

(11) Número de Publicação: **PT 1663963 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07C 315/02** (2006.01) **C07C 327/28** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2004.09.17</b>	(73) Titular(es): <b>CEPHALON FRANCE</b> <b>20, RUE CHARLES MARTIGNY 94704 MAISONS-ALFORT CEDEX</b> <b>FR</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.09.19 EP 03292312</b> <b>2003.10.01 US 507089 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.06.07</b>	(72) Inventor(es): <b>GÉRARD DURET</b> <b>FR</b> <b>FRANÇOIS REBIERE</b> <b>FR</b> <b>LAURENCE PRAT</b> <b>FR</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.06.27</b> <b>104/2007</b>	(74) Mandatário: <b>VÍTOR LUÍS RIBEIRO CARDOSO</b> <b>LARGO DE SÃO DOMINGOS, N.º 2910-092 SETÚBAL</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA SÍNTESE ENANTIOSELECTIVA DE ENANTIÓMEROS ÚNICOS DE MODAFINIL POR OXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA**

(57) Resumo:

## Descrição

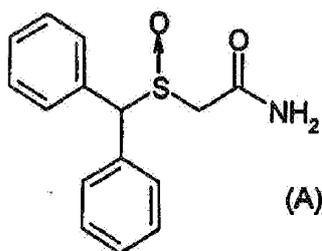
Processo para síntese enantioselectiva de enantiómeros únicos de modafinil por oxidação assimétrica

### Campo técnico

A presente invenção refere-se a um processo para síntese enantioselectiva de enantiómeros únicos ou uma forma enantiómericamente enriquecida de modafinil e outros compostos estruturalmente relacionados.

### Antecedentes da invenção e técnica anterior

Modafinil (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S) de formula (A), também conhecida por 2-(benzidrilsulfinil) acetamida ou 2 [(difenilmetil) sulfinil] acetamida, é um derivado de acetamida sintética com actividade de promoção de activação, a estrutura e síntese da qual foi descrita na Patente Americana nº 4177290.



O modafinil tem um centro estereogênico no átomo de enxofre e existe deste modo como dois isómeros ópticos, isto é, enantiómeros.

O modafinil na sua forma racémica foi aprovado pelo United States Food and Drug Administration para uso no tratamento de perturbações do sono associadas com narcolepsia.

A patente US nº 4927855 está relacionada com os enantiómeros de modafinil e particularmente ao isómero levorotatório e o seu uso para tratar a depressão e distúrbios presentes nos pacientes que sofrem da doença de Alzheimer.

De acordo com este documento, esses enantiómeros de modafinil são obtidos através de um processo que envolve um método de resolução chiral, o qual implica a formação de sal do racemato de ácido modafinil, também chamado de benzidriilsulfinil ácido acético, com (-) $\alpha$ -metilbenzilamina, um chiral, amina opticamente pura. Os diastereoisómeros obtidos são então separados e por fim um dos diastereoisómeros separados é convertido num ácido modafinil opticamente puro num hidrolítico, ou ligação de clivagem. O isómero levorotatório do ácido modafinil é deste modo obtido com muito pouco rendimento de cerca de 21% do ácido modafinil racêmico.

Subsequentemente, o enantiómero isolado do ácido modafinil tem de ser depois processado por esterificação e passos de amidação, antes do único enantiómero de modafinil poder ser obtido.

Assim, o enantiómero de modafinil é obtido com um rendimento de cerca de 6% do ácido modafinil racêmico, calculado com base no rendimento de cada passo.

Considerando formas alternativas de obter enantiómericamente modafinil puro, foram descritas na literatura várias oxidações enantioselectivas metal catalisadas ou reacções assimétricas de promoção de metal de transição estequimétrico para preparar sulfóxidos chirais através de oxidação química dos sulfuretos

correspondentes (Kagan H.B. em "Catalytic Asymmetric Synthesis"; Ojima I. Ed. VCH: Nova Iorque 1993, 203-226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986; 42, 5459-5495; Procter D.J., Chem. Soc. PerkinTrans 1999; 835-872; Fernandez I. e tal., Chem. Review 2002; A-BC). As oxidações enantioselectivas catalizadas metálicas que envolvem um complexo metálico catalizador com um ligante chiral tal como dietil tartarato, C<sub>2</sub>- diols simétricos ou C<sub>3</sub>-trialcanoamina titânio chiral simétrico (iv) complexo, C<sub>3</sub>-trialcanoamina zircônio simétrico (iv) complexo, chiral (salen) manganésio (III) complexo, chiral (salen) vanádio (IV) complexo na presença de vários oxidantes tais como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tert-butil hidroperóxido, hidroperóxido de cumeno. Os métodos baseados em chiral oxaziridinas também têm sido usados na oxidação química dos sulfuretos.

Alguns métodos enzimáticos para a síntese assimétrica de químicos, foram descritos em Kaber K. em "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer Ed. 3<sup>a</sup> edição 1997 e revisto por Fernandez I. et tal., (Chem. Review 2002, A-BC). Como exemplo, os tioéteres podem ser assimetricamente oxidados através de bactéria [por exemplo, Corynebacterium equi (Ohta H. e tal., Agrig. Biol. Chem. 1985; 49: 2229), Rhodococcus equi (Ohta H. et al. Chem. Lett. 1989; 625)] e fungi [Helminthosporium sp. Mortierella isabellina sp. (Holland HL. Et al. Bioorg. Chem. 1983; 12:1)]. Uma grande variedade de aril alquil tioéteres foram oxidados para sulfoxidos de rendimento com uma pureza óptica boa a excelente [(Ohta H. et al. Agrig. Biol. Chem. 1985; 49:671; Abushanab E. et al., Tetrahedron Lett. 1978; 19:3415; Holland HL. et al. Can.J. Chem. 1985; 1118)]. Os mono-oxigenases e peroxidases são classes importantes de enzimas para catalizar a oxidação de uma variedade de sulfuretos em sulfoxidos (Colonna S. e tal. Tetrahedron:

Asymmetry 1993; 4:1981). O stereochemical outcome das reacções enzimáticas foi mostrado ser altamente dependente da estrutura do sulfureto.

Como uma outra alternativa da aproximação enzimática, os arilsulfinilacetatos de metil opticamente puros com um alto excesso enantiomérico (>98%) obtido pela resolução lipase catalisada do racémico correspondente, foram também descritos (Burgess K. e tal. Tetrahedron Letter 1989; 30:3633).

Como um método de oxidação enantioselectivo, um processo de oxidação de sulfureto assimétrico foi desenvolvido por Kagan e co-workers (Pitchen, P; Deshmukh, M., Dunach, E; Kagan, H.B; J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193). Neste processo para a oxidação assimétrica de sulfuretos para sulfóxidos, a oxidação é executada ao usar hidroperóxido tert-butil (TBHP) como agente oxidante na presença de um equivalente de um chiral complexo obtido a partir de  $Ti(OiPr)_4$ /(+) ou (-) dietil tartarato/água na molar ratio 1:2:1.

O procedimento normal para a oxidação de sulfureto de acordo com Kagan compreende em primeiro lugar a pré formação do complexo chiral à temperatura ambiente em cloreto de metileno antes de adicionar o sulfureto. Depois, a reacção de oxidação é efectuada a  $-20^{\circ}C$  na presença de hidroperóxido tert-butil.

A oxidação directa de uma variedade de sulfuretos, notavelmente para arilalquil sulfuretos em sulfóxidos opticamente activos, com um excesso enantiomérico, no intervalo de 80-90%, pode ser atingido através deste método.

Mais especificamente, Kagan e os ajudantes reportaram que os produtos de sulfóxido podem ser obtidos com uma alta enantioselectividade quando os sulfuretos têm dois substituintes de diferentes tamanhos foram sujeitos a uma oxidação assimétrica. Por exemplo, quando os aril metil sulfuretos foram sujeitos à oxidação, foi possível obter os aril metil sulfóxidos num excesso enantiomérico de mais de 90%.

Notavelmente, o ciclo propilfenil sulfóxido é formado com 95% E.e. através deste método.

Contudo, a oxidação assimétrica de sulfuretos, notavelmente aqueles com uma função de ester, foi descoberto para proceder com uma enantioselectividade moderada sob essas condições.

Assim, os compostos de apoio no centro estereogénico, isto é, o átomo enxofre, uma porção de alquil com uma função ester perto do átomo enxofre, tal como metilfeniltioacetato, etilmetiltioacetato e metilmetiltiopropanoato, são reportados com E.e. de só 63-64% (H.B. Kagan, *Phosphorus and Sulphur*, 1986; 27, 127-132).

Similarmente, a oxidação do arilmetil sulfuretos com uma função metil ester na posição ortho dos rendimentos de grupo do aril baixo excesso entiomérico (60%) e rendimento (50%) como comparado para composto substituído (E.e. 91%, rendimento 50%) ou para p-tolil metil sulfureto (E.e. 91%, rendimento 90%) (Pitchen, P et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984; 106, 8188-8193).

Assim, mesmo quando os substituintes do átomo de enxofre diferem em tamanho, a presença de uma função ester perto do átomo enxofre, afecta fortemente a enantioselectividade da oxidação assimétrica.

Esses resultados também mostram que a enantioselectividade deste processo depende altamente da estrutura e notavelmente na funcionalidade do substrato. Mais especificamente, a oxidação dos sulfuretos de apoio uma função ester perto do enxofre dá uma pequena indução assimétrica.

Similarmente, nenhuma das reacções enantioselectivas até agora reportadas na literatura, lidam com substratos de apoio uma porção de acido acetamida ou acético ligado directamente ao átomo de enxofre.

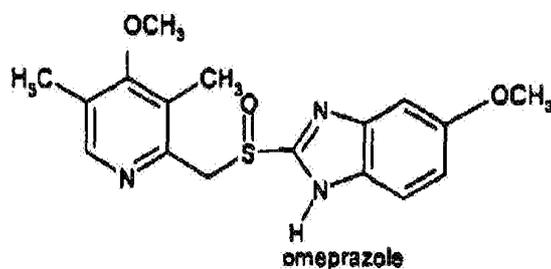
Houve tentativas para melhorar a enantioselectividade ao modificar algumas condições para a oxidação de sulfuretos.

Por exemplo, Kagan e os co-workers (Zhao, S., Samuel O.; Kagan, H.B., *Tetrahedron* 1987; 43, (21), 5135-5144) descobriu que a enantioselectividade da oxidação pode ser encadeada ao usar o hidroperoxido de cumeno em vez de hidroperoxido de tert-butil (E.e. até 96%). Contudo, essas condições não resolvem o problema de oxidação de sulfuretos de apoio funções de ester, amido ou acido carboxílico perto do átomo de enxofre.

Assim, o aplicante obtido crude (-)-modafinil com um excesso enantiomérico típico de quase 42% com o método acima indicado usando as condições descritas por Kagan H.B. (*Organic Syntheses*, John Wiley and Sons INC. ed.

1993, vol VIII, 464-467) (refere-se ao Exemplo 17, comparativo ao Exemplo 1 abaixo).

H. Cotton e colaboradores (Tetrahedron: Asymmetry 2000; 11, 3819-3825) reportaram recentemente uma síntese do (S)-enantiómero de omeprazol via a oxidação assimétrica, do sulfureto pró chiral correspondente. O omeprazol, também denominado por 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2piridinil)metil]-sulfureto]-1 H-benzimidazol está representado pela seguinte formula:



A oxidação assimétrica foi alcançada pela oxidação titano mediada com hidropéroxido de cumeno (CHP) na presença de (S,S)-(-) dietil tartarato [(S,S)-(-)-DET]. O complexo de titânio foi preparado na presença do sulfureto pró chiral e/ou durante um tempo prolongado e ao levar a cabo a oxidação na presença de N,N-diisopropyl-ethylamine. Uma enantioselectividade de >94% foi obtida através deste método, onde o método original de Kagan dá um modesto excesso enantiomérico do produto crude (30%).

De acordo com os autores, a enantioselectividade melhorada deste processo aplicado só ao omeprazol, está provavelmente ligado à presença do grupo de benzimidazol ou imidazol adjacente ao enxofre, o que afecta a estereoquímica do sulfóxido formado. Os autores também sugeriram usar este

tipo de funcionalidade como grupos directos quando se sintetisa sulfuretos pró chirais numa síntese assimétrica.

Assim, esta publicação é essencialmente focada em omeprazol, um sulfureto pró-chiral de apoio substituinte de aproximadamente do mesmo tamanho, e incluindo um grupo imidazol o qual é descrito para desempenhar um papel importante na indução assimétrica.

Há uma necessidade de um processo enantioselectivo melhorado para o fabrico de modafinil opticamente puro assim como outros sulfóxidos estruturalmente relacionados, nomeadamente ácido acético 2-(benzidril-sulfinil) e acetato alquil 2-(benzil-sulfinil) que ultrapassa os atrasos da técnica anterior e em particular, permite altos rendimentos.

A WO 02/10125 descreve um método para preparar o modafinil que compreende a oxidação de acetamida 2-[(difenilmetil)tio] com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> numa mistura de um ácido mineral com um álcool ou fase catalisadora de transferência. Contudo, este método não é enantioselectivo e o modafinil é obtido como um racémico.

Par uma revisão geral na síntese de sulfóxidos por oxidação de tioeter, pode ser feita referência à publicação Madesclaire et al., Tetrahedron, vol.42, nº 20, 1986, pp. 5459-5495.

Breve descrição da invenção

A presente invenção provê um processo novo para síntese enantioselectiva dos únicos enantiómeros de modafinil assim como outros sulfóxidos relacionados, no qual é obtido um

processamento de uma enantioselectividade surpreendentemente alta ao longo com um rendimento alto.

O novo processo é caracterizado pelo facto de que um sulfureto pró-chiral é oxidado assimetricamente num único enantiómero ou uma forma enantiomericamente enriquecida do sulfóxido correspondente.

A invenção também provê um processo para preparar um sulfóxido como um único enantiómero ou uma forma enantiomericamente enriquecida do sulfureto pró-chiral com alta pureza correspondente, vantajosamente com uma pureza maior que 99,5%-99,8%.

A expressão "sulfuridos pró chirais", como aqui usada, é entendida para designar sulfuretos os quais após a oxidação apresenta um centro estereogênico no átomo de enxofre. Os sulfuretos com centros estereogênicos noutros sitio são assim também aqui referenciados como "sulfuridos pró chirais".

Este novo processo de oxidação assimétrica, permite o acesso aos componentes de interesse com um excesso enantiomérico extremamente alto, mesmo se os sulfuridos pró chirais correspondentes são funcionalizados, isto é, têm substituintes de ester, amido, acido carboxílico ou nitrilo.

O processo é simples com uma reacção de um passo tornando o processo adequado à produção em grande escala de componentes enantioméricos num rendimento alto e excesso enantiomérico alto.

Como vantagem, este processo implementa baixas quantidades de um componente de titânio como um catalisador o qual é não é ambientalmente tóxico e de custo relativamente baixo.

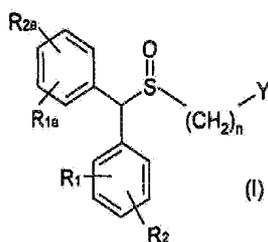
Vantajosamente, o modafinil pode ser obtido como um único enantiomérico ou numa forma enantiomericamente enriquecida, mais directamente, sem ter de ir através de um método de resolução chiral de ácido modafinil.

A invenção também provê vários processos para preparar o modafinil como um único enantiomérico ou numa forma enantiomericamente enriquecida. Vantajosamente, esses processos são limitados a três passos ou até menos quando usando benzidrol ou benzidriol como material de partida e é obtido um único enantiomérico de modafinil com altos rendimentos.

Descrição detalhada da invenção

Foi descoberto que a oxidação assimétrica de precursores de modafinil, em particular ácido difenilmetiltioacético, o amido e os esteres do mesmo podem ser alcançados com uma enantioselectividade surpreendentemente alta até aos 99,5% ao afectarem o complexo chiral de titânio reacção mediada na presença de uma base.

A invenção refere-se a um método para preparar um componente sulfóxido de fórmula (I) ambos como um único enantiomérico ou numa forma enantiomericamente enriquecida:

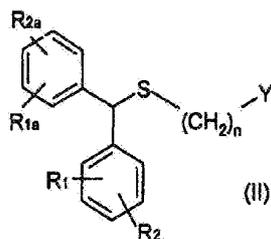


Em que:

- Y é -CN, -C(=O)X em que X é seleccionado de , -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OH, -OR<sub>5</sub>, -NHNH<sub>2</sub>;
- R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>2a</sub> são o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alquinil, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arila, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) hetero arila, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=O)R<sub>8</sub>, -OC(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -C(=O)R<sub>8</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;
- R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são o mesmo ou diferentes e são cada um deles seleccionado de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, hidroxil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, -NHOH ou OH, ou R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> pode também ser levados em conjunto com o átomo N através do qual R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> estão ligados para formar um grupo de 5 a 7 membros de N-hetero cíclico;
- R<sub>5</sub> representa alquil, cicloalquil, aralquil, alcaril ou arila;
- R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são o mesmo ou diferentes e seleccionados de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, hidroxil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, ou R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> também podem ser postos em conjunto com o átomo N através do qual R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são ligados para formar um grupo N-hetero cíclico com 5 a 7 membros;
- R<sub>6</sub> representa H, alquil, ciclo alquil, aralquil, alcaril ou aryl;
- n é 1, 2 ou 3; e
- m é de 1, 2, 3 ou 4

Compreendendo os passos de:

- a) Contactar um pró-chiral sulfureto de formula (II)



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $Y$  e  $n$  são como acima definidos, com um complexo chiral ligante metálico seleccionado de complexo chiral ligante de titânio, zircónio, manganésio ou vanádio uma base orgânica e um agente oxidante num solvente orgânico; e opcionalmente

b) Isolando o sulfóxido obtido de formula (I).

O método permite preparar sulfóxidos de fórmula (I) com um excesso enantiomérico geralmente mais que 80%, preferivelmente mais que 90%, mais preferivelmente mais de 95%, e o mais preferível de 99% ou mais.

O método permite também preparar sulfóxidos de fórmula (I) com um grau de maior pureza que 90%, preferivelmente mais de 98%, mais preferivelmente superior a 99%.

Para um par de enantiómeros, excesso enantiomérico de enantiomérico E1 em relação ao enantiomérico E2, pode ser calculado usando a seguinte equação:

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

A quantidade relativa de E1 e E2 pode ser determinada por chiral HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

A pureza refere-se à quantidade de enantiómeros E1 e E2, relativamente à quantidade de outros materiais, os quais podem nomeadamente, incluir produtos tais como sulfona, e o

sulfureto não reagido. A pureza pode ser determinada também pelo HPLC.

Como aqui usado, o termo "cerca" refere-se ao intervalo de valores  $\pm 10\%$  do valor específico. Por exemplo, "cerca" "20" inclui  $\pm 10\%$  de 20, ou de 18 a 22.

Como aqui usado, o termo "complexo ligante de metal chiral" refere-se a um complexo composto de um composto de metal, um chiral ligante e opcionalmente água.

O termo "chiral ligante" é um grupo que inclui pelo menos um centro chiral e tem uma configuração absoluta. Um chiral ligante tem uma rotação (+) ou (-) de plano leve polarizado.

Na definição acima, "alquil" significa um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado tendo 1 a 12 átomos de carbonos na cadeia. Os grupos preferidos de alquil têm 1 a 6 átomos na cadeia.

"Alquil baixo" significa cerca de 1 a 4 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada.

"Ramificada" significa que um ou mais grupos alquil, tais como metil, etil ou propil, são ligados a uma corrente linear de alquyl. O alquil pode ser substituído com um ou mais "grupos cyclo alquill". Os grupos de exemplo de alquil incluem metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, ciclo pentilmetil.

"Cicloalquil" significa um sistema de anel não aromático mono ou multi cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de cerca de 5 a 10 átomos de carbono.

Exemplos de mono cíclico ciclo alquil grupos incluem ciclo pentil, ciclo hexil, ciclo heptil e similares.

"Aralquil" significa um grupo arila-alquil em que o arila e alquil são como aqui descritos. Os aralkyls contêm uma porção baixa de alquil. Grupos aralquil de exemplo incluem benzil, 2-phenethyl e naftalenometil.

"Aryl" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico de 6 a 10 átomos de carbono. O aril é opcionalmente substituído por um ou mais "sistemas de anel substituintes" que podem ser o mesmo ou diferentes, e são como aqui definidos. Os grupos arila de exemplo incluem fenilo ou naftilo.

"Alkaryl" significa um grupo alquila-arila onde o aril e o alquil estão definidos como descrito aqui. Grupos Alcaril de exemplo incluem o tolil.

"Halo" significa um átomo de halogéneo e inclui, flúor, cloro, bromo ou iodo. Os preferidos são flúor, cloro ou Bromo e preferivelmente são flúor e cloro.

"Alquelino" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser direitas ou ramificadas tendo 2 a 8 átomos de carbono na cadeia. Grupos preferidos de alquelinos têm 2 a 4 átomos de carbono na cadeia. Meios ramificados que um ou mais grupos alquil tais como metilo, etilo ou propilo estão ligados a uma cadeia alquelina linear. O grupo alquelino pode ser substituído por um ou mais grupos halo ou ciclo alquil. Grupos alquelinos de exemplo incluem etenil, propenil, n-butenil, i-butenil, 3-metilbut-2-enil, n-pentenil, heptenil, octenil, ciclohexil -butenil e decenil.

"Alquinil" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação carbono - carbono tripla e que pode ser alinhada ou ramificada tendo 2 a 8 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquinil preferidos têm 2 a 4 átomos de carbono na cadeia. "Ramificada" significa que um ou mais grupos baixos tais como metil, etil ou propil estão ligados a uma cadeia alquinil linear. O grupo alquinil pode ser substituído por um ou mais halos. Grupos alquinil de exemplo incluem etinil, propinil, n-butinil, 2-butinil, 3-metilbutinil, n-pentinil, heptinil, octinil e decinil.

"Alcoxi" significa um grupo alquil-O- onde o grupo alquil é como aqui descrito. Grupos alcoxi preferidos têm 1 a 6 átomos de carbono na cadeia e mais preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono na cadeia. Grupos alcoxi de exemplo incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi e heptoxi.

"Heteroarila" significa um sistema de anel aromático mono cíclico ou multi cíclico de 5 a 10 átomos de carbono em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é/são hetero elemento(s) para além de carbono, por exemplo nitrogénio, oxigénio ou enxofre. Tamanhos preferidos dos sistemas anéis incluem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anéis. O "heteroarila" pode também ser substituído por um ou mais "sistema de anel substituinte" que pode ser o mesmo ou diferente, e são como definido aqui. Um átomo de nitrogénio de um heteroarila pode ser um átomo básico de azoto e pode ser também opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Grupos de heteroarila e heteroarila substituído de exemplo incluem pirazinil, quinoxalinil, ftalazinil, imidazol[1,2-a]piridina, imidazol[2,1-b]tiazolil, benzofurazanil, azaindolil, benzimidazolil, benzotienil, tienopiridil, pirrolopidil, imidazopiridil,

benzoazaindole, 1,2,4-triazinil, benzotiazolil, franil, imidazolil, indolil, indolizininil, isoxazolil, isoquinolinil, oxadiazolil, pirazinil, piridazinil, piridil, pirimidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, 1,3,4-tiadiazolil, tiazolil, tienil e triazolil. Grupos heteroarila preferidos incluem pirazinil, tienil, piridil, pirimidinil, isoxazolil e isotiazolil.

"Hidroalquil" significa um grupo HO-alquil- onde o alquil é como aqui definido. Hidroalquil preferido contém um alquil baixo. Exemplos de grupos hidroalquil incluem hidroximetil e 2-hidroxi-etil.

"Grupo N-hetero cíclico" significa um sistema mono cíclico saturado não aromático de 5 a 7 membros anéis compreendendo um átomo de azoto e que pode conter um segundo hetero elemento tal como azoto, oxigênio ou enxofre. O hetero cíclico pode ser opcionalmente substituído por um ou mais "sistemas de anéis substituintes" que podem ser os mesmos ou diferentes e são como aqui definidos. Quando um segundo hetero elemento selecionado de um átomo de azoto ou enxofre está presente, este hetero elemento do grupo N-hetero cíclico inclui piperidil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil e do tipo. O grupo N-hetero cíclico é opcionalmente substituído com um ou mais "sistema de anel substituinte". Grupos N-hetero cíclicos substituintes preferidos incluem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arila, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de azoto, tais como o substituinte paraclorofenil.

"Substituintes de sistema de anel" significa substituintes ligados a sistemas de anéis aromáticos ou não aromáticos inclusive de H, halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquinil, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arila, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)hetero arila, -CN, -CF<sub>3</sub>,

$-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alcoxi,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NRR}'$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRR}'$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $-\text{NRR}'$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$  e  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ , onde R e R' são H, alquil, ciclo alquil, aralquil, ou arila ou para onde o substituinte é  $-\text{NRR}'$ , depois R e R' pode também estar juntos com um átomo - N através do qual R e R' estão ligados para formar um grupo N- hetero cíclico membrado 5 a 7.

No caso de  $\text{X} = \text{OH}$ , o sulfoxido de fórmula (I) pode ser obtido como um sal, notavelmente como um sal alcalino, tal como sódio, potássio, sal de lítio ou sal de amónio ou sais aceites farmacologicamente.

"Sais aceites farmacologicamente" significa a relatividade não tóxica, sais de adição de ácido orgânicos ou não orgânicos e sais de adição de base, de compostos da presente invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos. Em particular, sais de adição de ácido podem ser preparados por separadamente reagir o composto purificado na sua forma base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolamento do sal aí formado.

Exemplos de sais de adição ácido incluem o hidrobromido, hidróclorido, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estereato, laurato, borato, benzoato, lactato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamato, malonato, salicilato, propionato, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoltartarato, metano-sulfonas, etanosulfonato, benzeno-sulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos e sais quinatestauril-sulfonatos, e do tipo (ver por exemplo,

S. M. Berge, e outros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 68: p. 1-19 (1977) que é incorporado aqui por referencia. Sais de adição de bases podem também ser preparadas por separadamente reagir o composto purificado na sua forma ácida com uma base adequada orgânica ou inorgânica e isolando o sal aí formado. Sais de adição de base incluem sais metálicos e amina aceites farmacologicamente. Sais metálicos adequados incluem o sódio, potássio, cálcio, bário, lítio, zinco, magnésio e sais de alumínio. Os sais de sódio e potássio são os preferidos. Sais de adição de base adequados são preparados de bases metálicas que incluem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco. Sais amina de adição de base adequados são preparados de aminas que têm níveis de base suficientes para formar um sal estável, e preferivelmente incluem as aminas que são frequentemente usadas em química medicinal devido à sua baixa toxicidade e aceitação para uso médico. Sais de adição de base de exemplo incluem amoníaco, etilenodiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N-dibenziletilediamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido tetrametilamoníaco, trietilamina, dibenzilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, tetrametilamoníaco, tetraetilamoníaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, atilamina, ácidos amino básicos, por exemplo, lisina e arginina e dicitclohexilamina, e do tipo.

Como usado aqui, "entre [...] [...]" refere-se a um intervalo fechado.

De acordo com um aspecto preferido,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  são independentemente seleccionados do grupo constituído por H e halo, halo sendo preferivelmente F.

Preferivelmente, um dos  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  é H e o outro é F. O átomo de flúor pode ser localizado na posição orto, meta, para, sendo a para preferida.

Preferivelmente  $n$  é 1.

Mais preferivelmente os sulfóxidos preparados pelo novo processo são sulfóxidos de fórmula (II) em que Y é CN ou Y é  $-C(=O)X$ .

Preferivelmente, X é  $-NHR_3R_4$ ,  $-OH$ ,  $-OR_5$ , mais preferivelmente  $-NR_3R_4$  e mais preferivelmente  $-NH_2$  ou  $-NHOH$ .

Preferivelmente  $R_5$  é alquil ou aralquil. Grupo  $R_5$  preferido inclui notavelmente metil, etil, i-propil, benzil e tolil.

Mais preferivelmente o sulfóxido preparado pelo novo método é modafinil que corresponde ao sulfóxido de fórmula (I), onde  $n$  é 1,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$ , e  $R_{2a}$  são H e Y é  $-C(=O)X$  com  $X=NH_2$ .

Como usado aqui "ácido modafinil" também chamado "ácido difenilmetilsulfinilacético", refere-se ao composto de fórmula (I), onde  $n$  é 1,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$  e  $R_{2a}$  são H e X é OH.

Como usado aqui, um "éster de ácido modafinil" refere-se ao composto de fórmula (I) onde  $n$  é 1,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$  e  $R_{2a}$  são H e X é  $-OR_5$ .

Passo a)

A reacção de oxidação é levada a cabo num solvente orgânico. Surpreendentemente o solvente não é essencial para a enantioselectividade da oxidação, de acordo com a invenção. O solvente pode ser escolhido em relação a condições adequadas de um ponto de vista industrial, como aspectos ambientais. Solventes orgânicos adequados são notavelmente tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona e cloreto de metileno e podem ser facilmente detectados por um qualificado na arte. De um ponto de vista ambiental, solventes não clorados são preferidos. Neste aspecto, acetato de etilo e tolueno são particularmente preferidos.

Preparação do complexo metálico ligante chiral

O complexo metálico ligante chiral é preparado através de um ligante chiral e um composto metálico.

O composto metálico é preferivelmente um composto de titânio, zircónio, vanádio ou manganésio e preferivelmente um composto de titânio.

Assim complexos metálicos ligantes chirais são notavelmente complexos ligantes chirais de titânio, zircónio, vanádio ou manganésio e preferivelmente um complexo ligante chiral de titânio.

O composto de titânio é geralmente um composto de titânio (IV), preferivelmente um titânio (IV) alcóxido, tal como, em particular, titânio (IV) isopropoxido ou propoxido.

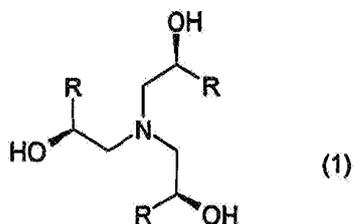
O chiral ligante é um composto chiral capaz de reagir com o composto de titânio. Tais compostos são preferivelmente

escolhidos de compostos hidroxil substituídos, preferivelmente tendo mais do que um grupo hidroxil. Com isto, o chiral ligante é um álcool chiral, tal como C<sub>2</sub> - diol chiral simétrico ou C<sub>3</sub> - triol chiral simétrico. O álcool chiral pode ser álcool alquil ramificado ou não ou um álcool aromático.

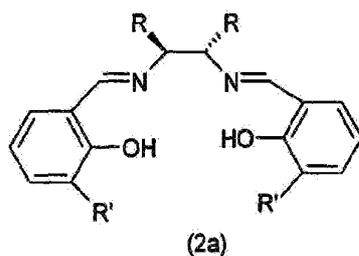
Ligantes chirais preferidos são binaftol, ácido mandélico, hidrobenzoina, ester de ácido tartárico, tais como (+)-dialquil-L-tartarato ou (-)-D-tartarato, preferivelmente (+)-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil-L-tartarato ou (-)-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil-D-tartarato, notavelmente (+)-dimetil-L-tartarato ou (-)-dimetil-D-tartarato, (+)-dietil-L-tartarato ou (-)-dietil-D-tartarato, (+)-diisopropil-L-tartarato ou (-)-diisopropil-D-tartarato, (+)-dibutil-L-tartarato ou (-)-dibutil-D-tartarato e (+)-ditertbutil-L-tartarato ou (-)-ditertbutil-D-tartarato.

Especialmente os preferidos são (+)-dietil-L-tartarato e (-)-dietil-D-tartarato.

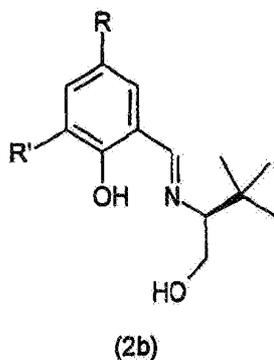
Chirais ligantes preferidos ainda incluem C<sub>3</sub> - trialcanoaminas simétricas, notavelmente de fórmula (1):



Onde R é um alquil ou arila baixo, como por exemplo metil, t-butil e fenil. Chirais ligantes também incluem base Schiff de fórmula geral (2a) ou (2b):



Onde R é o mesmo e representa um alquil ou arila baixo, tais como metil ou fenil, ou estão ligados para formar um grupo cicloalquil tal como ciclohexil; R' é um alquil ou alcoxi baixo;



Onde R é uma alquil baixo ou NO<sub>2</sub>;

R' é um alquil ou alcoxi baixo.

Estas bases Schiff podem formar um complexo chiral ligante com o metal, conhecido como complexo chiral metálico.

Exemplos preferidos de complexos chirais ligantes metálicos são complexos C<sub>2</sub> - diois simétricos ou C<sub>3</sub> - titânio (IV) simétrico trialcanolamia, complexos C<sub>3</sub> - zircónio simétrico (IV) trialcanolamia, complexos de manganésio chiral (III), complexos de vanádio (IV) chiral, notavelmente aqueles

discutidos em Fernandez, e outros, American Chemical Society, 2002 A-BC.

Complexos metálicos chirais ligantes especialmente preferidos são complexos diol titânio chiral e mais preferivelmente complexos dietil tartarato titânio (IV).

A estequiometria do complexo chiral ligante metálico pode variar e não é crítica para a invenção.

Em particular o ratio do ligante chiral em relação ao composto metálico pode variar de 1 a 4 equivalentes e é preferivelmente 2 equivalentes.

De acordo com um aspecto preferido da invenção a preparação do complexo chiral ligante metálico compreende água. Foi descoberto que a presença de água no complexo ligante chiral metálico aumenta a enantioselectividade da reacção.

A quantidade de água envolvida no complexo chiral ligante metálico pode variar de 0.1 a 1 equivalente em relação ao composto de titânio. Numa incorporação especialmente preferida a quantidade de água está no intervalo de 0.4 a 0.8 equivalente em relação ao composto metálico.

A quantidade de complexo chiral ligante metálico usada no processo não é crítica. Foi descoberto vantajosamente o uso de menos de 0.5 equivalente em relação ao sulfuriado pró chiral, especialmente 0.05-0.30 quivalente, e mais preferivelmente 0.1-0.3 equivalente. Surpreendentemente, mesmo pequenas quantidades de complexo, por exemplo 0.05 equivalente, podem ser usadas no processo de acordo com a invenção com excelentes resultados.

O complexo chiral ligante metálico pode ser preparado na presença do sulfureto pró chiral ou antes da adição do sulfureto no vaso da reacção.

De acordo com uma incorporação preferida a preparação do complexo chiral ligante metálico é levada a cabo na presença do sulfureto pró chiral, por exemplo o sulfureto pró chiral é carregado na vaso da reacção antes dos componentes para a preparação do complexo chiral serem introduzidos.

O tempo da reacção do complexo chiral ligante metálico depende da temperatura.

Foi descoberto que os movimentos da reacção do complexo chiral ligante metálico aparentam depender da dupla temperatura e tempo da reacção. Assim, quanto maior a temperatura, menor o tempo de reacção. Inversamente, quanto menor a temperatura maior o tempo da reacção.

Como exemplo, a uma elevada temperatura, foi usada aqui uma temperatura entre 20-70°C, preferivelmente de cerca de 40-60°C, mais preferivelmente de cerca de 50-55°C, menos de duas horas são geralmente suficientes para formar o complexo chiral ligante metálico. Como exemplo, a 55°C, o complexo chiral ligante metálico pode ser formado em cerca de 55 minutos.

A uma temperatura inferior, tal como 25°C, o complexo chiral ligante metálico pode ser formado em cerca de 34 horas.

Introdução de uma base

A oxidação assimétrica de acordo com a invenção é levada a cabo na presença de uma base.

A enantioselectividade da reacção é surpreendentemente desencadeada quando uma base está presente durante a oxidação.

Enantioselectividades de mais de 99% podem ser observadas. A ordem de introdução das bases não é crítica, garantindo que ela é introduzida antes do agente oxidante. A base pode ser introduzida antes ou depois do sulfureto pró chiral e, preferivelmente depois do complexo chiral ligante metálico ser formado.

Preferivelmente a base é introduzida depois do complexo chiral ligante metálico ser formado e depois do sulfureto pró chiral ser adicionado.

Noutra incorporação preferida a base é contactada como o complexo chiral ligante metálico e o sulfureto pró chiral durante uns minutos, preferivelmente pelo menos 3 minutos antes da introdução do oxidante de modo a aumentar a enantioselectividade.

De acordo com outra incorporação preferida a base é introduzida a uma temperatura na qual o agente oxidante + e levado a cabo, aqui e depois chamada "temperatura de oxidação".

A base deve ser solúvel na mistura da reacção. Preferivelmente, é uma base orgânica, tal como por exemplo uma amina. Especialmente bases adequadas são aminas, preferivelmente aminas terciárias, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletamina, dimetil-etanolamina,

trietanolamina e preferivelmente, N,N-diisopropiletilamina e trietilamina.

A quantidade de base adicionada à mistura da reacção não deve exceder um certo valor, porque esta pode afectar a enantioselectividade da reacção. Em particular uma quantidade menor que 0.5 equivalente em relação ao sulfureto pró chiral, especialmente 0.05 a 0.5 equivalente e mais preferivelmente de 0.1 a 0.3 equivalente, tem provado ser vantajoso.

### Oxidação

Surpreendentemente o processo não requer baixas temperaturas tais como  $-20^{\circ}\text{C}$ , como descrito por Kagan e colaboradores essencial para obter uma boa enantioselectividade. Esta característica é particularmente interessante uma vez que tais baixas temperaturas resultam em longos tempos de reacção.

A temperatura será contudo escolhida para evitar decomposição dos reagentes e tempos excessivos de reacção.

Numa incorporação preferida o agente oxidante é contactado com o sulfureto, o complexo chiral ligante metálico e a base a uma temperatura entre  $0-60^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente  $15-40^{\circ}\text{C}$  e mais preferivelmente a temperatura ambiente, que é entre cerca de  $20-25^{\circ}\text{C}$ .

Um agente oxidante adequado para a oxidação assimétrica pode ser um hidroperóxido, preferivelmente peróxido de hidrogénio, tert-butilhidroperóxido hidroperóxido de cumeno, e mais preferivelmente o ultimo.

O agente oxidante é deixado em contacto com os outros reagentes durante um período suficiente para alcançar uma taxa de conversão satisfatória, mas não em demasia de modo a não afectar a pureza e a enantioselectividade do produto obtido.

Numa incorporação preferida o agente oxidante é deixado em contacto com os outros reagentes durante cerca de 30 minutos a 3 horas.

A quantidade de agente oxidante não é crítica em relação à enantioselectividade da reacção. Contudo uma quantidade excessiva de agente oxidante pode afectar a pureza do produto obtido favorecendo a formação de sulfona.

Uma quantidade de agente oxidante de menos que 2 equivalentes relativamente à quantidade de amida sulfurido é geralmente preferida e uma quantidade especialmente preferida é 0.8 a 1.2 equivalentes e mais preferivelmente 1.0 equivalente.

Passo b)

O sulfóxido formado durante a reacção de oxidação pode ser isolado de acordo com procedimentos convencionais.

Assim, como descrito na literatura, a mistura de reacção pode ser tratada com água com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, que resulta na formação de um gel contendo sais metálicos. Este gel pode ser filtrado e lavado com solvente orgânico. O filtrado pode ser extraído com solvente orgânico. Pode também ser cristalizado num solvente orgânico ou aquoso para obter o enantiomérico desejado.

De acordo com um aspecto vantajoso da invenção, o sulfóxido obtido forma um precipitado que pode ser directamente isolado por filtração e opcionalmente lavado com água ou com um solvente orgânico tal como acetato de etilo, tolueno, etanol, cloreto de metileno. Vantajosamente, o precipitado tem uma forma cristalina e é altamente puro. Assim, vantajosamente, o método evita tratamentos subsequentes difíceis de lidar mencionados em cima.

#### Passo C)

De acordo com uma incorporação preferida o método compreende um passo c) de cristalização do produto final isolado no passo b).

Tal passo de cristalização pode ser útil para aumentar a pureza do produto isolado e/ou para produzir uma forma polimórfica desejada e/ou aumentar o excesso enantiomérico do enantiomérico alvo e/ou para obter lotes com um tamanho específico de partícula.

Neste aspecto pode-se fazer referência à WO 2004/060858 em que formas polimórficas de enantiomérico de modafinil foram discutidas. Como exemplo, (-) modafinil obtido sob forma II pode ser convertido em forma I por uma cristalização passo c), formas I e II sendo como definidas na WO 2004/060858.

A cristalização pode ser levada a cabo em solventes inorgânicos em adição com água. Solventes orgânicos adequados são notavelmente alcoóis, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorados, solventes polares e apróticos e misturas ou misturas com água.

Exemplos de alcoóis incluem metanol, etanol, propanol, álcool isopropil, tert-butanol, 2 metil-1-butanol, álcool benzílico.

Dentro dos solventes clorados o diclorometano pode ser mencionado.

Dentro das cetonas, acetona, metiletilcetona, 2 pentanona, ciclohexanona podem ser mencionadas.

Dentro dos éteres, tetrahydrofurano, dioxano, podem ser mencionados.

Outros solventes adequados podem ser determinados pelos qualificados na arte.

Surpreendentemente descobriu-se que a presença de água no solvente de cristalização permite alcançar um excesso enantiomérico desencadeado e pureza. Em adição, um passo de cristalização usando uma mistura de solvente orgânico/água produz uma forma I de poli mórfica e vantajosamente permite a redução do volume de solventes orgânicos utilizados no processo.

Assim solventes de cristalização preferidos são solventes alcoóis e misturas de solventes orgânicos com água, mais preferivelmente são misturas de solventes orgânicos com mais de 25% de água.

O produto obtido no passo b) se necessário pode ser enriquecido enantiomericamente. Tais métodos são conhecidos na arte e incluem notavelmente cristalização preferencial.

Assim numa incorporação particular da invenção o método compreende um passo de cristalização preferencial para aumentar o excesso enantiomérico.

Tal método de resolução óptica por cristalização preferencial de (+/-) ácido modafinil foi discutido na Patente Francesa WO2004/006905.

O enantiomérico obtido pode ser processado para produzir lotes com tamanho específico de partícula. Métodos convencionais como trituração, crivação, micronização, fragmentação, separação por peso ou por densidade são conhecidos pelos qualificados na arte. Um método apropriado para a preparação de lotes de modafinil tendo um intervalo definido de diâmetro de partícula é notavelmente discutido na WO 2004/006905.

Os enantioméricos dos compostos sulfóxidos de fórmula (I), onde Y é  $-C(=O)X$  e X é  $-OH$  ou X é  $-OR_5$ , podem se convertidos nas suas amidas correspondentes, que são sulfóxidos de fórmula (I) onde  $X = NH_2$ .

Os enantioméricos de ácido modafinil ou o éster obtido pelo método de cima podem ser convertido nas amidas correspondentes, que são enantioméricos de modafinil.

Assim de acordo com uma incorporação particular, ésteres de enantioméricos de ácido modafinil podem ser convertidos nos enantioméricos de modafinil correspondentes através de uma reacção de amidação, notavelmente com amoníaco.

Assim, ácido modafinil pode ser convertido em modafinil por:

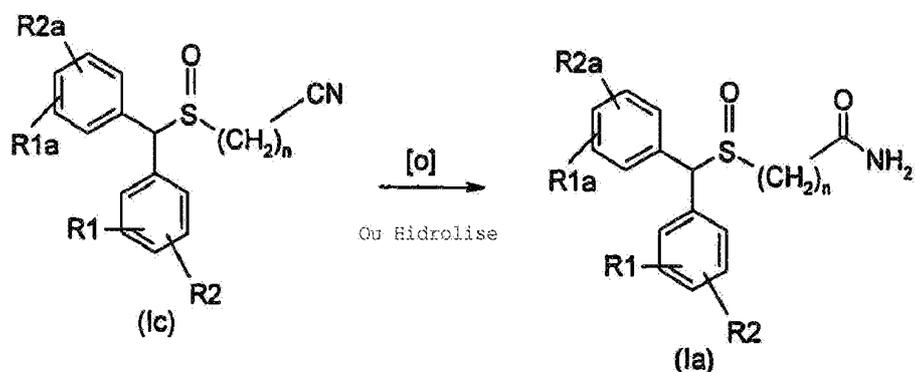
- Esterificação da função do ácido carboxílico através de qualquer método tal como, por exemplo, por reacção com um baixo álcool alquil, na presença de dimetilsulfato. O Ester correspondente obtido pode ser depois transformado por

- Amidação do Ester resultante por qualquer método adequado, notavelmente na presença de amoníaco.

Tais métodos foram discutidos notavelmente na Patente Americana nº 4927855.

De acordo com outra incorporação particular, os enantioméricos dos compostos do sulfoxido de fórmula (I) onde Y é CN pode ser convertido na sua amida correspondente, que é um composto sulfóxido de fórmula (II) onde Y é C(=O)X, X sendo NH<sub>2</sub>.

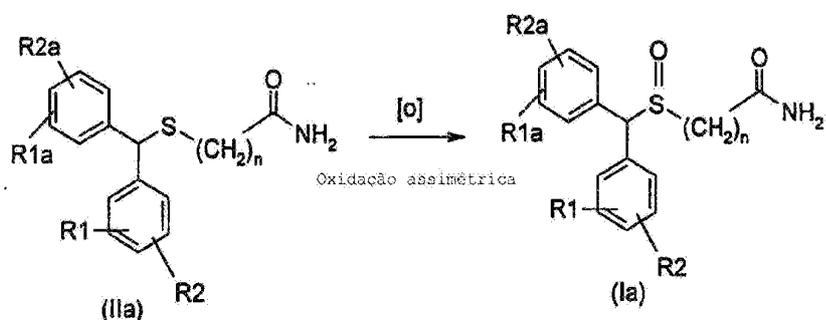
Esta conversão pode ser realizada por qualquer método adequado conhecido na arte. Exemplos de tais métodos são notavelmente oxidação ou hidrólise do grupo nitrilo, por exemplo, por transferência de fase catalítica com peróxidos ou por hidrólise ácida ou base com uma base ou ácido inorgânico apropriado em condições experimentais macias.



Com isto o enantiómero desejado de modafinil pode ser preparado de enantiómeros de difenilmetilsulfinilacetoneitrilo, por exemplo por oxidação com peróxido de hidrogénio na presença de Tetrabutilamonio Hidrogênio Sulfato em condições alcalinas ou também por hidrólise directa de ácido ou base.

De acordo com outra incorporação, o método de acordo com a invenção implementa um sulfureto de fórmula (II), onde  $Y = C(=O)X$ , X sendo NHOH, que pode ser preparado de acordo com qualquer método adequado conhecido na arte e notavelmento com o método discutido na Patente Americana 4098824.

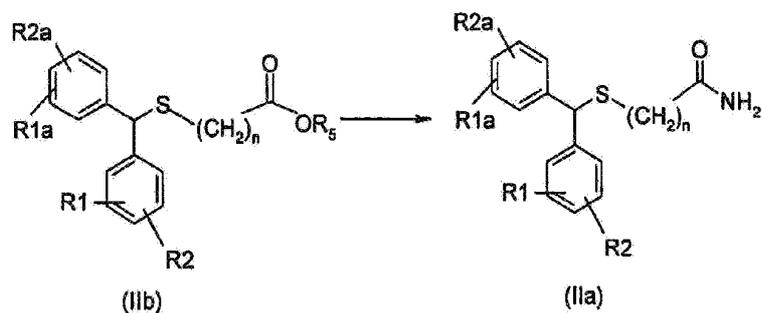
De acordo com outra incorporação, o método de acordo com a invenção implementa um sulfureto de fórmula (IIa) onde Y é  $C(=O)X$  e X é  $NH_2$ .



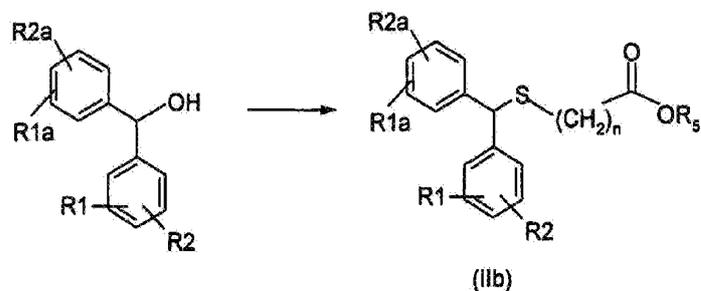
Preparação de Sulfuretos de fórmula (II)

Sulfuretos de fórmula (II) podem ser preparados através de qualquer método adequado conhecido no estado da arte.

Como exemplo, Sulfuretos de fórmula (IIa) podem ser preparados através dos sulfuretos correspondentes de fórmula (IIb) onde Y é  $C(=O)X$  e X é  $OR_5$ .



O sulfureto de fórmula (IIb) pode ser preparados através de um benzidrol apropriadamente substituído:



De acordo com uma incorporação preferida o sulfureto de fórmula (IIa) é o sulfureto onde  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_{2a}$  são H,  $n$  é 1, daí chamar-se difenilmetiltioacetamida, que pode ser preparada através de um éster sulfureto de fórmula (IIb), em que  $R_5$  é alquil, preferivelmente ( $C_1$ - $C_4$ ) alquil, notavelmente metil, daí chamar-se metildifenilmetiltioacetato (MDMTA).

Tal éster sulfureto de fórmula (IIb) e notavelmente MDMTA pode ser preparado através de benzidrol.

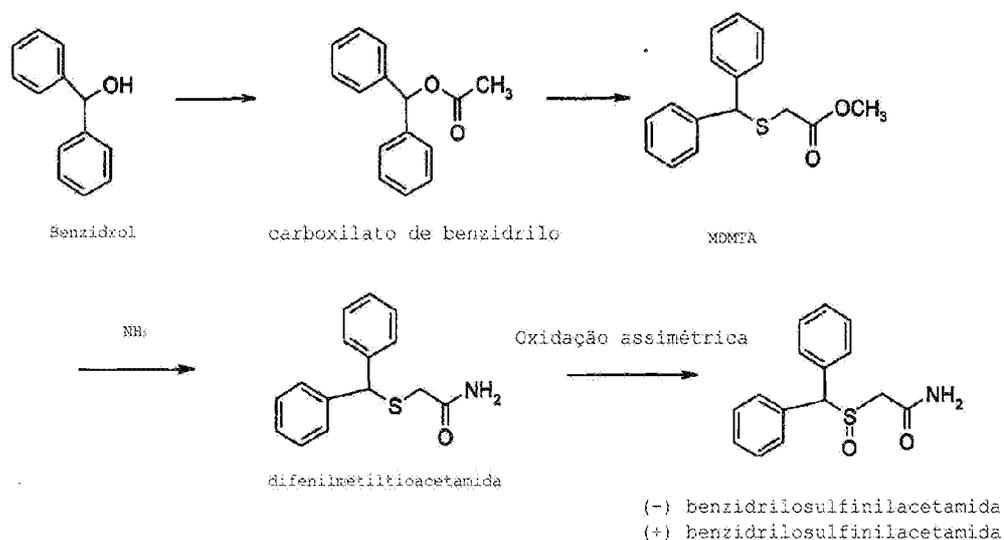
Numa incorporação preferida, MDMTA é preparado de acordo com o método compreendendo os passos de:

A1) conversão de benzidrol em carboxilato de benzidrilo, e

B1) conversão de carboxilato de benzidrilo em MDMTA.

Estes passos a1) e b1) podem ser efectuados com qualquer método apropriado, preferivelmente os passos a1) e b1) são levados a cabo de acordo com o método discutido em WO 2004/063149.

Como exemplo, enantiómeros de modafinil podem ser preparados de acordo com os seguintes passos de reacção:



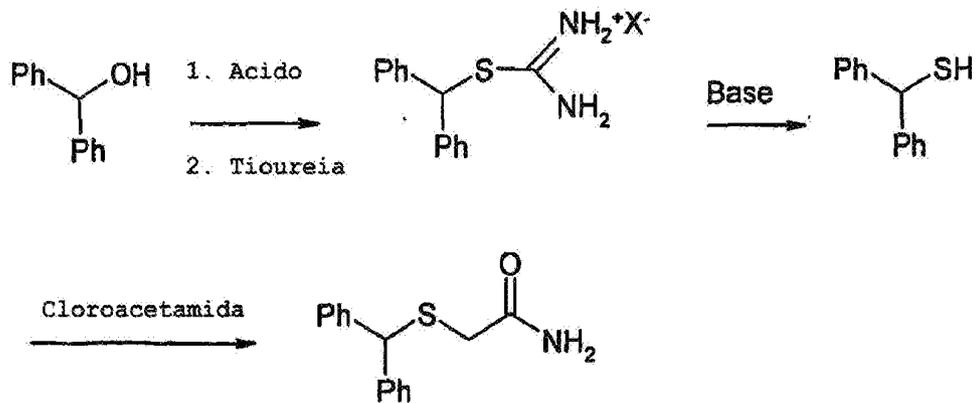
Outros meios para preparação de difenilmetiltioacetamida podem ser usados.

Por exemplo, difenilmetiltioacetamida, também chamada benzidriltiltioacetamida, pode ser preparada através de benzidrol de acordo com um processo compreendendo:

- (1) Reacção do benzidrol com um ácido adequado e tioureia para formar um sal S-benzhydrylthiouronium;
- (2) Reacção do sal S-benzhydrylthiouronium com uma base adequada para formar benzidriltiliol;

(3) Reacção do benzidriltiol com cloroacetamida para formar 2-(benzidriltio)acetamida.

Este processo é ilustrado no esquema 1.



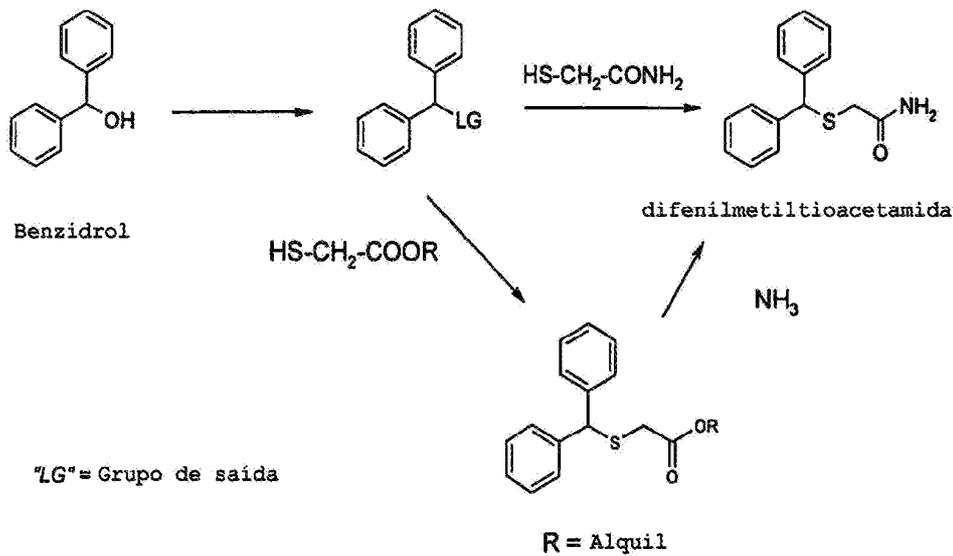
Esquema 1

Em alternativa, a difenilmetiltioacetamida pode ser preparada pelo processo que compreende os passos de:

- (1) Conversão do grupo hidroxil do benzidrol num grupo de saída;
- (2) Conversão do produto obtido

- directamente em difenilmetiltioacetamida, ou,
- em alquil difenilmetiltioacetato e depois em difenilmetiltioacetamida.

Este método é ilustrado no esquema 2:



Esquema 2

Quanto ao termo "grupo de saída" compreende-se como qualquer grupo que pode ser removido facilmente por um nucleofílico reagente.

Grupos de saída podem ser seleccionados do grupo constituído por halogéneos, - tais como cloro ou Bromo - radicais, grupos sulfonil, tais como metanosulfonil - ou p-toluenosulfonil- radicais ou radicais acetatos.

O primeiro passo deste processo pode ser realizado por muitos métodos conhecidos pela pessoa qualificada na arte.

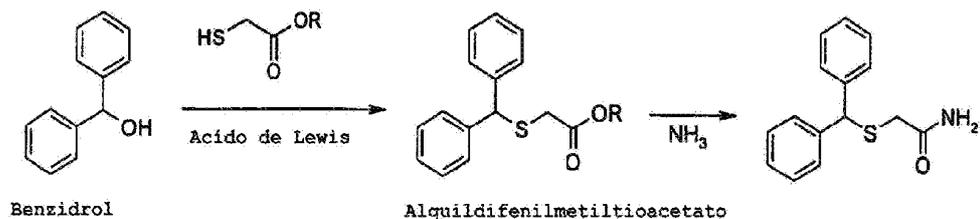
Como exemplo, o grupo hidroxil do benzidrol pode ser convertido em - cloro ou bromo - radicais por reacção do benzidrol com cloreto de tionilo ou brometo de tionilo.

Como exemplo, o grupo hidroxil do benzidrol pode ser convertido num grupo metanosulfonato ou num grupo p-tolueno sulfonato por reacção do benzidrol respectivamente com cloreto metanosulfonil ou cloreto toluenosulfonil.

Como exemplo o grupo hidroxil do benzidrol pode ser convertido num radical acetato por reacção de benzidrol com cloreto de acetilo ou anidrido acético.

Como alternativa, a difenilmetiltioacetamida pode ser preparada através de um processo compreendendo os passos de:

- Reacção do benzidrol com alquiltioglicolato na presença de ácido de Lewis e,
- Reacção de alquildifenilmetiltioacetato obtido com amoníaco, como ilustrado no esquema 3.



Esquema 3

Preferivelmente o ácido de Lewis é escolhido de  $ZnCl_2$ ,  $XnBr_2$ ,  $ZnL_2$ .

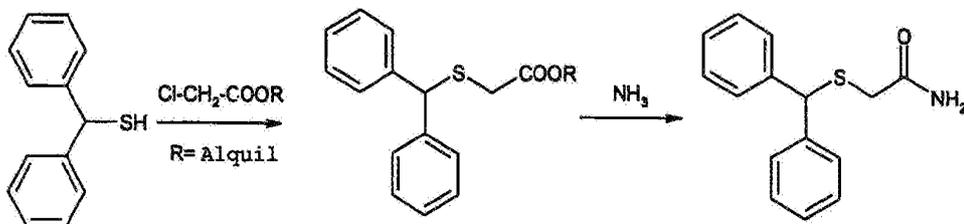
A difenilmetiltioacetamida pode também ser preparada através de benzidriltiol.

Nesse caso, a difenilmetiltioacetamida é preparada através de um processo compreendendo os passos de:

- (1) Reacção do benzidriltiol com alquicloroacetato, e,

- (2) Reacção do alquildifenilmetiltioacetato com amoníaco.

O processo é ilustrado pelo esquema 4:

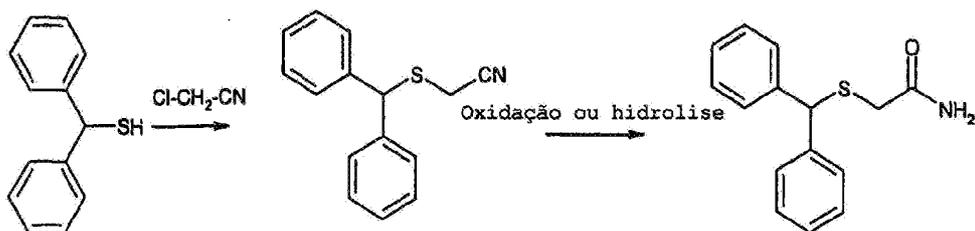


Esquema 4

Outra possibilidade é preparar difenilmetiltioacetamida através de um processo compreendendo os passos de:

- (1) Reagir benzidriol com cloroacetoneitrilo, e,
- (2) Oxidar ou hidrolisar o difenilmetiltioacetoneitrilo obtido em difenilmetiltioacetamida.

Este processo é ilustrado no esquema 5.



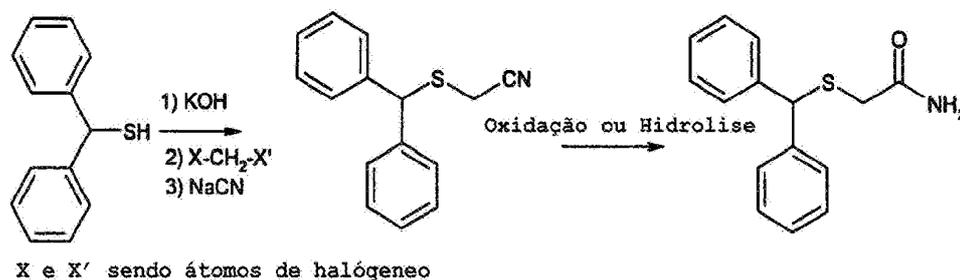
Esquema 5

De acordo com outro processo, difenilmetiltioacetamida pode ser preparada pelo processo que compreende os passos de:

- (1) Reacção de benzidriol com uma base, tal como hidróxido de potássio;

- (2) Reacção do produto obtido com um halogeneto de metileno;
- (3) Reacção do produto obtido com um sal cianeto;
- (4) Oxidação ou hidrolise do difenilmetiltioacetnitrilo obtido em difenilmetiltioacetamida.

Este meio é ilustrado no esquema 6:

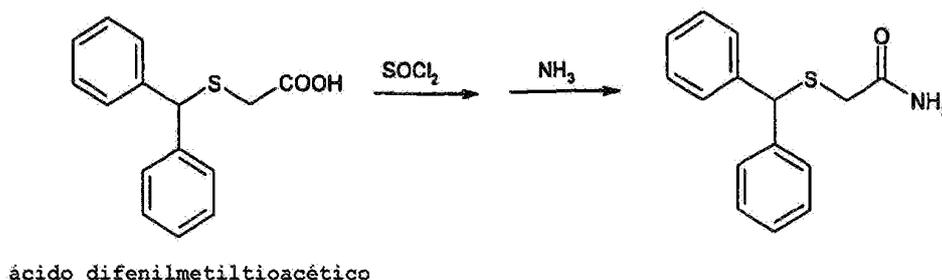


Esquema 6

Finalmente difenilmetiltioacetamida pode ser preparada através de ácido difenilmetiltioacético pelo processo que compreende:

- (1) Reacção do ácido difenilmetiltioacético com um agente halogenante tal como cloreto de tionilo ou um ácido carboxílico agente activante, e
- (2) Reacção do produto obtido com  $\text{NH}_3$ .

Este meio é ilustrado no esquema 7.



Esquema 7

Finalmente, o ácido difenilmetiltioacético pode ser preparado notavelmente de acordo com um método dos esquemas 1 a 6.

A invenção é ilustrada com maior detalhe pelos seguintes exemplos.

Exemplo

Material e métodos

Determinação do excesso enantiomérico nos exemplos e exemplos comparativos.

O valor de excesso enantiomérico em cada exemplo dado em cima dá uma indicação das quantidades relativas de cada enantiomérico obtido. O valor é definido como a diferença entre a percentagem relativa para os dois enantioméricos.

A composição enantiomérica do sulfoxido obtido foi determinada através de Cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC) sob as seguintes condições:

Coluna: AGP (150 \* 4.0 mm; 5 $\mu$ m)

Temperatura do forno: 40°C

Eluente: Acetato de sódio + 0.5% n-butanol

Comprimento de onda: DAD  $\lambda$  = 230nm

Como exemplo:

- Retenção de tempo para a

(-)-2-[(difenil)metilsulfinil]acetamida: 6.5 min.

- Retenção de tempo para a

(+)-2-[(difenil)metilsulfinil]acetamida: 8.3 min.

Ou,

Coluna: chiralpak AS (250 \* 4.6 nm)

Temperatura do forno: 40°C

Eluente: isopropanol / etanol 85/15

Fluência: 0.45 ml/min

Comprimento de onda: 222nm

Como exemplo:

- Retenção de tempo para a

(-)-2-[(difenil)metilsulfinil]acetamida: 27.2 min.

- Retenção de tempo para a

(+)-2-[(difenil)metilsulfinil]acetamida: 14.6 min.

Determinação da pureza nos exemplos e exemplos comparativos

O valor da pureza em cada exemplo é definido como o ratio da quantidade de enantiómeros obtidos após filtração em relação à quantidade total de produtos presentes. Medições estudadas de impurezas foram principalmente o composto de origem (sulfureto pró chiral) e a sulfona resultante de uma oxidação durante o processo, potenciais produtos de

degradação, intermediários da síntese do sulfureto pró chiral.

A pureza do sulfoxido obtido foi determinada através de Cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC) sob as seguintes condições:

Coluna: Zorbax RX C8 (150 \* 4.6 mm; 5µm) ou Zorbax Eclipse XDB C8 (150 \* 4.6 mm; 5µm).

Temperatura do forno: 25°C

Eluente: A = Água + 0.1 % ácido Trifluoroacético  
B = Acetato de nitrilo + 0.1% ácido Trifluoroacético

Fluência: 1ml/min

Comprimento de onda: DAD  $\lambda$  = 230nm (Coluna Zorbax RX C8)  
220nm (Coluna Zorbax Eclipse XDB C8).

Como exemplo (Coluna Zorbax RX C8)

- Retenção de tempo para a (-)-2-[(difenil)metilsulfinil]acetamida: 8.8 min.
- Retenção de tempo para a (-)-2-[(difenil)metiltio]acetamida: 11.8 min.
- Retenção de tempo para a (-)-2-[(difenil)metilsulfonil]acetamida: 10.5 min.

Exemplos 1 a 16

Síntese                      assimétrica                      de                      (-)-2-  
(difenilmetil)sulphinviacetamide

Procedimentos gerais para os exemplos de 1 a 16

Difenilmetiltioacetamida (7.70 g ; 0.03mol ; 1.0 eq) foi dissolvida no solente (77 mL ; 10 vol.) À solução foi adicionado (S,S)-(-)-dietil-tartarato (1.23 g; 0.006 mol; 0.2eq) e titânio (IV) tetraisopropóxido (0.85g; 0.88 mL; 0.003 mol; 0.1 eq) e água (27 µL menos o montante de água presente nos reagentes e solventes já introduzidos; 0.0015 mol; 0.05 eq) a 55° C. Nestas condições o complexo chiral de titânio resultante tem a estequiometria (DET/Ti(OiPr)<sub>4</sub> : 2/1/0.5) e correspondentes a 0.1 eq com respeito a difenilmetiltioacetamida. Agitação foi mantida durante 50 minutos a 55° C.

Após arrefecimento até temperatura ambiente (25° C) foram adicionados à mistura disopropylethylamine (0.39 g; 0.52mL; 0.003 mol; 0.1 eq) e hidroperóxido de cumeno (4.55 g ; 5.0 mL ; 0.03 mol ; 1.0 eq).

Após contacto durante cerca de uma hora, o precipitado formado é isolado por filtração.

Todos os exemplos seguintes foram levados a cabo de acordo com as condições do procedimento geral, modificando parâmetros como indicado nas tabelas 1-17.

Exemplo 1: Influencia do ratio do complexo chiral de titânio em relação à difenilmetiltioacetamida na enantioselectividade e pureza da oxidação assimétrica.

Nesta experiência, o ratio do complexo chiral de titânio em relação à difenilmetiltioacetamida variou de 0.05 a 0.3, a estequiometria do complexo chiral de titânio DET/Ti(O-iPr)<sub>4</sub>/água: 2/1/0.4 sendo mantido constante, todos os outros parâmetros sendo definidos como no procedimento geral descrito em cima. As experiências foram feitas em tolueno.

Tabela 1

Entrada	Complexo de Titânio/Sulfureto (equivalente)	Escala (mole)	E.e (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
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
E.e. = Excesso enantiomérico					

Nas experiências 1 a 4, a enantioselectividade foi igual ou superior a 92 %, e aumentou para mais de 95.5 com a quantidade de complexo chiral de titânio envolvida na mistura de reacção. A pureza foi superior a 99% com excepção para o ratio mais baixo de complexo chiral de titânio/ difenilmetiltioacetamida. Os rendimentos foram iguais ou superiores a 88.4 %.

Exemplo 2: Influência da quantidade de água na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

Nesta experiência a quantidade de água variou em relação ao tetraisopropóxido de titânio de 0 a 1 equivalente, todos os outros parâmetros sendo definidos como no procedimento geral descrito em cima. Notavelmente o ratio do complexo chiral de titânio foi mantido a 0.1 equivalente em relação

à difenilmetiltioacetamida. As experiências foram feitas em tolueno.

Tabela 2

Entrada	Quantidade de água (equivalente)	E.e (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	0	80	-	90.3
2	0.4	93	> 99	92
3	0.8	94	> 99	88
4	1	91	99.5	90

E.e. = Excesso enantiomérico; - = Não determinado

Estes resultados mostraram que a quantidade de água tem um efeito na enantioselectividade da reacção. Com isto as melhores enantioselectividades foram alcançadas quando a quantidade de água usada estava compreendida entre 0.4 e 0.8 equivalente.

Em oposição a enantioselectividade cai notavelmente na ausência de água. Uma pureza superior ou igual a 99% e rendimentos (83% - 92%) foram alcançados.

Exemplo 3: Influencia da natureza do solvente na enantioselectivivdade e pureza da oxidação assimétrica

Como reportado na tabela 3 as experiências foram levadas a cabo em vários solventes, as condições sendo as mesmas do procedimento geral descrito em cima.

Tabela 3

Entrada	Solvente	E.e (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	Tolueno	99.4	99.7	80
2	Acetato de Etilo	99.5	99.7	73.5

3	Cloreto de metileno	98	98.8	61
4	Acetonitrilo	99.3	98.8	70.2
5	Tetrahidrofurano	99.7	99.6	50.7
6	Acetona	99.6	99.2	45.8
E.e. = Excesso enantiomérico				

Em todas as experiências o sulfoxido amida foi obtido com uma alta enantioselectividade (E.e. igual ou superior a 99%) tal como uma alta pureza (pureza igual ou superior a 98.8%) excepto quando o Cloreto de metileno é usado como solvente.

Nestas condições experimentais a enantioselectividade foi ligeiramente inferior, mas nunca inferior a 98%.

Exemplo 4: Influência da natureza da base na enantioselectividade e da pureza da oxidação assimétrica.

As bases N,N- diisopropiletilamina e trietilamina foram comparados em relação à enantioselectividade, a pureza e rendimento obtidos ambos em tolueno e Acetato de Etilo como solventes. Os outros parâmetros foram mantidos como definidos no procedimento geral.

Tabela 4

Entrada	Base	Solventes	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	Diisopropiletilamina	Tolueno	93	> 99	92

2	Trietilamina	Tolueno	94	> 99.5	90.3
3	Diisopropiletetilamina	Acetato de étilo	99.5	> 99.5	73.5
4	Trietilamina	Acetato de étilo	99	> 99.5	79.2
E.e. = Excesso enantiomérico					

Altos rendimentos e enantioselectividades foram obtidos como reportado na tabela 4.

No Acetato de Etilo, maiores enantioselectividades (>99%) e rendimentos menores (73.5 % - 70.2 %) foram obtidos com trietilamina e diisopropiletetilamina. Pelo contrário, na presença de diisopropiletetilamina e trietilamina baixas enantioselectividades (93-94 %) mas maiores rendimentos (cerca de 90.3 % - 92 %) foram observados em tolueno.

A pureza foi similar em ambos os solventes (superior a 99 % ou 99.5 %) quando as duas bases foram adicionadas ao veículo da reacção.

Exemplo 5: Influencia da quantidade de base na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

O ratio da base foi variado de 0 a 0.2 equivalente em relação à difenilmetiltioacetamida.

Tabela 5

Entrada	Base	Quantidade de base (eq)	Solventes	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	-	-	Tolueno	66	> 99	86

2	-	-	Acetato de étilo	74	> 99	70
3	Diisopropiletilamina	0.1	Tolueno	93	> 99	92
4	Trietilamina	0.1	Acetato de étilo	99	> 99.5	79.2
5	Trietilamina	0.2	Acetato de étilo	94.3	> 99.8	78.6
E.e. = Excesso enantiomérico						

Na ausência de base a taxa da reacção foi lenta e a enantioselectividade foi fraca (intervalo de 66% - 74%).

A taxa da reacção aumentou com a adição de uma base na mistura da reacção. A enantioselectividade foi muito alta quando 0.1 equivalente de Trietilamina foi adicionada à mistura da reacção e Acetato de etilo como solvente. Pde notar-se que a enantioselectividade foi ligeiramente diminuída quando a quantidade de base foi aumentada para 2.0 equivalente.

A quantidade de base tem apenas um pequeno efeito na pureza que se mantém superior a 99 %.

Em adição, o tempo de contacto entre o catalisador e a base foi um factor de aumento da enantioselectividade.

Um tempo de contacto de 3 minutos entre o catalisador e a base aumentou o excesso enantiomérico em cerca de 5%.

Como exemplo o excesso enantiomérico aumentou de 94.1 % (sem tempo de contacto) para 99.5% (tempo de contacto 3 minutos).

Exemplo 6: Influencia da temperatura de formação do complexo titânio ligante chiral na enantioselectividade e pureza da oxidação assimétrica.

O complexo titânio ligante chiral DET/Ti/H<sub>2</sub>O (2/1/0.5) foi preparado a uma temperatura inicial seleccionado no intervalo de 25°C a 70°C de acordo com o procedimento descrito em cima, o solvente usado nas experiências sendo Acetato de etilo.

A enantioselectividade e pureza obtidos foram comparadas.

Tabela 6

Entrada	Temperatura (°C)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
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

E.e. = Excesso enantiomérico

A preparação do complexo titânio ligante chiral a 25°C durante 50 minutos resulta numa menor enantioselectividade. A maior temperatura 50°C-70°C, uma formação de enantiomérico altamente enriquecido (99% - >99.5%) e altamente puro (> 99.5% - 99.9%) do sulfoxido é obtida.

Exemplo 7: Influencia do tempo de formação do complexo titânio ligante chiral na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

O tempo de formação do complexo titânio ligante chiral variou de 10 minutos a 50 minutos em Acetato de etilo como solvente, os outros parâmetros sendo como definido no procedimento geral de cima.

Tabela 7

Entrada	Tempo (minutos)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	10	87.5	> 99.5	79.7
2	30	91	99.5	79.2
3	50	99	> 99.5	79.2
E.e. = Excesso enantiomérico				

Um tempo de formação de 50 minutos é necessário e suficiente para obter uma enantioselectividade próxima ou superior a 99% tal como uma pureza igual ou superior a 99.5%.

Como reportado na tabela 8 mostrando os resultados de experiências levadas a cabo a 25°C, um tempo de reacção prolongado de pelo menos 24 horas foi necessário para formar o complexo titânio ligante chiral e para alcançar uma enantioselectividade melhor.

Tabela 8

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	25	50 min	65.6	> 99	63.5
2	25	1 h	78.4	99.1	72.0
3	25	3 h	86.4	99.4	74.6
4	25	8 h	89.6	99.0	75.8
5	25	14 h	92.2	99.5	74.6

6	25	24 h	94.2	97.0	85.5
E.e. = Excesso enantiomérico					

Exemplo 8: Influencia da temperatura da reacção de oxidação na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

O passo de oxidação, correspondendo à introdução do agente oxidante, foi levada a cabo a uma temperatura seleccionada de 0°C a 55°C em Acetato de etilo como solvente os outros parâmetros sendo como definidos no procedimento geral em cima.

Tabela 9

Entrada	Temperatura	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
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	73.2
4	25°C	99	> 99.5	79.2
5	55°C	94.3	97.8	81.8
E.e. = Excesso enantiomérico				

Todas as condições experimentais levam para elevado excesso enantiomérico e altas purezas, no intervalo de 94.3%-99.7% e no intervalo de 97.8%-99.7%, respectivamente.

A uma temperatura de 55°C, o excesso enantiomérico foi diminuído ligeiramente em cerca de 5% de 99.5% para 94.3%. O sulfóxido foi produzido com alto rendimento (81.8%) mas com menor pureza (97.8).

Exemplo 9: Influencia do tempo da adição do agente oxidante na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

O impacto do tempo da adição do agente oxidante na enantioselectividade da reacção foi testado. Com isto o hidroperóxido de cumeno (CuOOH) foi adicionado durante 5 ou 40 minutos (nesta análise o oxidante foi diluído em Acetato de etilo), os outros parâmetros sendo como definidos no procedimento geral em cima e a reacção levada a cabo em Acetato de etil.

Tabela 10

Entrada	Tempo (minutos)	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
1	5	99	> 99.5	79.7
2	40*	> 99.8	99.5	64.7
E.e. = Excesso enantiomérico; * CuOOH foi diluído em Acetato de étilo				

O tempo de adição do agente oxidante não teve influência significativa na enantioselectividade ou na pureza.

Exemplo 10: Influencia da natureza do complexo chiral ligante na enantioselectividade e pureza da oxidação assimétrica.

A tabela 11 reporta ligantes chirais e os solventes os outros parâmetros sendo como definidos no procedimento geral em cima.

Tabela 11

Entrada	Ligante chiral	Solvente	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
---------	----------------	----------	----------	------------	----------------

1	(S,S)-(-)-DET	Acetato de étilo	99	> 99.5	79.2
2	(S,S)-(-)-DET	Touleno	> 99.5	> 99.5	88.4
3	(R,R)-(+)-DET	Tolueno	98.6	> 99.5	98.5
4	(S,S)-(-)-DIT	Acetato de étilo	92.5	99.2	73.9
E.e. = Excesso enantiomérico; DET = Dietil tartarato; DIT = diisopropil tartarato					

Nas condições experimentais seleccionadas, uma enantioselectividade igual a 92.5% ou no intervalo 98 - >99.5% e a pureza no intervalo 99.2 - >99.5% foram obtidas quando se usou Dietil tartarato ou diisopropil tartarato como ligantes chirais.

Exemplo 11: Influencia da ordem e da temperatura de introdução de reagentes na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

As seguintes experiências foram levadas a cabo em acetato de etil. As quantidades usadas foram como definidas no procedimento geral em cima.

Tabela 12

Entrada	Introdução de reagentes: Ordem e Temperatura						E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
	<u>1</u> /T	<u>2</u> /T	<u>3</u> /T	<u>4</u> /T	<u>5</u> /T	<u>6</u> /T			
1	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	Et <sub>3</sub> N/20°C	CHP/20°C	99.4	99.7	67.2
2	DET/20°C	SA/20°C	Et <sub>3</sub> N/50°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	CHP/20°C	99.6	99.8	78.9
3	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	Et <sub>3</sub> N/50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	CHP/20°C	99.6	99.7	77.6
4	DET/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	SA/50°C	Et <sub>3</sub> N/20°C	CHP/20°C	98.8	99.6	64.2
5	DET/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	SA/20°C	Et <sub>3</sub> N/20°C	CHP/20°C	99.0	99.6	69.0
6	DET/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	Et <sub>3</sub> N/20°C	SA/20°C	CHP/20°C	98.6	99.4	68.4
7	DET/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	Et <sub>3</sub> N/50°C	SA/50°C	CHP/20°C	98.8	99.7	77.5
8	DET/20°C	SA/20°C	Ti(OiPr) <sub>4</sub> /50°C	H <sub>2</sub> O/50°C	Et <sub>3</sub> N/50°C	CHP/20°C	99.0	99.7	78.1

E.e. = Excesso enantiomérico; DET = (S,S)-(-) Dietil tartarato; Ti(OiPr)<sub>4</sub> = tetraisopropóxido de titânio; SA = Amida sulfureto; Et<sub>3</sub>N = Trietilamina; CHP = hidroperóxido de cumeno.

A ordem e temperatura de introdução de reagente influenciaram apenas a enantioselectividade (intervalo de 98.6-99.6%) e a pureza (99.4-99.8%) da oxidação assimétrica da amida sulfurido estudada, garantindo que a trietilamina foi adicionada antes do oxidante.

Exemplo 12: Influencia do tempo de contacto do oxidante na mistura da reacção na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

As experiências foram levadas a cabo de acordo com o procedimento geral em acetato de etilo como solvente. O tempo de contacto entre o oxidante e a mistura da reacção foi estudado a temperatura ambiente.

Tabela 13

Entrada	Tempo de Contacto	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)
1	30 m	99.6	99.66	0.04	0.28
2	1 h	99.6	99.77	0.05	0.17
3	2 h	99.6	99.75	0.06	0.17
4	3 h	98.8	99.78	0.06	0.15
5	4 h	97.0	99.73	0.07	0.16
6	5 h	96.4	99.83	0.07	0.09
7	6 h	96.8	99.82	0.07	0.09
8	20.5 h	95.5	99.77	0.10	0.12
9	24 h	94.6	99.85	0.09	0.07
10	48 h	94.2	99.85	0.09	0.06

E.e. = Excesso enantiomérico.

O rendimento global da reacção foi 76.8%. O tempo de contacto entre o oxidante e outros reagentes influenciou fracamente a enantioselectividade da reacção que é

ligeiramente diminuída com o tempo ficando no entanto aceitável (> 94%).

A pureza mantém-se alta (aumentado de 99.66% para 99.85%). Os níveis de Amida Sulfona aumentaram ligeiramente de 0.04% para 0.1% durante o período de 42 horas enquanto a Amida Sulfureto diminuiu com o tempo de 0.28% para 0.1%.

Os melhores ratios de anantioselectividade sob pureza foram obtidos nas 3 horas de posto de introdução de oxidante na mistura da reacção.

Exemplo 13: Influencia da quantidade de oxidante na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

Nos procedimentos de experiência gerais definidos em cima a quantidade de oxidante variou entre 0.9 e 2 equivalentes em relação à quantidade de Amida Sulfureto levada como 1 equivalente. O solvente usado foi acetato de etilo.

Tabela 14

Entrada	CuOOH/Amida Sulfureto	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)	Rendimento (%)
1	0.9/1	99.2	99.88	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

E.e. = Excesso enantiomérico; CuOOH = hidroperóxido de cumeno; DL = Limite de detecção.

Os resultados reportados na tabela 14 mostraram que a enantioselectividade da reacção foi alta sendo igual ou

superior a 99.2%. A pureza foi alta também, sendo, em particular, igual a 99.87% quando 1 e 1.1 equivalente de oxidante em relação à Amida Sulfureto (1 equivalente) foram adicionados na mistura da reacção. Para 1 equivalente de oxidante, a percentagem de sulfona detectada foi baixa como 0.02%. A quantidade de sulfureto abaixo do limite de detecção para 1.1 para 2 equivalentes de oxidante.

Exemplo 14: Influencia da quantidade de ligante chiral na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

No protocolo experimental geral definido em cima, a quantidade de ligante chiral [(S,S)-(-) Dietil tartarato] variou entre 1 e 2 equivalentes em relação à quantidade de isopropóxido de titânio tomada como 1 equivalente no complexo titânio ligante chiral. O solvente usado foi acetato de etilo.

Tabela 15

Entrada	DET/Ti/H <sub>2</sub> O	E.e. (%)	Pureza (%)	Rendimento (%)
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	-	-

E.e. = Excesso enantiomérico; DET = (S,S)-(-) Dietil tartarato; Ti = tetraisopropóxido de titânio; - = não determinado

Uma enantioselectividade perto de 95% ou maior que 99% e uma pureza superior a 99% foram obtidas para o complexo titânio ligante chiral estequiometrico no intervalo 1.5/1/0.5 - 2/1/0.5.

Exemplo 15: Reprodutibilidade da reacção de oxidação assimétrica.

A reprodutibilidade da reacção de oxidação assimétrica da difenilmetiltioacetamida como definida no protocolo em cima foi estimada repetidamente em quatro experiências separadas com acetato de etilo usado como solvente.

Tabela 16

Entrada	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfureto (%)	Amida Sulfona (%)	Rendimento (%)
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

E.e. = Excesso enantiomérico.

Como mostrado na tabela 16 a reprodutibilidade dos resultados é elevada. A enantioselectividade foi repetidamente superior ou igual a 99.6% e a pureza superior ou igual a 99.8%. Os níveis de impurezas foram muito baixos apenas com níveis medíveis da amida sulfona no intervalo de 0.02-0.09% e do restante composto de origem no intervalo de 0.05-0.13%. A pesquisa de outras impurezas como por exemplo o ácido sulfureto ou Ester ou as suas sulfonas derivadas foi feita sem sucesso.

Exemplo 16: Influencia da estrutura dos derivados sulfuretos pró chirais na enantioselectividade e a pureza da oxidação assimétrica.

Os seguintes derivados sulfuretos pró chirais foram ensaiados nas condições experimentais como definido no

procedimento geral em cima e o acetato de etilo usado como solvente.

Tabela 17

Entrada	Derivados sulfurido Pro Chiral						E.e. (%)	Taxa de conversão (%)
	R1a	R1	R2a	R2	n	Y		
1	H	H	H	H	1	CONH <sub>2</sub>	99.6	~100
2	4-F	4'-F	H	H	1	CONH <sub>2</sub>	92.5	99
3	H	H	H	H	1	CONHCH <sub>3</sub>	96.4	~97
4	H	H	H	H	1	CONHCH <sub>2</sub> Ph	~93	~97
5	H	H	H	H	1	CN	~92	~94

Os resultados indicam que o protocolo pode ser aplicado aos compostos, dando uma boa enantioselectividade 92%-99.6% na maioria dos casos e a uma boa taxa de conversão no intervalo de 94% - 100%. Em adição um passo de cristalização pode ser aplicado ao produto isolado final da reacção de forma a aumentar a conversão enantiomérica e/ou a pureza do enantiomérico desejado.

Exemplo 17:

Exemplo 17 corresponde aos exemplos comparativos 1 a 3. O procedimento geral usado para preparar os sulfóxidos foi como descrito em cima:

Procedimento geral

A oxidação de sulfureto de acordo com o método descrito por Kagan e tal. Organic Syntheses, John Wiley e filhos INC. ed., 1993; volume VIII, 464-467.

Água (0.27 mL, 0.015 mol, 1.0 eq) foi adicionada gota a gota a temperatura ambiente (20°C) a uma solução de dietil tartarato (DET) (6.19 g, 0.03 mol, 2.0 eq) e isopropóxido titânio (IV) (4.26 g, 4.43 mL, 0.015 mol, 1.0 eq) em 125 mL de cloreto de metileno anidros, sob azoto. Agitação foi mantida até a solução amarela ficar homogénea (30 minutos) e o sulfureto (0.03 mol, 2.0 eq) ser adicionado. A solução foi arrefecida até -30°C e deixada em contacto durante 50 minutos a -30°C. Depois, hidroperoxido de cumeno (4.57 g, 5.0 mL, 0.03 mol, 2.0 eq) foi adicionado e a mistura foi mantida a -25°C durante 15 horas. Depois deste tempo, 5 mL de água foi adicionada e a solução foi agitada durante 1h:30min. O ligante foi filtrado em clarcel e o filtrado funcionou dependendo do sulfóxido obtido. Como exemplo, quando o sulfóxido de ácido difenilmetiltioacético foi gerado, o composto foi extraído com 3 \* 100 mL de uma solução aquosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6M). As fases aquosas foram recolhidas, filtradas em clarcel, acidificadas por adição de 150 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 4N (pH=1). O precipitado formado é filtrado num copo fritado, com água e depois seco em vácuo a 35°C.

Exemplo comparativo 1:

Enantioselectividade da oxidação assimétrica de sulfuretos de fórmula (II) com n=1 para X= -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OH.

O procedimento geral em cima para exemplos comparativos foi aplicado para difenilmetiltioacetamida, metildifenilmetiltioacetato ou ácido difenilmetiltioacético como sulfureto e usando também (R,R)-DET ou (S,S)-DET.

Tabela 18

Percursor	DET	Ee %	Taxa de conversão (%)
Difenilmetiltioacetamida	(R,R)-(+) -DET	42	90
Metildifenilmetiltioacetato	(R,R)-(+) -DET	10	40
Ácido Difenilmetiltioacético	(R,R)-(+) -DET	50	70
Ácido Difenilmetiltioacético	(S,S)-(-) -DET	50	83

Exemplo comparativo 2:

Influencia da quantidade de agente oxidante na enantioselectividade do ácido difenilmetiltioacético.

O procedimento geral em cima para exemplos comparativos foi aplicado para o ácido difenilmetiltioacético variando a quantidade de hidroperóxido de cumeno de 1 para 4 equivalentes.

Tabela 19

Hidroperóxido de cumeno	Ee (%)	Taxa de conversão (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

O aumento da quantidade de agente oxidante permite o desencadeamento da taxa de conversão do sulfureto em sulfóxido mas não aumenta a enantioselectividade da reacção, de acordo com o procedimento de Kagan.

Exemplo comparativo 3:

Influencia da estoiquiometria do complexo ligante chiral de titânio na enantioselectividade da oxidação do ácido difenilmetiltioacético.

O procedimento geral em cima para exemplos comparativos foi aplicado para o ácido difenilmetiltioacético variando a estequiometria do complexo ligante chiral de titânio (S,S)-(-)-DET/Ti/H<sub>2</sub>O.

Tabela 20

(S,S)-(-)-DET/Ti/H <sub>2</sub> O	Ee (%)	Taxa de conversão (%)
2/1/1	50	92
2/1/0	0	97
4/1/0	0	97

A água é necessária para boter uma enantioselectividade, de acordo com o procedimento de Kagan.

Exemplo 18 a 24

Os exemplos de 18 a 23 correspondem a exemplos de trabalho opcionais que podem ser aplicados ao produto cristalizado final resultante da oxidação assimétrica e filtração isolada de modo a obter:

- uma forma enantioemicamente enriquecida para o enantiomérico alvo,

- Uma forma poli mórfica específica do enantiomérico,

e/ou

para alcançar uma maior grau de pureza removendo as impurezas, por exemplo, i sulfureto pró chiral inicial e/ou a sulfona.

Como usado agora, as formas I, II e IV referem-se a formas poli mórnicas de (-) modafinil discutidas na WO 2004/060858.

Exemplo 18:

Uma suspensão de (-)-modafinil enantiomericamente enriquecida (5 g; 0.018 mole) e etanol 85% (20 a 25 mL; 4 a 5 volumes) foi refluxada sob agitação durante 5 minutos. A solução obtida foi primeiro arrefecida à temperatura ambiente (25°C) e mantida a 4°C durante 1 ou 2 horas. O sulfoxido cristalizado foi filtrado sob vácuo, lavado com tanol frio (95%) e seco sob vácuo num forno a 40°C. Os resultados estão reportados na tabela 21.

Tabela 21

Entrada	Inicial			Final		
	E.e (%)	Pureza (%)	Forma polimórfica	E.e (%)	Pureza (%)	Forma polimórfica
1	93.0	-	-	98.6	-	-
2	91.6	-	-	99.1	-	-
3	94.0	-	-	98.4	99.5	
4	98.8	99.4		99.0	99.6	
5	95.4	99.9	-	97.2	99.8	
6	96.8	99.5		98.0	99.7	

E.e. = Excesso enantiomérico; - : não determinado.

Como mostrado na tabela 21 o excesso enantiomérico foi aumentado pela cristalização numa mistura de etanol/H<sub>2</sub>O (95/5). Tais tratamentos levam a (-) modafinil poli mórnico I.

Exemplo 19:

Cristalização de (-) modafinil enriquecido enantiomericamente foi levada a cabo em misturas de Tetrahydrofurano/H<sub>2</sub>O (95/5) e acetona/ H<sub>2</sub>O (95/5) de acordo com as condições experimentais descritas no Exemplo 18.

Tabela 22

Entrada	Solvente	Inicial			Final		
		E.e (%)	Amida Sulfureto (%)	Amida Sulfona (%)	E.e (%)	Amida Sulfureto (%)	Amida Sulfona (%)
1	THF/H <sub>2</sub> O (95/5)	94.2	1.10	1.90	99.8	ND	0.40
2	THF/H <sub>2</sub> O (95/5)	94.8	0.12	0.11	99.4	ND	0.10
3	Acetona/H <sub>2</sub> O (95/5)	94.8	0.06	0.24	98.2	Nd	0.30

E.e. = Excesso enantiomérico; ND : não detectado.

Os resultados reportados na tabela 22 mostram um aumento do excesso enantiomérico tal como uma diminuição do Sulfureto pró chiral amida abaixo do limite de detecção. A quantidade de Amida Sulfona diminui também.

Exemplo 20

Uma suspensão de (-) modafinil enantiomericamente enriquecida (12.12 g; 0.044 moles) e THF (122 mL) foi lentamente aquecida sob agitação até dissolução completa sendo depois refluxada. A solução foi arrefecida numa taxa controlada de -0.5°C/min até 0° e foi mantida a esta temperatura durante 45 minutos. O sulfoxido cristalizado

foi filtrado e seco a 40° C sob vácuo. Os resultados são mostrados na tabela 23. Rendimento: 77.1%

Tabela 23

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.05	0.01
E.e. = Excesso enantiomérico							

Nas condições experimentais descritas em cima o passo adicionado de cristalização aumentou o excesso enantiomérico e a percentagem global de pureza e diminuiu os níveis de sulfona formada como também os níveis de restantes de Amida sulfureto pró chiral não tratado.

#### Exemplo 21

Num recipiente de 250 mL contendo 180 mL de diclorometano foi adicionado (-) modafinil enantiomericamente enriquecida (10g; 0.036 mole) na forma II. A mistura foi aquecida para refluxar e agitada até se obter uma solução. 125 mL de solvente foi condensado numa extensão Dean-Stark. A suspensão restante foi arrefecida para temperatura ambiente sendo depois colocada num banho de água gelada durante 1 hora. O sulfoxido cristalizado foi filtrado e seco a 40°C sob vácuo. Rendimento: 84.6 %.

Tabela 24

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)

99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.03	0.02
E.e. = Excesso enantiomérico							

Nas condições experimentais descritas em cima o passo de cristalização aumentou o nível de pureza. Os níveis de sulfona amida e o sulfureto amida pró chiral decresceram após este tratamento adicional. O sulfoxido final foi cristalizado como a forma polimórfica IV.

#### Exemplo 22

Uma suspensão de (-) modafinil enantiomericamente enriquecida (10g; 0.036 moles) em acetonitrilo (100 mL) foi aquecida para refluxão sob agitação (350rpm) até dissolução completa. Depois, a solução foi arrefecida até 0°C numa taxa de -0.5°C/min e agitada (350rpm) durante cerca de 1 hora. O sulfoxido cristalizado foi filtrado e seco a 40°C sob vácuo. Rendimento: 69.3%.

Table 25

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.90	0.02	0.03
E.e. = Excesso enantiomérico							

A (-) difenilmetilsulfinilacetamida foi obtida com 100% de excesso enantiomérico e os níveis de sulfona amida e o sulfureto amida pró chiral decresceram após o tratamento adicional de cristalização.

#### Exemplo 23

Uma suspensão de (-) modafinil enantiomericamente enriquecida (10g; 0.036 mole) em acetato de etilo (150mL) foi aquecida para refluxão sob agitação (350rpm). Depois metanol (25mL) foi adicionado para alcançar dissolução completa. De seguida a solução foi arrefecida até 0° C numa taxa de -0.5°C/min e agitada (350rpm) durante 45 minutos. O sulfoxido cristalizado foi filtrado e seco a 40° C sob vácuo. Rendimento: 38%.

Tabela 26

Inicial				Final			
E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)	E.e. (%)	Pureza (%)	Amida Sulfona (%)	Amida Sulfureto (%)
99.2	98.50	0.25	0.28	99.8	99.54	0.04	0.03
E.e. = Excesso enantiomérico							

Como reportado na Tabela 25 o passo de cristalização da mistura em acetato de etilo e metanol decresceram os níveis de sulfona amida e o sulfureto amida pró chiral em 84 e 89 %, respectivamente.

#### Exemplo 24: Síntese de difenilmetiltioacetamida

Um reactor equipado com uma turbina de agitação e um tubo de introdução de gás carregado com metildifenilmetiltioacetato (100g; 1 equivalente) e metanol (300 mL; 3 volumes) a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 35° C. Amoníaco (7 equivalentes) foi introduzido depois de 3 horas e a mistura contactou a 35° C durante 16 horas antes de adicionar 3 equivalentes de amoníaco. Quando a reacção ficou completa a mistura foi arrefecida para 25° C e água (90mL, 0.9 volume) foi adicionada. A mistura foi filtrada e seca sob vácuo. Rendimento: 83%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  H 7.41 (d, 4H, H arom), 7.25 (t, 2H, H arom), 6.53 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.22 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.18 (s, 1H, CH), 3.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Lisboa,

## Referencias citadas na Descrição

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. Ela não faz parte do documento da Patente Europeia. Apesar de se ter tido muito cuidado em compilar as referencias, erros ou omissões não podem ser excluídos e o EPO exclui toda a responsabilidade neste aspecto.

### Documentos de patentes citados na descrição

Patente Americana 4177290 A

Patente Americana 4927855 A

WO 0210125 A

WO 2004060858 A

WO 2004006905 A

Patente Americana 4098824 A

WO 2004063149 A

### Literatura não patente citada na descrição

**KAGAN H.B.** Catalytic Assymmetric Synthesis. VCH, 1993, 203-226

**MADESCLAIRE M.** Tetrahedron, 1986, Vol. 42, 5459-5495

**PROCTER D. J.,** Chem. Soc. PerkinTrans, 1999, 835-872

FERNANDEZ I. et al., Chem. Review 2002

Kaber K. Biotransformations in Organic Chemistry, Springer

Ohta H. et al., Agrig. Biol. Chem. 1985; 49: 2229

Ohta H. et al. Chem. Lett. 1989; 625

Holland HL. Et al. Bioorg. Chem. 1983; 12:1

Ohta H. et al. Agrig. Biol. Chem . 1985; 49:671

Abushanab E. et al., Tetrahedron Lett. 1978; 19:3415

Holland HL. et al. Can.J. Chem. 1985; 1118

Colonna S. et al. Tetrahedron: Asymmetry 1993; 4:1981

Burgess K. et al. Tetrahedron Letter 1989; 30:3633).

Pitchen, P; Deshmukh, M., Dunach, E; Kagan, H.B; J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193

H.B. Kagan, Phosphorus and Sulphur, 1986; 27, 127-132

Pitchen, P et al, J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193

Zhao, S., Samuel O.; Kagan, H.B., Tetrahedron 1987; 43, (21), 5135-5144

Kagan H.B. Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed. 1993, vol VIII, 464-467

H. Cotton Tetrahedron: Asymmetry 2000; 11, 3819-3825

**Madesclaire et al.** Tetrahedron, vol.42, n° 20, 1986, pp.  
5459-5495

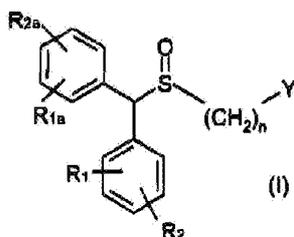
**S. M. Berge et al** "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci.,  
68: p. 1-19 (1997)

**Fernandez et al** American Chemical Society, 2002

**Kagan et al.** Organic Syntheses, John Wiley e filhos INC.  
ed., 1993; volume VIII, 464-467.

## Reivindicações

1. Um método para preparar um composto de formula (I) tanto como enantiómero único ou numa forma enantiómericamente enriquecida:



Onde:

- Y é -CN, C(=O)X onde X é seleccionado de, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OH, -OR<sub>5</sub>, -NHNH<sub>2</sub>;

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>1a</sub> e R<sub>2a</sub> são o mesmo ou diferentes seleccionados de H, halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquinil, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arila, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarila, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcóxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>. -OC(=O)R<sub>8</sub>, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -C(=O)R<sub>8</sub>, -OC(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

- R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil, hidroxil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil, -NHOH ou -OH, ou R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> podem também ser juntos com o átomo N tais R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são ligados para formar um grupo 5 a 7 N-heterociclico membrado;

- R<sub>5</sub> representa alquil, cicloalquil, aralquil, alcaril ou arila;

- R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são o mesmo ou diferentes e são seleccionados de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, hidroxil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil, ou R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> podem também ser juntos com o átomo de N através do qual R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub>

são ligados para formar um grupo N - heterocíclico membrado;

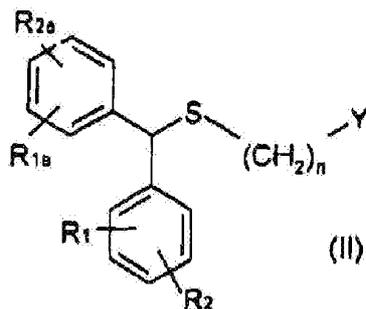
-  $R_3$  representa H, alquil, cicloalquil, aralquil, alcaril ou arila;

- n é 1, 2 ou 3; e

- m é de 1, 2, 3 ou 4;

Compreendendo os passos de:

a) contactar um sulfureto pró - chiral de fórmula (II)



Onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ , Y e n são definidos como em cima, com um complexo metálico ligante chiral, seleccionado de um complexo metálico ligante chiral de titânio, zircónio, manganésio ou vanádio, uma base orgânica e um agente oxidante num solvente orgânico; e opcionalmente

b) isolamento do sulfoxido obtido de fórmula (II).

2. Um método de acordo com a reivindicação 1 onde Y é - C(O)X.

3. Um método de acordo com a reivindicação 1 ou 2 onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{1a}$  e  $R_{2a}$  representam H.
4. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde  $n$  é 1.
5. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde  $X$  é  $NH_2$  ou  $NHOH$ .
6. Um método de acordo com a reivindicação 1 onde o complexo metálico ligante chiral é um complexo metálico chiral ligante de titânio.
7. Um método de acordo com a reivindicação 6 onde o complexo metálico ligante chiral é um complexo titânio dialquiltartarato.
8. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o complexo metálico ligante chiral é preparado de um composto metálico, um chiral ligante e água.
9. Um método de acordo com a reivindicação 8 o onde do complexo metálico ligante chiral é preparado com 0.1-1 equivalente a água em relação ao composto metálico.
10. Um método de acordo com a reivindicação 9 o onde do complexo metálico ligante chiral é preparado com 0.4-0.8 equivalente a água em relação ao composto metálico.
11. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde a base é uma amina terciária.

12. Um método de acordo com a reivindicação 11 onde a amina terciária é diisopropiletilamina ou trietilamina.

13. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o passo a) é levado a cabo na presença de 0.05-0.5 equivalente de base em relação ao sulfúrio.

14. O método de acordo com a reivindicação 13 onde o passo a) é levado a cabo na presença de 0.1 a 0.3 equivalente a base.

15. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o passo b) é levado a cabo na presença de 0.05-0.5 equivalente do complexo metálico ligante quiral em relação ao sulfúrio.

16. O método de acordo com a reivindicação 15 onde o passo a) é levado a cabo na presença de 0.1-0.3 equivalente do complexo metálico ligante quiral.

17. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o complexo metálico ligante quiral é preparado a uma temperatura entre 20-70°.

18. O método de acordo com a reivindicação 17 onde o complexo metálico ligante quiral é preparado a uma temperatura entre 40-60°.

19. O método de acordo com a reivindicação 18 onde o complexo metálico ligante quiral é preparado a uma temperatura entre 50-55°.

20. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o agente oxidante é contactado com o sulfureto, o complexo metálico ligante chiral e a base a uma temperatura entre 0-60°.

21. O método de acordo com a reivindicação 20 onde o agente oxidante é contactado com o sulfureto, o complexo metálico ligante chiral e a base a temperatura ambiente.

22. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o agente oxidante é peróxido de hidrogénio, hidroperóxido terc-butil ou hidroperóxido de cumeno.

23. O método de acordo com a reivindicação 22 onde o agente oxidante é hidroperóxido de cumeno.

24. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o sulfoxido obtido é directamente isolado por filtração.

25. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o método compreende um passo de cristalização do produto obtido no passo b).

26. O método de acordo com a reivindicação 25 onde a cristalização é levada a cabo numa mistura de solvente orgânico com água.

27. O método de acordo com a reivindicação 26 onde o solvente orgânico é um álcool.

28. O método de acordo com as reivindicações 26 ou 27 onde a água representa mais de 40% por volume da mistura.

29. O método de acordo com a reivindicação 25 onde a cristalização é uma cristalização preferencial.

30. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 6 a 29 onde o Y do composto sulfóxido de formula (I) é  $-C(=O)X$  e X é  $-OH$ .

31. O método de acordo com a reivindicação 30 onde o sulfóxido de formula (I) é ácido modafinil.

32. O método de acordo com a reivindicação 30 ou 31, que compreende os passos subsequentes de conversão de  $X = -OH$  do sulfóxido de formula (I) em  $X = -NH_2$ .

33. O método de acordo com a reivindicação 32 que compreende os passos de:

- a) Esterificação da função ácido carboxílico; e
- b) Amidação do éster resultante.

34. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 6 a 29, onde Y do composto sulfóxido de formula (I) é  $-C(=O)X$  e X é  $OR_5$ ,  $R_5$  sendo como definido na reivindicação 1.

35. O método de acordo com a reivindicação 34, onde o composto sulfóxido de formula (I) é um éster de ácido modafinil.

36. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 e 35, que compreende o passo de converter  $X = -OR_5$  do composto sulfóxido de formula (I) em  $X = -NH_2$ .

37. O método de acordo com a reivindicação 36, onde  $X = -OR_5$  do composto sulfóxido de formula (I) é convertido em  $X = -NH_2$  por uma reacção de amidação.

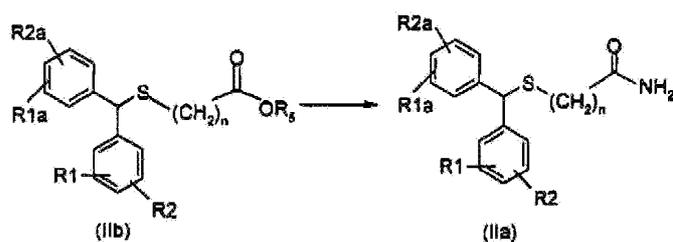
38. O método de acordo com a reivindicação 1, 3, 4 até 29, onde Y do sulfóxido de formula (I) é CN.

39. O método de acordo com a reivindicação 38, que compreende o passo de converter  $Y = CN$  do composto sulfóxido de formula (I) em  $Y = C(=O)NH_2$ .

40. O método de acordo com a reivindicação 39, onde  $Y = CN$  é convertido em  $Y = C(=O)NH_2$  por oxidação ou hidrólise do grupo CN.

41. O método de acordo com a reivindicação 39 ou 40, onde difenilmetilsulfinilacetoneitrilo é convertido em modafinil.

42. O método de acordo com a reivindicação 4 onde o sulfureto de formula (IIa) no qual  $X = -NH_2$  é preparado através de um sulfureto de formula (IIb) onde  $X = OR_5$



43. O método de acordo com a reivindicação 42 onde  $R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}$ , são H,  $n$  é 1 e  $R_5$  é alquil.

44. O método de acordo com a reivindicação 43 onde o composto de formula (IIb) é metildifenilmetiltioacetato (MDTA).

45. O método de acordo com a reivindicação 43 ou 44 onde o composto de fórmula (IIb) é preparado de benzidrol.

46. O método de acordo com a reivindicação 44 onde o MDMTA é preparado de benzidrol pelo método que compreende os passos de:

A1) Conversão de benzidrol em carboxilato de benzidrilo.

B1) Conversão de carboxilato de benzidrilo em MDMTA.

Lisboa,