina en el proceso de reacción Después de la reacción,
25 en el disolvente de reacción, la realización de la reacción de adición conjugada 1,4 entre la benzalacetona sustituida y 4-hidroxicumarina bajo la acción conjunta de catalizador quiral, ácido acético y catalizador auxiliar, en el que la relación molar de dosificación sustituido benzalacetona sustituido de 4-hidroxicumarina es 1:1.5-1.6,
30 y el ácido acético es 1-10 veces tanto como 4-hidroxicumarina ajustar el valor de

pH a 7 después de la reacción para obtener los productos que son derivados de warfarina quirales y la warfarina quiral [CN102167689] y en

- otras macromoléculas sin uso de metales [WO2006007586]

5 Otros organocatalizadores estudiados son:

TABLA 1 Proyección de catalizadores para la formación asimétrica organocatalítica

REACCIÓN DE MICHAEL						
4- HIDROXICUMARINA + BENZALACETONA (4a-c) → WARFARINA						
	4 a.- (4S)-1--metilimidazolidino-2-carboxílico 4-bencílico del ácido					
	4 b.- (4R)-4--phenylimidazolidine-2-carboxílico 1-metilico del ácido					
	4 c.- (4S, 5S) -4,5-ácido diphenylimidazolidine-2-carboxílico					
experimento	Catalizador	[% mol]	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento [% ,b]	ee[% ,c]
1	(S)- Prolina	50	DMSO	15	85	0
2	4 a	10	CH ₂ Cl ₂	70	77	62 (S)
3	4 a	5	THF	70	85	70 (S)
4	4 a	10	EtOH	70	69	47 (S)
5	4 a	10	H ₂ O	90	22	49 (S)
6	4 b	10	THF	130	83	56 (R)
7	(R,R)- 4 c	10	CH ₂ Cl ₂	150	96	82 (R) ^[d]
8	(S, S)- 4 c	10	THF	130	90	80 (S) ^[d]

[A] Las condiciones experimentales: Una mezcla de 3a (0,5 mmol), 2a (0,525 mol, 1.05equiv), y el catalizador se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash. [b] El rendimiento de producto aislado después de la cromatografía flash. [c] El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC. La configuración absoluta del enantiómero principal se indica entre paréntesis. [d] La pureza enantiomérica se incrementó a mayor del 99.9% por una sola recrystalización en acetona / agua.

[Nis H., Hansen T., Jorgensen K.A., Angew. Chem. Int. ed., 2003, 42, 4955 – 4957.]

En los que los tiempos de reacción reportados son superiores a 70 horas.

Otras invenciones reportan el uso de CODRh [S, S] - Et DuPHOS.RTM (compuestos organometálicos) que no especifican su formulación y reportan excelentes %ee [U.S. 5171892, Diciembre 1992]

- 5 Otros investigadores tratan de mejorar propuesto superar las desventajas (procesos complejos de separación y sensibilidad al ambiente) de estos organocatalizadores anclándolos a otros materiales para facilitar su recuperación o evitar que salgan de los reactores y tengan contacto con el ambiente; para la producción de warfarina a partir de 4-hydroxicumarina y benzalacetona con un catalizador polimérico con amina [RU
10 2487871C1].

La presente invención describe un método nuevo y eficiente para obtener un anticoagulante (warfarina) de manera estereoselectiva mediante el uso de organocatalizadores heterogeneizados en una matriz sólida de silicio en distintos disolventes y a diversas condiciones de reacción, minimizando la necesidad de emplear procesos de separación
15 costosos; tanto para los productos, como para el catalizador.

PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

En la actualidad la industria farmacéutica se encuentra en la búsqueda de nuevos medios para la elaboración de medicamentos, como es el caso de la warfarina; ya que la mayoría de
20 los métodos de producción, presentan grandes pérdidas de materia prima, energía o de tiempo de producción. La mayoría de los procesos son de tipo Batch y con catalizadores de eficiencia media –alta. El uso de los catalizadores de eficiencia media- alta, no logran minimizar el uso de la materia prima.

- 25 Uno de los puntos más costosos sobre el proceso de elaboración de los medicamentos, es la purificación, que implica la separación del enantiómero con actividad farmacéutica deseada; ya que algunos de los enantiómeros contrarios de los medicamentos activos son: contradictorios, de menor actividad, de acción diferente a la deseada o inactivos. Estas actividades desfavorables, requieren ser eliminadas, y representan pérdida de materia
30 prima, o peligrosos para la salud del paciente. La purificación de cada uno de los enantiómeros es complicada y muy costosa debido a que se tratan de moléculas físicamente

muy similares. Este problema tiene como solución, el uso de catalizadores con estereoselectividad, que favorecen la producción del medicamento de interés, mejorando el exceso enantiomérico del producto deseado al momento de su producción, reduciendo en gran medida las pérdidas de materia prima. La desventaja de estos catalizadores, es la gran cantidad que se requiere durante el método.

La producción de medicamentos (nuestro caso la warfarina), es por medio de procesos Batch dentro de la industria, con un catalizador que produce mezclas racémicas; debido a que los tiempos de reacción del medicamento, y la obtención de los enantiómeros puros se obtiene con agentes acoplantes que hacen la resolución de la mezcla.

La alternativa que se presenta en esta invención es la combinación de elementos que logren favorecer un sistema en el que se utilice un catalizador estereoselectivo que puede recuperarse con mayor facilidad. Esta invención involucra, el análisis de varios catalizadores orgánicos soportados en una matriz de sílice, empleado en diversos disolventes y a diferentes condiciones de reacción, con la finalidad de obtener un método eficiente y novedoso para obtener warfarina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al desarrollo de un método para la obtención de warfarina de manera estereoselectiva con una serie de catalizadores quirales heterogéneos sólidos compuestos por una parte orgánica constituida por un aminoácido y una parte inorgánica que consiste en una matriz de óxido de silicio, en diferentes medios y condiciones de reacción.

El método de síntesis de los catalizadores fue el desarrollado en la patente “Método para la síntesis de catalizadores quirales heterogéneos sólidos y su uso en reacciones estereoselectivas” aplicado para aminoácidos como: L- Prolina (C1), D- Prolina (C2), L- Leucina (C3), L-Fenilalanina (C4), D-Fenilalanina (C5), L- Valina (C6), D-Valina (C7).

Los medios de reacción o disolventes usados son de naturaleza:

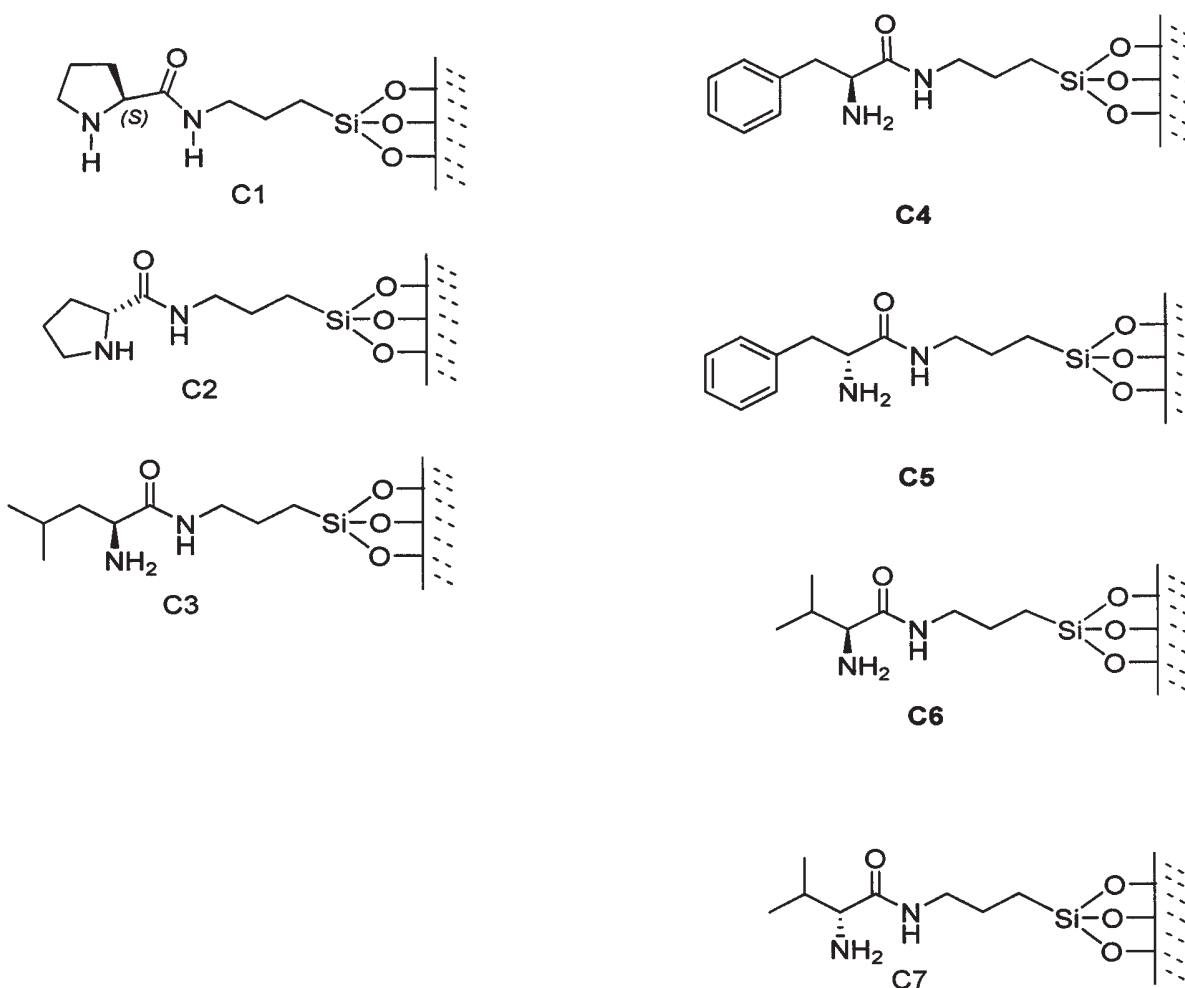
- Polar prótico,
 - Metanol (MeOH)

- Solución acuosa de fosfatos pH 7 (BUFFER)
- Polar aprótico
 - Dicloroetano (ClCH₂CH₂Cl)
 - Diclorometano (CH₂Cl₂)
 - Tetrahidrofurano (THF)

5

Y las condiciones cambiaron variando la temperatura de -10°C a 50°C y los tiempos de reacción de 0.5 h a 140 h.

Las estructuras de los materiales son:



10

El método de síntesis desarrollado en esta invención permite elaborar warfarina de forma estereoselectiva en condiciones similares a las empleadas para obtener la mezcla racémica, disminuyendo los costos de separación causados por el método de resolución. También es ventajoso que se emplean materiales catalíticos heterogéneos provenientes de aminoácidos

de fuentes naturales, que no son tóxicos y que en el disolvente adecuado pueden producir excesos enantioméricos elevados.

EJEMPLOS

5 EJEMPLO 1

Empleo del catalizador C1 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar. Con un tiempo de reacción de 24h.

10 A una solución 0.12M de 4-hidroxicumarina (0.0061 mol) y se le agrega la benzalacetona para tenerla a una concentración de 0.13M (0.0068 mol) y 0.1g de catalizador C1 en los distintos disolventes a 25°C, se dejan reaccionar en agitación constante por 24 h. Se remueve el catalizador de la mezcla de reacción mediante filtrado, y posteriormente se purifica el producto para calcular el rendimiento total y se utiliza HPLC para cuantificar el

15 % exceso enantiomérico. Monitoreando el avance de reacción por medio de cromatografía de capa fina (TLC) (hexano: acetato de etilo, 1:1), posteriormente la mezcla es secada sin purificarla en un roto vapor a vacío, para adicionarle una mezcla acetona: HCl (5% v/v) 1:1 para lograr una concentración de 0.06M con relación a 4-hidroxicumarina, la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a 37°C por 4 horas o termine la reacción,

20 monitoreando esta con TLC (hexano: acetato de etilo, 1:1). La suspensión se satura con 10ml de una solución saturada NaCl y se hacen 3 extracciones de 15ml cada una de Acetato de etilo, la fase orgánica se retira y se extrae 3 veces con una solución de NaOH (10% w/w), se toma la fase acuosa y se le agrega HCl (5% v/v) hasta obtener un pH de 3 y se deja cristalizar, después se filtra y se hace una re cristalización del producto con acetona- agua.

25

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C1 por disolvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C1	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	25.30	0.46
CH ₂ CL ₂	70.52	2.85
CLCH ₂ CH ₂ CL	17.06	-8.74
BUFFER	8.50	1.77
THF	24.67	5.64

EJEMPLO 2

10 Empleo del catalizador **C2** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

15 La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C2 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C2	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	15.62	0.71
CH ₂ Cl ₂	3.75	20.39
ClCH ₂ CH ₂ Cl	6.85	0.96
BUFFER	16.81	-0.49
THF	20.23	-11.23

EJEMPLO 3

25 Empleo del catalizador **C3** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C3 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C3	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	43.18	3.93
CH ₂ Cl ₂	17.66	-3.47 5
ClCH ₂ CH ₂ Cl	52.53	1.98
BUFFER	16.56	-5.67
THF	37.59	-23.20

EJEMPLO 4

10 Empleo del catalizador C4 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h . Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

15 La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C4 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C4	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	0.91	2.93 20
CH ₂ Cl ₂	95.43	-3.89
ClCH ₂ CH ₂ Cl	49.89	-81.80
BUFFER	18.52	-3.50 25
THF	55.27	-84.18

EJEMPLO 5

30 Empleo del catalizador C5 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C5 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C5	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	40.12	-2.03 5
CH ₂ Cl ₂	10.04	-7.70
CICH ₂ CH ₂ Cl	21.59	-64.47
BUFFER	6.11	2.99
THF	90.81	-42.56

EJEMPLO 6

- 10 Empleo del catalizador C6 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:
- 15 La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C6 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C6	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	78.28	-5.82
CH ₂ Cl ₂	1.20	-1.40 20
CICH ₂ CH ₂ Cl	27.23	-3.87
BUFFER	87.93	11.75
THF	82.43	100.00

EJEMPLO 7

- 25 Empleo del catalizador C7 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando medios de reacción acuosos o medios orgánicos de naturaleza aprótica, polar prótica y no polar, en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 25°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen los siguientes rendimientos:

La tabla muestra los rendimientos totales con respecto a la materia prima para el catalizador C7 por solvente, con los excesos positivos para el enantiómero 1 y negativos para el 2

CATALIZADOR	C7	
SOLVENTE	RENDIMIENTO TOTAL	%exceso enantiómerico
METANOL	29.66	2.28
CH ₂ Cl ₂	17.60	-1.49
ClCH ₂ CH ₂ Cl	94.15	-2.24
BUFFER	24.25	17.54
THF	15.45	17.77

10

EJEMPLO 8

Empleo del catalizador C6 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción THF que es un disolvente de naturaleza aprótica en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 50°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento 95% con un -20 %ee

EJEMPLO 9

Empleo del catalizador C4 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción ClCH₂CH₂Cl que es un disolvente de naturaleza aprótica en un tiempo de reacción de 24 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 35°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 26% con un 10 % ee. El rendimiento se ve afectado por la generación de productos secundarios.

25

EJEMPLO 10

Empleo del catalizador C6 en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción BUFFER que es un disolvente de naturaleza prótica en un tiempo de reacción de 140 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 0°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 40% con un 60 %ee.

30

EJEMPLO 11

Empleo del catalizador **C6** en la reacción para la obtención de warfarina utilizando como medios de reacción Buffer :: Acetona 1::1 en volumen, en un tiempo de reacción de 140 h. Las cantidades de reactivos, disolvente y catalizador son similares al Ejemplo 1, la temperatura es de 0°C. El producto warfarina correspondiente se obtienen un rendimiento de 40% con un 3%ee.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis estereoselectiva de warfarina empleando catalizadores quirales heterogéneos sólidos, el cual está caracterizado por comprender:

- 5 a. Mezclar la 4-hidroxicumarina con benzalacetona en una relación molar 4-hidroxicumarina/benzalacetona de 0.05 a 5 en presencia de un catalizador quiral heterogéneo sólido de los comprendidos por las formulaciones indicadas por: C1: L-prolina ($C_5H_9NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); C2: D-prolina ($C_5H_9NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano
- 10 polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); C3: L-leucina ($C_6H_{13}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); C4: L-fenilalanina ($C_9H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x), C5: D-fenilalanina ($C_9H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano
- 15 ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); C6: L-valina ($C_5H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); C7: D-valina ($C_5H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x) en un disolvente a una temperatura de reacción comprendida en el rango de -10°C a 50°C y con agitación constante.
- 20 b. Filtrado y separación del catalizador quiral heterogéneo sólido de la mezcla de productos.
- c. Secado de la mezcla de productos.

- d. Adición de una mezcla de acetona: HCl con agitación constante.
2. El método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde
- a) es caracterizada porque el disolvente puede ser polar, polar aprótico, polar prótico o mezclas entre ellos.
- 5 3. El método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde
- a) es caracterizado porque el tiempo de reacción es de 0.5 a 140 h.
4. El método para la síntesis estereoselectiva de warfarina según la reivindicación 1, donde
- a) es caracterizado por que la cantidad de catalizador puede ser de 0.1 a 10 equivalentes en peso con respecto a la 4-hidroxicumarina.
- 10 5. El método para la obtención de Warfarina, según las reivindicación 1 a 4, el cual se caracteriza por la reacción de 4-hidroxicumarina y benzalacetona en proporción molar 4-hidroxicumarina/benzalacetona de 0.5 a 1 en presencia de un catalizador con la formulación indicada por los compuestos C4: L-fenilalanina ($C_9H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x), C5: D-
- 15 fenilalanina ($C_9H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x); o C6: L-valina ($C_5H_{11}NO_2$)_y enlazada a amino propil-trimetoxisilano polimerizado con tetraetoxisilano ((SiO)_x-(Si-C₃H₇N)_y-(OSi)_x) en proporción de 1 a 3 equivalentes en peso con respecto a la 4-hidroxicumarina usando tetrahidrofurano, dicloroetano o buffer pH 7 de fosfatos como disolventes a temperatura de
- 20 0°C a 35°C realizando la reacción por un tiempo de 3 a 48 h y se realiza la filtración y recuperación del catalizador previo a la purificación del producto.

RESUMEN

La warfarina es un medicamento utilizado como anticoagulante. Se origino en 1948 como raticida y en 1954 se aprobó su uso en humanos. Actualmente se comercializa de forma racémica, y a pesar de que ambos enantiómeros funcionan como anticoagulantes, el enantiómero S es 5 veces más potente y su efecto es menos prolongado que el R, provocando que sea complicada la dosificación en pacientes.

En esta invención, se desarrolla un método que se caracteriza por emplear organocatalizadores heterogeneizados en una matriz de sílice para la síntesis estereoselectiva de warfarina. Se identifican las condiciones de reacción que favorecen la formación de cada uno de los enantiómeros, incluyendo temperatura, disolvente y catalizador heterogéneo.