

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 392 452**

(51) Int. Cl.:

C07C 315/02 (2006.01)

C07C 317/44 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06710540 .3**

(96) Fecha de presentación: **14.03.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1863760**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

(54) Título: **Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de enantiómeros individuales de derivados tiosustituidos de arilmethanosulfinilo por oxidación asimétrica**

(30) Prioridad:

14.03.2005 EP 05290560
13.03.2006 US 374227

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

(73) Titular/es:

CEPHALON FRANCE (100.0%)
20 RUE CHARLES MARTIGNY
94700 MAISONS-ALFORT, FR

(72) Inventor/es:

PRAT, LAURENCE;
NECKEBROCK, OLIVIER;
SCHWEIZER, DOMINIQUE y
LOUVET, PHILIPPE

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 392 452 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de enantiómeros individuales de derivados tiosustituidos de arilmethanossulfínico por oxidación asimétrica

5

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de los enantiómeros individuales o de una forma enantioméricamente enriquecida de derivados de arilmethanossulfínico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10

[0002] Los compuestos desvelados en este documento son derivados sintéticos de arilmethanossulfínico relacionados con los análogos biológicos y químicos de modafinilo. El modafinilo, $C_{15}H_{15}NO_2S$, también conocido como 2-(bencidrilsulfínico)acetamida o 2-[(difenilmetil)sulfínico]acetamida, un derivado sintético de acetamida con actividad estimulante de la vigilia, ha sido descrito en la patente francesa nº 7805510 y en la patente de los EE. UU. nº 4.177.290 ("la patente 290"). Todas estas moléculas tienen en común en su estructura un centro estereogénico en el átomo de azufre y, por lo tanto, existen como pares de enantiómeros. Ambos enantiómeros pueden mostrar un metabolismo y una inhibición enzimática diferenciales, dependientes de la estereoquímica. Debido a la declaración de la política de la FDA y las agencias de registro con respecto al desarrollo de nuevos fármacos estereoisómeros, es necesario sintetizar ambos enantiómeros de los sulfóxidos quirales de interés farmacéutico y determinar su actividad biológica. En la actualidad, es de interés la síntesis de sulfóxidos quirales de gran pureza enantiomérica.

[0003] Los enantiómeros pueden procesarse por procedimientos de resolución quiral, lo que implica la formación de las sales de compuestos racémicos ácidos. Los diastereoisómeros resultantes han de separarse y convertirse en los enantiómeros ópticamente puros mediante hidrólisis o escisión de enlaces. En general, estos procedimientos requieren mucho tiempo. Como ejemplo, un procedimiento tal ha sido aplicado a enantiómeros de modafinilo (patente de los EE. UU. nº 4.927.855). El isómero levógiro del ácido modafínico se obtuvo con un rendimiento muy bajo, de aproximadamente el 21 %, a partir del ácido modafínico racémico y tuvo que procesarse posteriormente en etapas de esterificación y amidación, antes de obtener el enantiómero individual del modafinilo amídico requerido.

30

[0004] En una consideración de modos alternativos para la obtención de derivados de arilmethanossulfínico enantioméricamente puros, se han descrito en la bibliografía diversas oxidaciones enantioselectivas catalizadas por metales o reacciones asimétricas estequiométricas estimuladas por metales de transición para la preparación de sulfóxidos quirales por oxidación química de los correspondientes sulfuros (Kagan H. B., en "Catalytic Asymmetric Synthesis", Ojima I., ed. VCH: Nueva York 1993, 203 – 226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986, 42: 5459 – 5495; Procter D., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1999: 641 – 667; Fernandez I. y col., Chem Review 2003, 103(9): 3651 – 3706). Las oxidaciones enantioselectivas catalizadas por metales utilizan un catalizador metálico complejado con un ligando quiral como tartrato de dietilo, complejos de dioles con simetría C_2 o trialcanolamina quiral con simetría C_3 y titanio(IV), un complejo de trialcanolamina con simetría C_3 y circonio(IV), un complejo quiral (salen) de manganoso(III), un complejo quiral (salen) de vanadio(IV), en presencia de diversos oxidantes como H_2O_2 , hidroperóxido de *terc*-butilo, hidroperóxido de cumeno. En la oxidación química de sulfuros también se han usado procedimientos basados en oxaziridinas quirales.

[0005] Algunos procedimientos enzimáticos para la síntesis asimétrica de productos químicos especiales han sido descritos por Faber K., en "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer ed., 3^a ed., 1997 y revisados por Fernandez I. y col. (Chem. Rev. 2003, 103(9): 3651 – 3706). Como ejemplo, los tioéteres pueden ser oxidados asimétricamente por bacterias [p. ej., *Corynebacterium equi* (Ohta H. y col., Agric. Biol. Chem. 1985, 49: 671), *Rhodococcus equi* (Ohta y col., Chem. Lett. 1989, 625)] y hongos [*Helminthosporium* sp., *Mortierella isabellina* sp. (Holland H. L. y col., Bioorg. Chem. 1983, 12: 1)]. Una gran diversidad de arilalquilotioéteres se han oxidado para obtener sulfóxidos con una pureza óptica de buena a excelente [(Ohta H. y col., Agric. Biol. Chem. 1985, 49: 671; Abushanab E. y col., Tetrahedron Lett. 1978, 19: 3415; Holland H. L. y col., Can. J. Chem. 1985, 63: 1118)]. Las monooxigenasas y las peroxidasa son importantes clases de enzimas capaces de catalizar la oxidación de diversos sulfuros a sulfóxidos (Secundo S. y col., Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4: 1981). Se ha demostrado que el resultado estereoquímico de las reacciones enzimáticas depende en gran medida de la estructura del sulfuro.

55

[0006] Como otra alternativa de la estrategia enzimática, se han descrito también arilsulfínilacetatos de metilo ópticamente puros con un gran exceso enantiomérico (> 98 %) obtenidos por resolución catalizada por lipasa del racemato correspondiente (Burgess K. y col., Tetrahedron Letter 1989, 30: 3633).

[0007] Como procedimiento de oxidación enantioselectiva, Kagan y colaboradores han desarrollado un procedimiento de oxidación asimétrica de sulfuros (Pitchen, P., Deshmukh, M., Dunach, E., Kagan, H. B., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 8188-8193). En este procedimiento para la oxidación asimétrica de sulfuros a sulfóxidos, la oxidación se lleva a cabo con hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) como agente oxidante en presencia de un equivalente de un complejo quiral obtenido a partir de $Ti(OiPr)_4$ / (+) o (-)-tartrato de dietilo / agua en la relación molar 1: 2: 1.

[0008] El procedimiento general para la oxidación de sulfuros de acuerdo con Kagan comprende en primer lugar la preformación del complejo quiral a temperatura ambiente en cloruro de metileno antes de añadir el sulfuro. Después, la reacción de oxidación se lleva a cabo a -20 °C, en presencia de hidroperóxido de *terc*-butilo.

5 **[0009]** Mediante este procedimiento puede conseguirse la oxidación directa de diversos sulfuros, en particular de sulfuros de alquilo y arilo, a sulfóxidos ópticamente activos con un exceso enantiomérico (ee) en el intervalo del 80 al 90 %.

10 **[0010]** Más específicamente, Kagan y colaboradores describieron que pueden obtenerse productos sulfóxido con gran enantioselectividad al someter a oxidación asimétrica sulfuros que presentan dos sustituyentes de tamaño muy diferente. Por ejemplo, al someter a oxidación sulfuros de arilo y metilo, fue posible obtener los sulfóxidos de arilo y metilo correspondientes con un exceso enantiomérico (ee) de más del 90 %.

15 **[0011]** En particular, con este procedimiento se forma sulfóxido de ciclopropilo y fenilo con un 95 % de ee.

[0012] Sin embargo, se observó que la oxidación asimétrica de sulfuros funcionalizados, en particular de aquellos con una función éster, se desarrollaba con una enantioselectividad moderada en estas condiciones.

20 **[0013]** De este modo, se describen compuestos que presentan en el centro estereogénico, es decir, en el átomo de azufre, una fracción alquilo con una función éster próxima al átomo de azufre, como feniltioacetato de metilo, metiltioacetato de etilo y metiltiopropanoato de metilo, con un ee de solamente el 63 – 64 % (H. B. Kagan, Phosphorus and Sulphur, 1986, 27: 127 – 132).

25 **[0014]** De manera similar, la oxidación de los sulfuros de arilo y metilo con una función éster de metilo en la posición *ortho* del grupo arilo da lugar a un exceso enantiomérico (60 %) y un rendimiento (50 %) bajos, en comparación con el compuesto sustituido en la posición *para* (ee del 91 %, rendimiento del 50 %) o con el sulfuro de metilo y *p*-tolilo (ee del 91 %, rendimiento del 90 %) (Pitchen P. y col., Am. Chem. Soc. 1984, 106: 8188 – 8193).

30 **[0015]** Por consiguiente, incluso cuando los sustituyentes del átomo de azufre difieren en tamaño, la presencia de una función éster próxima al átomo de azufre afecta en gran medida a la enantioselectividad de la oxidación asimétrica.

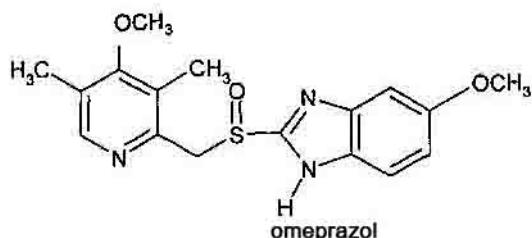
35 **[0016]** Estos resultados demuestran también que la enantioselectividad de este procedimiento depende en gran medida de la estructura y, en particular, de la funcionalidad del sustrato. Más específicamente, la oxidación de sulfuros con una función éster próxima al azufre proporciona poca inducción asimétrica.

40 **[0017]** De manera similar, ninguna de las reacciones enantioselectivas descritas hasta ahora en la bibliografía, se refiere a sustratos que presentan una fracción acetamida o ácido acético unidas directamente al átomo de azufre.

45 **[0018]** Ha habido intentos de mejorar la enantioselectividad mediante la modificación de algunas de las condiciones para la oxidación asimétrica de sulfuros. Por ejemplo, Kagan y colaboradores (Zhao S., Samuel O., Kagan H. B., Tetrahedron 1987, 43(21): 5135 – 5144) encontraron que la enantioselectividad de la oxidación podía aumentarse usando hidroperóxido de cumeno en lugar de hidroperóxido de *terc*-butilo (ee de hasta el 96 %). Sin embargo, estas condiciones no resuelven el problema de la oxidación de los sulfuros con funciones éster, amida o ácido carboxílico próximas al átomo de azufre.

50 **[0019]** De este modo, con el procedimiento anterior y las condiciones descritas por Kagan H. B. (Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed. 1993, vol. III, 464 – 467), el solicitante obtuvo (-)-modafinilo crudo con un exceso enantiomérico típico del 42 % como máximo.

55 **[0020]** Recientemente, H. Cotton y colaboradores (Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11: 3819 – 3825) describieron la síntesis del enantiómero (S) de omeprazol por medio de la oxidación asimétrica del sulfuro proquiral correspondiente. El omeprazol, también denominado 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonil]-1*H*-bencimidazol, se representa por la fórmula siguiente:



[0021] La oxidación asimétrica se consiguió por oxidación mediada por titanio con hidroperóxido de cumeno (CHP) en presencia de (S,S)-(-)-tartrato de dietilo [(S,S)-(-)-DET]. El complejo de titanio se preparó en presencia del sulfuro proquiral y/o durante un tiempo prolongado y realizando la oxidación en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina. Con este procedimiento se obtuvo una enantioselectividad de más del 94 %, mientras que el 5 procedimiento original de Kagan da un exceso enantiomérico moderado del producto crudo (30 %).

[0022] De acuerdo con los autores, la mejora de la enantioselectividad de este procedimiento aplicado solamente a omeprazol está ligada probablemente a la presencia del grupo bencimidazol o imidazol adyacente al azufre, que dirige la estereoquímica del sulfóxido formado. Los autores sugirieron también el uso de este tipo de 10 funcionalidad como grupos directores al sintetizar sulfóxidos quirales en síntesis asimétricas.

[0023] Por consiguiente, esta publicación se centra esencialmente en omeprazol, un sulfuro proquiral con sustituyentes de aproximadamente el mismo tamaño y con un grupo imidazol, al que se atribuye un papel importante 15 en la inducción asimétrica.

[0024] Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento enantioselectivo mejorado para la preparación de derivados de arilmethanossulfínico ópticamente puros que supere las desventajas de la técnica anterior y, en particular, permite elevados rendimientos.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0025] La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la síntesis enantioselectiva de los enantiómeros individuales de derivados de arilmethanossulfínico, procedimiento en el que sorprendentemente se obtiene una elevada enantioselectividad junto con un gran rendimiento.

[0026] El nuevo procedimiento se caracteriza porque un sulfuro proquiral se oxida asimétricamente para dar 25 un enantiómero individual o una forma enantioméricamente enriquecida del sulfóxido correspondiente.

[0027] La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un sulfóxido como un 30 enantiómero individual o una forma enantioméricamente enriquecida del sulfuro prequiral correspondiente con gran pureza, ventajosamente, con una pureza superior al 97 – 98 %.

[0028] Se entiende que la expresión “sulfuro(s) proquiral(es)”, según se usa en este documento, designa sulfuros que, después de la oxidación, presentan un centro estereogénico en el átomo de azufre. Por lo tanto, los 35 sulfuros que tienen otros centros estereogénicos adicionales en otros sitios también se denominan en este documento “sulfuros proquirales”.

[0029] Este nuevo procedimiento de oxidación asimétrica permite el acceso a los compuestos de interés con un exceso enantiomérico extremadamente alto, incluso si los sulfuros proquirales correspondientes están 40 funcionalizados, es decir, tienen sustituyentes de tipo éster, amida, ácido carboxílico o nitrilo.

[0030] El procedimiento es sencillo, con una reacción en una etapa, que hace dicho procedimiento adecuado para la producción a gran escala de compuestos enantiómeros con alto rendimiento y gran exceso enantiomérico.

[0031] Como ventaja adicional, este proceso utiliza bajas cantidades de un compuesto de titanio como 45 catalizador que no es tóxico para el medio ambiente y tiene un coste relativamente bajo.

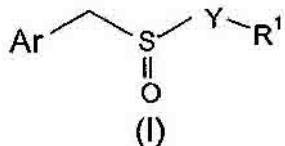
[0032] Ventajosamente, el derivado de arilmethanossulfínico puede obtenerse como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente enriquecida, más directamente, sin tener que recurrir a los procedimientos 50 clásicos de resolución quiral.

[0033] La invención proporciona también varios procedimientos para la preparación de arilmethanossulfínilacetamida como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente enriquecida. Ventajosamente, estos procedimientos se limitan a tres etapas o incluso menos cuando se usa el alcohol arílico o tiol 55 apropiado como material de partida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0034] Se ha encontrado que la oxidación asimétrica de precursores de derivados de arilmethanossulfínico, en 60 particular de ácidos arilmethanossulfínilacéticos, las amidas y los ésteres de estos, podían conseguirse con una enantioselectividad sorprendentemente alta, de hasta el 96 % y más, al llevar a cabo la reacción mediada por un complejo quiral de titanio en presencia de una base.

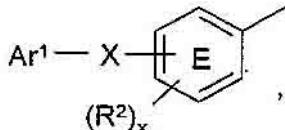
[0035] En una primera realización, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un 65 compuesto sulfóxido de la fórmula (I), bien como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente enriquecida:



en que:

5

Ar es:



10 en que:

X es un enlace, O, NH, OCH₂, CH₂NH, S(O)₂NH, SO₂;

R² se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquinilo, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸ y NR¹⁵C(=S)R¹⁶; alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; cicloalquenilo C₅-C₁₀, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; en que dicho heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se;

en que:

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶ y NR¹⁵S(=O)R¹⁶; alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

30

Y es alquíleno C₁-C₆:

R¹ se selecciona entre CN, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=O)NR²¹OR²², C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)R¹¹, OC(=O)NR¹²R¹³, NR¹²R¹³, NR²¹NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹S(O)NR¹²R¹³;

35

R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo, arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y NR²³R²⁴, o R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y alquilario están opcionalmente sustituidos;

45

R¹⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; en que dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

50

R¹⁷ y R¹⁸ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos o xo;

55 R²⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo

C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres OH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo sustituido con cero a un OR²⁵, heteroarilo de cinco a seis miembros, arilalquilo, = O, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²² y OC(=O)NR²³R²⁴;

5

R²¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁C₆;

R²² en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo-OH C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

10 R²³ y R²⁴ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos oxo;

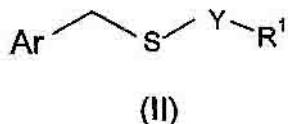
R²⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆ y alquiloxi C₁-C₆;

15

X es 1, 2, 3 ó 4;

que comprende las etapas de:

20 a) puesta en contacto de un sulfuro proquiral de la fórmula (II)



en que Ar, Y y R¹ son según se definen anteriormente,

25

con un complejo de ligando quiral y titanio, una base y un agente oxidante en un disolvente orgánico; y opcionalmente

b) aislamiento del sulfóxido obtenido de la fórmula (I).

30

[0036] El procedimiento permite preparar sulfóxidos de la fórmula (I) con un exceso enantiomérico, en general, de más de aproximadamente el 80 %. Ventajosamente, el exceso enantiomérico preferido es de más del 80 %, preferentemente de más del 90 %, con mayor preferencia de más del 95 % y, con la mayor preferencia, del 99 % y superior.

35

[0037] El procedimiento permite también preparar sulfóxidos de la fórmula (I) con un grado de pureza superior al 90 %, preferentemente de más del 98 %, con mayor preferencia, superior al 99 %.

[0038] Para un par de enantiómeros, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero E1 en relación con el enantiómero E2 puede calcularse mediante la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de exceso enantiomérico} = \frac{(E_1 - E_2)}{(E_1 + E_2)} \times 100$$

[0039] La cantidad relativa de E1 y E2 puede determinarse mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) quiral.

[0040] La pureza se refiere a la cantidad de los enantiómeros E1 y E2, relativa a la cantidad de otros materiales que, en particular, pueden incluir productos secundarios como sulfona y el sulfuro sin reaccionar. La pureza también puede determinarse por HPLC.

50

[0041] Según se usa en este documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores ± el 10 % del valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente 20" incluye ± el 10 % de 20, o de 18 a 22.

[0042] Según se usa en este documento, el término "un complejo metálico de ligando quiral" se refiere a un complejo compuesto por un compuesto metálico, un ligando quiral y, opcionalmente, agua.

[0043] El término "ligando quiral" se refiere a un grupo que incluye al menos un centro quiral y tiene una configuración absoluta. Un ligando quiral presenta una rotación (+) o (-) del plano de la luz polarizada.

- [0044]** Según se usa en este documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. La fracción alquilo de los grupos que contienen alquilo, como los grupos alcoxi, alcoxcarbonilo y alquilaminocarbonilo 5 tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferiores, que son los preferidos, son grupos alquilo según se definen anteriormente que contienen de uno a cuatro carbonos, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Una denominación como “alquilo C₁-C₄” se refiere a un resto alquilo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.
- [0045]** Según se usa en este documento, el término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con dos a seis átomos de carbono y con al menos un enlace doble carbono-carbono. Una denominación “alquenilo C₂-C₆” se refiere a un resto alquenilo que contiene de dos a seis átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo, 2,4-pentadienilo, etc. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo y propenilo. 15
- [0046]** Según se usa en este documento, el término “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada con dos a seis átomos de carbono y con al menos un enlace triple carbono-carbono. Una denominación “alquinilo C₂-C₆” se refiere a un resto alquinilo que contiene de dos a seis átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc. 20
- [0047]** Según se usa en este documento, el término “alquileno” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, con uno a seis átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una denominación como “alquileno C₁-C₄” se refiere a un resto alquileno que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), 25 etilideno (-CH(CH₃)-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-), propilideno (-CH(CH₂CH₃)-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), etc.
- [0048]** Según se usa en este documento, el término “cicloalquileno” se refiere a un sistema de anillo alquílico mono o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, con tres a diez átomos de carbono, que se forma por la 30 eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una denominación como “cicloalquileno C₃-C₆” se refiere a un resto cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquileno preferidos incluyen aquellos que contienen tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono en el anillo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquileno incluyen grupos como ciclopentileno (-C₅H₈-), ciclobutileno (-C₄H₆-), ciclopentileno (-C₅H₈-), ciclopentenileno (-C₅H₆-), ciclohexileno (-C₆H₁₀-) y ciclohexenileno (-C₆H₈-).
- [0049]** Según se usa en este documento, el término “fenileno” se refiere a un grupo fenilo del que se ha 35 eliminado un átomo de hidrógeno adicional, es decir, una fracción con la estructura de (-C₆H₄-).
- [0050]** Según se usa en este documento, los términos “carbociclo”, “carbocíclico” o “carbociclico” se refieren a 40 un sistema de anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado y que contiene de tres a diez átomos de carbono en el anillo. Por consiguiente, el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático e incluye los compuestos de cicloalquilo y arilo definidos en este documento. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser sencillos, dobles, triples o parte de una fracción aromática fusionada. 45
- [0051]** Según se usa en este documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo alquílico mono o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, con tres a diez átomos de carbono. Una denominación como “cicloalquilo C₃-C₇” se refiere a un resto cicloalquilo que contiene de tres a siete átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquellos que contienen tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono en el 50 anillo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo y adamantanilo.
- [0052]** Según se usa en este documento, el término “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo alquílico mono o bicíclico, parcialmente insaturado, con cinco a diez átomos de carbono. Una denominación como 55 “cicloalquenilo C₅-C₁₀” se refiere a un resto cicloalquenilo que contiene de cinco a diez átomos de carbono en el anillo y uno o más enlaces dobles. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen aquellos que contienen cinco o siete átomos de carbono en el anillo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen grupos como ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.
- [0053]** Según se usa en este documento, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo 60 aromático mono o bicíclico, sustituido o no sustituido, con seis a diez átomos de carbono en el anillo. Algunos ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos. Dentro de la definición de “arilo” se incluyen sistemas de anillos fusionados, por ejemplo, sistemas de anillos en que un anillo aromático está fusionado con un anillo cicloalquílico. Algunos ejemplos de tales sistemas de 65 anillos fusionados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno.

- [0054]** Según se usa en este documento, el término “arileno” se refiere a un grupo arilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional, es decir, un grupo arilo enlazado a través de dos átomos de carbono, por ejemplo, fenileno.
- 5 **[0055]** Según se usa en este documento, el término “heteroarileno” se refiere a un grupo heteroarilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional, es decir, un grupo heteroarilo enlazado a través de dos átomos de carbono, por ejemplo, furan-2,5-diilo; o un grupo heteroarilo enlazado a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrol-1,2-diilo.
- 10 **[0056]** Según se usa en este documento, el término “heterocicloalquileno” se refiere a un grupo heterocicloalquilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional, es decir, un grupo heterocicloalquilo enlazado a través de dos átomos de carbono o un grupo heterocicloalquilo enlazado a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno.
- 15 **[0057]** Según se usa en este documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclico” se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, en el que la porción del anillo incluye al menos un heteroátomo como O, N o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en anillos no aromáticos. En los heterociclos se pretenden incluir los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, 20 pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo, así como 25 pirolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.
- [0058]** Según se usa en este documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros, en el que uno o más átomos de carbono del anillo están sustituidos por al menos un 30 heteroátomo como -O-, -N- o -S-. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.
- 35 **[0059]** Según se usa en este documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que contiene de cinco a catorce átomos de carbono en el anillo, en que uno o más átomos de carbono en el anillo están sustituidos por un heteroátomo como -O-, -N- o -S- o -Se-. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, 40 benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. En la definición de “heteroarilo” se incluyen sistemas de anillos fusionados, incluidos, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está fusionado con un anillo heterocicloalquílico. Algunos ejemplos de tales sistemas de anillos fusionados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno.
- 45 **[0060]** Según se usa en este documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Una denominación “arilalquilo C₇-C₁₀” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo, en que la combinación de estos contiene de siete a diez átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a bencilo, fenetilo, fenilpropilo, difenilmethyl, trifenilmethyl, difeniletilo, naftilmethyl, etc. Algunos ejemplos preferidos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a bencilo y fenetilo.
- [0061]** En el caso de que R¹ sea C(=O)OH, el sulfóxido de la fórmula (I) puede obtenerse como sal, en particular como una sal alcalina, por ejemplo, una sal de sodio, potasio, litio o una sal de amonio o sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 **[0062]** Según se usa en este documento, las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales de los compuestos de la presente invención derivadas de la combinación de dichos compuestos con sales de adición de ácido o base no tóxicas.
- 60 **[0063]** Las sales de adición de ácido incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos como los ácidos acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico y benzoico y ácidos orgánicos y inorgánicos relacionados.
- 65 **[0064]** Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y similares de amonio y de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como sales derivadas

de aminas orgánicas básicas como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxialcaminas y similares. Por lo tanto, tales bases útiles para la preparación de las sales de esta invención incluyen hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

5

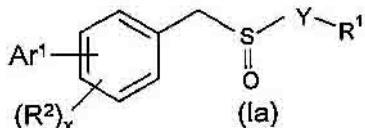
[0065] Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención se incluyen otras sales. Estas pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermedios.

10 **[0066]** Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden existir también como diversos solvatos, por ejemplo, con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede proceder del disolvente de cristalización, ser inherente al disolvente de preparación o cristalización o ser adventicia a dicho disolvente. Tales solvatos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

15

[0067] Según se usa en este documento, "entre [...] y [...]" se refiere a un intervalo inclusivo.

[0068] En otra realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto sulfóxido de la fórmula (la), bien como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente 20 enriquecida:



en que:

25

Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³;

cicloalquenilo C₅-C₁₀, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³;

30 un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; en que dicho heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se;

en que:

35 R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶ y O(C=O)NR¹⁷R¹⁸; alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

40

Y es alquileno C₁-C₆;

R¹ se selecciona entre CN, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=O)NR²¹OR²², OC(=O)R¹¹, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³;

45

R² se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸ y NR¹⁵C(=S)R¹⁶; alternativamente, pueden combinarse dos grupos R² para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

50

R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y NR²³R²⁴, o R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y alquilario están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

60

R¹⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; en que dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

5

R¹⁷ y R¹⁸ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo;

10 R²⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres OH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo sustituido con cero o un OR²⁵, heteroarilo de cinco a seis miembros, arilalquilo, =O, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²² y OC(=O)NR²³R²⁴;

15

R²¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁C₆;

R²² en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo-OH C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

20 R²³ y R²⁴ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos oxo;

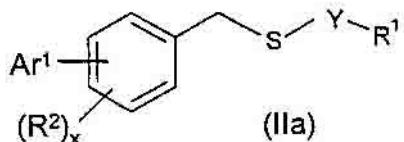
25

R²⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆ y alquiloxi C₁-C₆;

X es 1, 2, 3 ó 4;

que comprende las etapas de:

30 a) puesta en contacto de un sulfuro proquiral de la fórmula (IIa)



en que Ar¹, Y, R¹, R² y x son según se definen anteriormente, con un complejo de ligando quiral y titanio, una base y 35 un agente oxidante en un disolvente orgánico; y opcionalmente

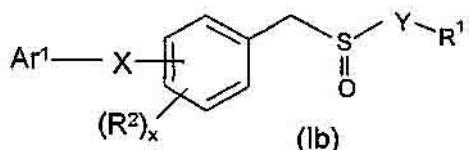
b) aislamiento del sulfóxido obtenido de la fórmula (Ia).

40 Preferentemente, el sulfóxido preparado de acuerdo con la invención es un sulfóxido de la fórmula (Ia), en que

Ar¹ es fenilo sustituido con cero a cinco R³ o un grupo heteroarilo de cinco a catorce miembros sustituido con cero a cinco R³, en que dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se. Preferentemente, dicho arilo C₆-C₁₀ es fenilo y dicho grupo heteroarilo de cinco a catorce miembros se selecciona entre fenoxatiinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)benzotienilo, indolilo, furilo, 45 benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidroisoindolilo, pirrolilo y 2-benzo[1,4]dioxina.

[0069] En otra realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto sulfóxido de la fórmula (Ib), bien como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente enriquecida:

50



en que:

Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; cicloalquenilo C₅-C₁₀, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; en que dicho heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se;

5 en que:

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶ y
10 OC(=O)NR¹⁷R¹⁸; alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

X es O, S(O)₂, NH, OCH₂, CH₂NH, S(O)₂NH;

15 Y es alqueno C₁-C₆:

R¹ se selecciona entre CN, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=O)NR²¹OR²², OC(=O)R¹¹, OC(=O)NR¹²R¹³, NR¹²R¹³, NR²¹NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³;

20 R² se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸ y NR¹⁵C(=S)R¹⁶; alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

25 R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y NR²³R²⁴, o R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en
30 que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y alquilarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

35 R¹⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; en que dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

40 R¹⁷ y R¹⁸ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo;

R²⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo
45 C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres OH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo sustituido con cero o un OR²⁶, heteroarilo de cinco a seis miembros, arilalquilo, =O, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²² y OC(=O)NR²³R²⁴;

50 R²¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R²² en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo-OH C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

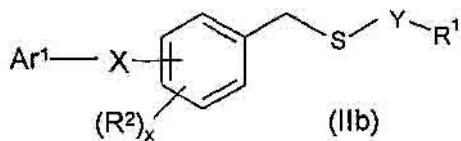
R²³ y R²⁴ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R²³ y
55 R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos oxo;

R²⁵ en cada caso se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆ y alquiloxi C₁-C₆;

60 X es 1, 2, 3 ó 4;

que comprende las etapas de:

a) puesta en contacto de un sulfuro proquiral de la fórmula (IIb)



en que Ar^1 , X , Y , R^1 , R^2 y x son según se definen anteriormente, con un complejo de ligando quiral y titanio, una base y un agente oxidante en un disolvente orgánico; y opcionalmente

5

b) aislamiento del sulfóxido obtenido de la fórmula (Ib).

[0070] En una realización preferida, el sulfóxido de la fórmula (Ib) es un compuesto de la fórmula (Ib), en que:

- 10 Ar^1 es un grupo fenilo sustituido con cero a cinco R^3 o un grupo heteroarilo de cinco a catorce miembros sustituido con cero a cinco R^3 , en que dicho grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferentemente, dicho grupo arilo $C_6\text{-C}_{10}$ se selecciona entre fenilo y naftilo y dicho grupo heteroarilo de cinco a catorce miembros se selecciona entre fenoxatiinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidroisoindolilo, pirrolilo y 2-15 benzo[1,4]dioxina;

X es un enlace, O, S(O)_2 , NH, OCH_2 , CH_2O , CH_2NH , $\text{C}(\text{=O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{=O})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, NHS(O)_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}=\text{C}$; y con mayor preferencia, X es O, S(O)_2 , NH, OCH_2 , CH_2NH y $\text{S(O)}_2\text{NH}$.

- 20 **[0071]** Con mayor preferencia, R^1 se selecciona entre CN, $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{14}$, CO_2R^{11} , $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{21}\text{OR}^{22}$ y $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

[0072] Con la máxima preferencia, R^1 se selecciona entre CN, CO_2R^{11} , $\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ y $\text{C}(\text{=O})\text{NOH}$.

- 25 **[0073]** Preferentemente, el grupo R^{11} es H, alquilo o arilalquilo, incluidos, en particular, metilo, etilo, isopropilo, bencilo y tolilo.

[0074] Preferentemente, Y es CH_2 o CH_2CH_2 , con mayor preferencia, Y es CH_2 .

- 30 **[0075]** Preferentemente, los compuestos sulfóxido preparados de acuerdo con el procedimiento de la invención son sulfóxidos de la fórmula (Ia) y (Ib).

[0076] Cuando el sulfóxido es un compuesto de la fórmula (Ib), preferentemente X es O.

- 35 **[0077]** Preferentemente, Ar^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^3 .

[0078] Preferentemente, los grupos R^3 son F, Cl, Br, I, en particular Cl.

- 40 **[0079]** En una realización especial, Ar^1 está sustituido con uno o dos grupos R^3 , uno de los cuales se localiza preferentemente en posición *para* en el anillo de fenilo.

[0080] Por lo tanto, los grupos Ar^1 se seleccionan en particular entre los grupos fenilo, 4-clorofenilo y 3,4-diclorofenilo.

- 45 **[0081]** Preferentemente, Ar^1 o $\text{Ar}^1\text{-X}$ se localizan en posición *ortho* en el anillo de fenilo E.

[0082] Con la mayor preferencia, los sulfóxidos preparados por el procedimiento de acuerdo con la invención son los siguientes:

- 50 - el sulfóxido de la fórmula (Ia), en que Ar^1 es 4-clorofenilo en posición *ortho* en el anillo E, R^2 es H, Y es CH_2 y R^1 es $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$, denominado (-) o (+)-2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinitacetamida;

- el sulfóxido de la fórmula (Ia), en que Ar^1 es fenilo en posición *ortho* en el anillo E, R^2 es H, Y es CH_2 y R^1 es $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$, denominado (-) o (+)-2-[([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)sulfinitil]acetamida;

- 55 - el sulfóxido de la fórmula (Ib), en que Ar^1 es 3,4-diclorofenil y X es O, en que el grupo $\text{Ar}^1\text{-X}$ está en posición *ortho* en el anillo E, R^2 es H, Y es CH_2 , R^1 es $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$, denominado (-) o (+)-2-[2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]sulfinitil]acetamida,

- 60 así como sus correspondientes ácidos ($\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{H}$) y ésteres ($\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{R}^{11}$).

Etapa a)

[0083] La reacción de oxidación se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Sorprendentemente, el disolvente no es tan esencial para la enantioselectividad de la oxidación, de acuerdo con la invención. Por consiguiente, el 5 disolvente puede elegirse con respecto a las condiciones adecuadas desde un punto de vista industrial, así como de aspectos medioambientales. Los disolventes orgánicos adecuados en particular son tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona y cloruro de metileno y pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica. Desde un punto de vista medioambiental, se prefieren los disolventes no clorados. En este aspecto, se prefieren particularmente acetato de etilo y tolueno.

10

Preparación del complejo metálico de ligando quiral

[0084] El complejo metálico de ligando quiral se prepara a partir de un ligando quiral y un compuesto metálico.

15

[0085] El compuesto metálico es un compuesto de titanio.

[0086] Por lo tanto, los complejos metálicos de ligando quiral preferidos son complejos de ligando quiral y titanio.

20

[0087] Generalmente, el compuesto de titanio es un compuesto de titanio(IV), preferentemente un alcóxido de titanio(IV) como, en particular, isopropóxido o propóxido de titanio (IV).

25

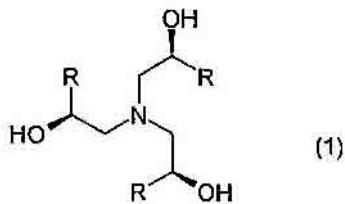
[0088] El ligando quiral es un compuesto quiral capaz de reaccionar con el compuesto de titanio. Preferentemente, estos compuestos se eligen entre compuestos hidroxisustituidos, preferentemente con más de un grupo hidroxi. Por lo tanto, el ligando quiral es, preferentemente, un alcohol quiral como un diol quiral con simetría C₂ o un triol quiral con simetría C₃. El alcohol quiral puede ser un alcohol alquílico ramificado o no ramificado o un alcohol aromático.

30

[0089] Los ligandos quirales preferidos son binaftol, ácido mandélico, hidrobenzoína, ésteres de ácido tartárico, como (+)-L-tartrato de dialquilo o (-)-D-tartrato de dialquilo, preferentemente (+)-L-tartrato de dialquilo(C₁-C₄) o (-)-D-tartrato de dialquilo(C₁-C₄), en particular, (+)-L-tartrato de dimetilo o (-)-D-tartrato de dimetilo, (+)-L-tartrato de dietilo o (-)-D-tartrato de dietilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo o (-)-D-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dibutilo o (-)-D-tartrato de dibutilo y (+)-L-tartrato de di-terc-butilo o (-)-D-tartrato de di-terc-butilo. Se prefieren especialmente (+)-L-tartrato de dietilo y (-)-D-tartrato de dietilo.

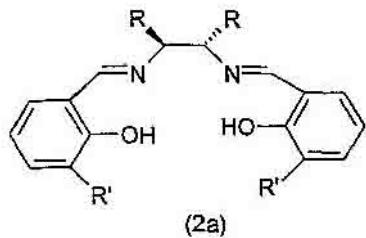
35

[0090] Los ligandos quirales incluyen también trialcanolaminas con simetría C₃, en particular de la fórmula (1):



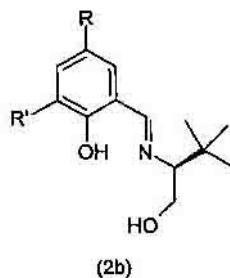
40

en que R es un alquilo o arilo inferior, como por ejemplo, metilo, *t*-butilo y fenilo. Los ligandos quirales preferidos incluyen también bases de Schiff de la fórmula general (2a) o (2b):



45

en que los R son iguales y representan un alquilo o arilo inferior, como metilo o fenilo, o están unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo como ciclohexilo; R' es un alquilo o alcoxi inferior;



en que R es un alquilo inferior o NO₂; R' es un alquilo o alcoxi inferior.

5 [0091] Estas bases de Schiff pueden formar un complejo de ligando quiral con el metal, conocido como complejo metálico quiral (salen).

[0092] Algunos ejemplos preferidos de complejos metálicos de ligando quiral son complejos de dioles con simetría C₂ o trialcanolamina con simetría C₃ y titanio(IV), complejos de trialcanolamina con simetría C₃ y 10 circonio(IV), complejos quirales (salen) de manganeso(III), complejos quirales (salen) de vanadio(IV), en particular, aquellos desvelados por Fernandez y col., Chem. Rev. 2003, 103(9): 3651 – 3706.

[0093] Los complejos metálicos de ligando quiral preferidos son complejos de dioles quirales y titanio y con la mayor preferencia, complejos de tartrato de dietilo y titanio(IV).

15 [0094] La estequiométrica del complejo metálico de ligando quiral puede variar y no es crítica para la invención.

[0095] En particular, la relación entre el ligando quiral y el compuesto metálico puede variar de 1 a 4 equivalentes y es preferentemente de 2 equivalentes.

20 [0096] De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, la preparación del complejo metálico quiral comprende además agua. De hecho, se ha encontrado que la presencia de agua en el complejo metálico de ligando quiral aumenta adicionalmente la enantioselectividad de la reacción.

25 [0097] La cantidad de agua utilizada en el complejo metálico de ligando quiral puede variar de 0,1 a 1 equivalentes, con respecto al compuesto de titanio. En una realización especialmente preferida, la cantidad de agua es de 0,4 a 0,8 equivalentes con respecto al compuesto metálico.

30 [0098] Por lo tanto, no es necesario secar previamente los reactantes. De acuerdo con otra realización especial, el agua presente en la mezcla de reacción procedente de la humedad residual de los reactantes puede ser suficiente.

[0099] La cantidad del complejo metálico de ligando quiral usado en el procedimiento no es crítica. Sin embargo, ha resultado ventajoso usar menos de 0,50 equivalentes con respecto al sulfuro proquiral, especialmente 35 0,05-0,30 equivalentes y, con la mayor preferencia, 0,1-0,30 equivalentes. Sorprendentemente, en el procedimiento de acuerdo con la invención, pueden usarse cantidades incluso muy bajas del complejo, como por ejemplo, 0,05 equivalentes, con excelentes resultados.

[0100] El complejo metálico de ligando quiral puede prepararse en presencia del sulfuro proquiral o antes de 40 añadir el sulfuro proquiral al recipiente de reacción.

[0101] De acuerdo con una realización preferida, la preparación del complejo metálico de ligando quiral se realiza en presencia del sulfuro proquiral, es decir, el sulfuro proquiral se carga en el recipiente de reacción antes de introducir los componentes usados para la preparación del complejo quiral.

45 [0102] El tiempo de reacción para la formación del complejo metálico de ligando quiral depende de la temperatura.

[0103] De hecho, se ha encontrado que la cinética de la reacción del complejo metálico de ligando quiral parece depender del par temperatura y tiempo de reacción. De este modo, cuanto mayor es la temperatura, menor es el tiempo de reacción. A la inversa, cuanto menor es la temperatura, mayor es el tiempo de reacción.

[0104] Como ejemplo, a una temperatura elevada, que según se usa en este documento significa una temperatura entre 20 y 70 °C, preferentemente de aproximadamente 40 – 60 °C, con la mayor preferencia de 55 aproximadamente 50 – 55 °C, generalmente son suficientes menos de dos horas para formar el complejo metálico

de ligando quiral. Como ejemplo, a 55 °C, el complejo metálico de ligando quiral puede formarse en aproximadamente 50 minutos. A una temperatura inferior, como 25 °C, el complejo metálico de ligando quiral puede formarse en aproximadamente 24 horas.

5 Introducción de una base

[0105] La oxidación asimétrica de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de una base.

[0106] De hecho, la enantioselectividad de la reacción aumenta sorprendentemente cuando hay una base 10 presente durante la oxidación. De este modo, pueden observarse enantioselectividades de más del 99 %. El orden de introducción de la base no es crítico, siempre que se añada antes del agente oxidante. La base puede introducirse antes o después del sulfuro proquiral y, preferentemente, después de haberse formado el complejo metálico de ligando quiral.

[0107] Preferentemente, la base se introduce después de haberse formado el complejo metálico de ligando quiral y después de añadir el sulfuro proquiral.

[0108] En otra realización preferida, la base se pone en contacto con el complejo metálico de ligando quiral y el sulfuro proquiral durante algunos minutos, preferentemente durante al menos tres minutos antes de añadir el 20 oxidante para aumentar la enantioselectividad.

[0109] De acuerdo con una realización preferida de la invención, la base se introduce a la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción de oxidación, denominada en adelante "temperatura de oxidación".

[0110] La base debe ser soluble en la mezcla de reacción. Preferentemente, es una base orgánica, como por ejemplo una amina. Las bases especialmente adecuadas son aminas, preferentemente aminas terciarias, como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, dimetiletanolamina, trietanolamina y, con la mayor preferencia, *N,N*-diisopropiletilamina y trietilamina.

[0111] La cantidad de la base añadida a la mezcla de reacción no debe exceder un cierto valor, ya que puede afectar a la enantioselectividad de la reacción. En particular, ha resultado ser ventajosa una cantidad inferior a 2 equivalentes, en particular de 0,5 equivalentes con respecto al sulfuro proquiral, especialmente de 0,01 a 2 equivalentes, preferentemente de 0,05 a 0,5 equivalentes y, con la mayor preferencia, de 0,1 a 0,3 equivalentes.

35 Oxidación

[0112] Sorprendentemente, el procedimiento no requiere las temperaturas tan bajas, como -20 °C, que Kagan y colaboradores describen como esenciales para obtener una buena enantioselectividad. Este hecho es particularmente interesante, ya que bajas temperaturas resultan en tiempos de reacción prolongados.

[0113] Sin embargo, la temperatura se elegirá de modo que se evite la descomposición de los reactantes y tiempos de reacción excesivos.

[0114] En una realización preferida, el agente oxidante se pone en contacto con el sulfuro, el complejo metálico de ligando quiral y la base a una temperatura de entre 0 y 60 °C, preferentemente de 15 – 40 °C y con mayor preferencia a temperatura ambiente, que es de aproximadamente 20 – 25 °C.

[0115] Un agente oxidante adecuado para la oxidación asimétrica puede ser un hidroperóxido, preferentemente peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de *terc*-butilo o hidroperóxido de cumeno, y, con la mayor preferencia, este último.

[0116] El agente oxidante se deja en contacto con los otros reactantes durante un periodo suficiente para conseguir una tasa de conversión satisfactoria, pero no demasiado prolongado, para no afectar a la pureza y a la enantioselectividad del producto obtenido.

[0117] En una realización preferida, el agente oxidante se deja en contacto con los otros reactantes durante aproximadamente 30 minutos a tres horas.

[0118] La cantidad del agente oxidante no es crítica con respecto a la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, una cantidad excesiva del agente oxidante puede afectar a la pureza del producto obtenido al favorecer la formación de sulfona.

[0119] Se prefiere generalmente una cantidad del agente oxidante de menos de 2 equivalentes con respecto a la cantidad de sulfuro amídico y una cantidad especialmente preferida es de 0,8 a 1,2 equivalentes y con mayor preferencia de 1,0 equivalentes.

5

Etapas b)

[0120] El sulfóxido formado durante la reacción de oxidación puede aislarse mediante procedimientos convencionales.

10

[0121] Por lo tanto, según se describe en la bibliografía, la mezcla de reacción puede tratarse con agua o con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, lo que resulta en la formación de un gel que contiene sales metálicas. Este gel puede eliminarse por filtración y lavarse completamente con un disolvente orgánico. El filtrado puede extraerse con un disolvente orgánico. También puede cristalizarse en un disolvente orgánico o acuoso para obtener el enantiómero deseado.

15

[0122] De acuerdo con un aspecto ventajoso de la invención, el sulfóxido obtenido forma un precipitado que puede aislarse directamente por filtración y opcionalmente lavarse con agua o un disolvente orgánico como acetato de etilo, tolueno, etanol, cloruro de metileno. Ventajosamente, el precipitado es una forma cristalina de gran pureza.

20 **[0123]** Por lo tanto, ventajosamente, el procedimiento evita los engorrosos tratamientos subsiguientes mencionados anteriormente.

Etapas c)

25 **[0124]** De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento comprende además una etapa c) de cristalización del producto aislado obtenido en la etapa b).

[0125] Esta etapa de cristalización puede ser útil para mejorar la pureza del producto aislado y/o producir una forma polimorfa deseada y/o mejorar el exceso enantiomérico del enantiómero deseado y/o obtener lotes con un 30 tamaño de partícula específico.

[0126] La cristalización puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos, opcionalmente mezclados con agua. En particular, los disolventes orgánicos adecuados son alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, disolventes polares y apróticos y mezclas de estos o mezclas con agua.

35

[0127] Algunos ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, *terc*-butanol, 2-metil-1-butanol, alcohol bencílico.

40

[0128] Entre los disolventes clorados, puede mencionarse diclorometano.

[0129] Entre las cetonas, pueden mencionarse acetona, metiletilectona, 2-pantanona y ciclohexanona.

45

[0130] Entre los éteres, pueden mencionarse tetrahidrofurano y dioxano.

[0131] Otros disolventes adecuados pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica. Sorprendentemente, se ha encontrado que la presencia de agua en el disolvente de cristalización permite alcanzar un aumento del exceso enantiomérico y la pureza. Además, una etapa de cristalización con una mezcla de un disolvente orgánico y agua permite reducir ventajosamente el volumen del disolvente orgánico utilizado en el procedimiento.

[0132] Por lo tanto, los disolventes de cristalización preferidos son disolventes alcohólicos y mezclas de disolventes orgánicos con agua, con mayor preferencia, mezclas de disolventes orgánicos con agua, con la mayor preferencia, un disolvente orgánico mezclado con hasta el 40 % de agua. Se prefieren especialmente mezclas de disolventes orgánicos con hasta el 25 % de agua.

[0133] Si es necesario, el producto obtenido en la etapa b) puede además someterse a un enriquecimiento enantiomérico adicional. Estos procedimientos se conocen en la técnica e incluyen, en particular, la cristalización preferencial.

5

[0134] Por lo tanto, en una realización especial de la invención, el procedimiento comprende además una etapa de cristalización preferencial para mejorar el exceso enantiomérico.

[0135] Un procedimiento tal de resolución óptica por cristalización preferencial de (\pm)-ácido modafínico se ha 10 desvelado en la solicitud de patente francesa WO 2004/060858.

[0136] Ventajosamente, el compuesto sulfóxido de la fórmula (I) se obtiene con un exceso enantiomérico de al menos el 80 %, con mayor preferencia, de al menos el 95 % y, con la mayor preferencia, de al menos el 99 %, en particular al final de la etapa b).

15

[0137] El enantiómero obtenido puede procesarse posteriormente para producir lotes con un tamaño de partícula específico. Los procedimientos convencionales como molienda, tamizado, micronización, desmenuzamiento, separación por peso o por densidad, son conocidos por los expertos en la técnica.

20 [0138] Los enantiómeros de los compuestos sulfóxido de la fórmula (I) o (Ia) y (Ib), en que R¹ es -C(=O)OR¹¹, ácidos o ésteres, pueden convertirse en su correspondiente amida, que es un compuesto sulfóxido de la fórmula (I) o (Ia) y (Ib), en que R¹ es -C(=O)NH₂.

25 [0139] Los enantiómeros del ácido arilmethanosulfinilacético o de los ésteres de este obtenidos por el procedimiento anterior pueden convertirse después en su correspondiente amida, es decir, en enantiómeros de arilmethanosulfinilacetamida.

30 [0140] Por lo tanto, de acuerdo con una realización especial, los enantiómeros de ésteres del ácido arilmethanosulfinilacético pueden convertirse en los correspondientes enantiómeros de arilmethanosulfinilacetamida mediante una reacción de amidación, en particular, con amonio.

[0141] Por consiguiente, el ácido arilmethanosulfinilacético puede convertirse en arilmethanosulfinilacetamida mediante:

35 - esterificación de la función ácido carboxílico por cualquier procedimiento adecuado como, por ejemplo, por reacción con un alcohol alquílico inferior, en presencia de sulfato de dimetilo. El correspondiente éster obtenido puede transformarse después por

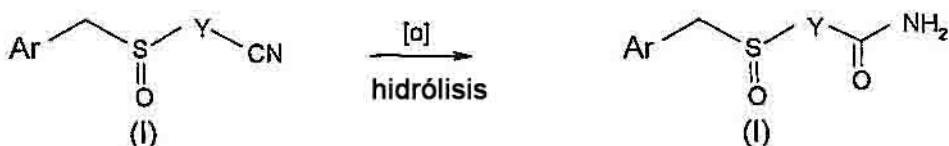
- amidación del éster resultante por cualquier procedimiento adecuado, en particular en presencia de amonio.

40

[0142] Tales procedimientos se han desvelado, en particular, en la patente de los EE. UU. n° 4.927.855 para modafinilo.

[0143] De acuerdo con otra realización especial, los enantiómeros de los compuestos sulfóxido de la fórmula (I) o (Ia) y (Ib), en que R¹ es CN, pueden convertirse en su correspondiente amida, que es un compuesto sulfóxido de la fórmula (I) o (Ia) y (Ib), en que R¹ es -C(=O)NH₂.

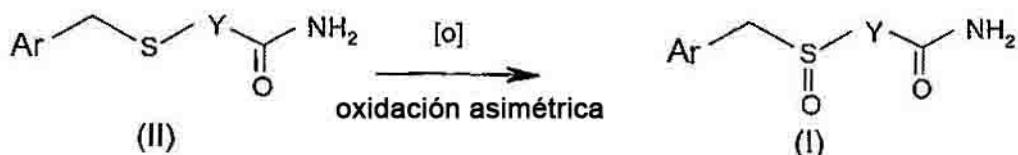
[0144] Esta conversión puede realizarse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Algunos ejemplos de tales procedimientos adecuados son, en particular, oxidación o hidrólisis del grupo nitrilo, por ejemplo, por transferencia de fase catalítica con peróxidos o por hidrólisis básica o ácida con una base o un ácido inorgánicos apropiados en condiciones experimentales suaves.



[0145] Por lo tanto, el enantiómero deseado de una arilmethanossulfonilacetamida puede prepararse a partir de los enantiómeros apropiados de arilmethanossulfonilacetonitrilo, por ejemplo, por oxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en condiciones alcalinas o también por hidrólisis directa básica o ácida.

[0146] De acuerdo con otra realización, el procedimiento de acuerdo con la invención utiliza un sulfuro de la fórmula (II) o (IIa), (IIb), en que R¹ es -C(=O)NHOH, que puede prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica y, en particular, mediante el procedimiento desvelado en el documento US 10 4.098.824.

[0147] De acuerdo con otra realización, el procedimiento de acuerdo con la invención utiliza un sulfuro de la fórmula (II) o (IIa), (IIb), en que R¹ es -C(=O)NH₂.



15

[0148] Los sulfuros de la fórmula (II) o (IIa), (IIb) pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica.

20 EJEMPLOS

Materiales y procedimientos

[0149] Las condiciones experimentales para la determinación del exceso enantiomérico o la pureza química han de establecerse para cada compuesto sulfuro mediante procedimientos cromatográficos adecuados conocidos en la técnica.

[0150] Algunos ejemplos del procedimiento desarrollado son los siguientes:

30 Determinación del exceso enantiomérico

[0151] El valor del exceso enantiomérico da una indicación de las cantidades relativas obtenidas de cada enantiómero. El valor se definió como la diferencia entre los porcentajes relativos de los dos enantiómeros.

35 [0152] Como ejemplo, la composición enantiomérica del sulfóxido obtenido se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) quiral en las condiciones siguientes:

Columna: AGP (150 x 4,0 mm; 5 µm)

40 Temperatura del horno: 25 °C

Flujo: 0,8 ml/min

Longitud de onda: DAD λ = 230 nm

45

[0153] Como ejemplos:

- Eluyente: acetato de amonio 5 mM / alcohol absoluto (82,5/17,5 v/v).

50 Los tiempos de retención para (+) y (-)-2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetamida fueron de 4,4 min y 6,8 min, respectivamente.

- Eluyente: acetato de amonio 20 mM pH 5 (ácido acético concentrado) + 7,5 % de n-propanol.

[0154] Los tiempos de retención de los enantiómeros del ácido 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacético fueron 6,8 min y 9,7 min, respectivamente, o

Columna: chiralcel AD-H (150 x 4,6 mm; 5µm)

5

Temperatura del horno: 25 °C

Eluyente: n-heptano / alcohol absoluto 70/30 (v/v)

10 Flujo: 1,0 ml/min

Longitud de onda: DAD λ = 220 nm

Como ejemplo:

15

[0155] Los tiempos de retención de los enantiómeros de 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetato de metilo fueron 7,2 min y 9,2 min, respectivamente, o

Columna: AGP-Chiral (150 x 4 mm; 5 µm)

20

Temperatura del horno: 30 °C

Eluyente: 0,5 % (v/v) pentan-1-ol /acetato de amonio 20 mM

25 Flujo: 0,8 ml/min

Longitud de onda: DAD λ = 230 nm

Como ejemplo:

30

[0156] Los tiempos de retención de los enantiómeros (+) y (-)-2-[[[1,1'-bifenil]-2-ilmetil)sulfinil]acetamida fueron 6,8 min y 8,1 min, respectivamente.

Determinación de la pureza química en los ejemplos

35

[0157] El valor de la pureza en los ejemplos se definió como la relación entre la cantidad de los enantiómeros obtenidos después del aislamiento y la cantidad total de los productos presentes. Las impurezas estudiadas medidas fueron principalmente el compuesto parental sin cambios (sulfuro proquiral) y la sulfona resultante de un exceso de oxidación durante el proceso, potenciales productos de degradación e intermedios de la síntesis del sulfuro 40 proquiral.

[0158] Como ejemplo, la pureza de los sulfóxidos obtenidos se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en las condiciones siguientes:

45 Columna: Zorbax Eclipse XDB C8 (150 x 4,6 mm; 5 µm)

Temperatura del horno: 25 °C

Eluyente: A = agua + 0,1 % ácido trifluoroacético; B = acetonitrilo + 0,1 % ácido trifluoroacético; con un gradiente del 50 90 % de A al 100 % de B en 20 minutos

Flujo: 1 ml/min

Longitud de onda: DAD λ = 220 nm

Como ejemplos:

[0159]

5 - Tiempo de retención para el ácido 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacético: 11,0 min.

- Tiempo de retención para el ácido 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfonilacético: 12,5 min.

- Tiempo de retención para el ácido 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfanilacético: 14,4 min.

10
0

- Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetamida: 10,0 min.

15
0

15 - Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfonilacetamida: 11,6 min.

- Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfanilacetamida: 12,9 min.

20
0

- Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetato de metilo: 12,8 min.

- Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfonilacetato de metilo: 14,5 min.

25
0

25 - Tiempo de retención para 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfanilacetato de metilo: 16,9 min.

Ejemplo 1

Síntesis asimétrica de (-)-2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetamida

30
0

[0160] Una disolución de (S,S)-(-)-tartrato de dietilo (2,47 g; 0,012 mol; 0,4 eq) en un disolvente (3,5 vol. con respecto a la tioacetamida) se introdujo en un reactor con un impulsor que contenía 6,5 vol. (con respecto a la tioacetamida) del mismo disolvente. La disolución se agitó y calentó a 50 °C antes de añadir 0,2 equivalentes de tetraisopropóxido de titanio(IV) (1,71 g; 1,77 ml; 0,006 mol; 0,2 eq) y agua (csp 0,095 eq en la mezcla) y se mantuvo en agitación a 50 °C durante una hora. En estas condiciones, el complejo quiral de titanio resultante presentó la estequiométria de DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,475 y correspondió a 0,2 eq con respecto a la tioacetamida. Después de agitar a 50 °C durante una hora, se añadió 1,0 eq (8,75 g; 0,03 mol) de 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfanilacetamida y se mantuvo en contacto durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a 20 °C, se añadieron sucesivamente 0,2 eq (0,61 g; 0,84 ml; 0,006 mol) de trietilamina y, aproximadamente 10 minutos más tarde, 1,0 eq (4,57 g; 5,0 ml; 0,03 mol) de hidoperóxido de cumeno en menos de 5 minutos.

40
0

[0161] Despues de mantener los reactantes en contacto durante un periodo de tiempo apropiado, el precipitado formado se aisló por filtración, se lavó y se secó al vacío.

45
0

[0162] Según se muestra en la tabla 1, se realizaron experimentos en diversos disolventes, en los que las condiciones experimentales fueron las mismas que en el procedimiento general anterior.

Tabla 1

Entrada	Disolvente	E. e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento (%)
1	Acetato de etilo	85	-	85,1
2	Diclorometano	86,7	-	77,7
3	Acetonitrilo	98,1	-	72,6
4	Tetrahidrofurano	96,1	97,4 % + 0,9 % de sulfona + 0,6 % de sulfanilo	56,9

E. e. = exceso enantiomérico

50
0

[0163] En todos los experimentos el sulfóxido amídico se obtuvo con una elevada enantioselectividad (E. e. igual o superior al 85 %). Una gran pureza (pureza igual o superior al 97,4 %) se obtuvo al usar tetrahidrofurano como disolvente en las condiciones experimentales descritas anteriormente.

5 **Ejemplo 2:**

Tratamiento de la mezcla de reacción para obtener el enantiómero requerido

[0164] Cuando se observó un precipitado en la mezcla de reacción, se aumentó la velocidad de agitación.
10 Despues de un periodo de precipitación apropiado, el precipitado se filtró, se lavó y se secó al vacío a aproximadamente 30 °C.

[0165] En ausencia de precipitación, la cinética de la reacción de oxidación y de la enantioselectividad se registró en el tiempo mediante los procedimientos de HPLC apropiados. Al final del periodo de reacción se usaron 15 técnicas de separación bien conocidas en la técnica (como, por ejemplo: extracción líquido-líquido, técnicas de formación de sales...) para extraer el producto final de la reacción.

Como ejemplo:

20 **[0166]** En la oxidación asimétrica del ácido 2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfanilacético no se formó ningún precipitado directo. Al final de la reacción, la mezcla se extrajo con una disolución acuosa de carbonato de potasio (0,6 M). Las capas acuosas se lavaron con acetato de etilo y se acidificaron mediante HCl (4N). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 35 °C.

25 **Ejemplo 3:**

Síntesis asimétrica de (-) o (+)-2-[(1,1'-bifenil]-2-ilmetil)sulfinil]acetamida

[0167] Una disolución de tartrato de dietilo [(S,S)-(-)-DET] o [(R,R)-(+)-DET] (2,47 g; 0,012 mol; 0,4 eq) en 30 acetato de etilo (27 ml) se añadió a una suspensión de 2-[(1,1'-bifenil]-2-ilmetil)sulfanil]acetamida (7,70 g; 0,03 mol; 1,0 eq) en acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente y en agitación. La mezcla se calentó a 50 °C en un baño de aceite, en agitación, hasta su completa disolución. Despues se añadieron sucesivamente 0,2 equivalentes de tetraisopropóxido de titanio(IV) (1,71 g; 1,77 ml; 0,006 mol; 0,02 eq) y agua (26 µl, teniendo en cuenta la suma del agua presente en los reactivos y el disolvente ya introducidos). En estas condiciones, el complejo quiral de titanio 35 resultante presentó la estequiometría de DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,5, y correspondió a 0,2 equivalentes con respecto a la tioacetamida. La agitación a 50 °C se mantuvo durante al menos 50 minutos.

[0168] La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (21 – 23 °C) y se añadieron sucesivamente trietilamina (0,61 g; 0,83 ml; 0,006 mol; 0,2 eq) e hidroperóxido de cumeno (4,56 g; 5,0 ml; 0,03 mol; 1,0 eq).
40

[0169] Despues de mantener los reactantes en contacto durante dos horas en agitación, el precipitado formado se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo. Despues de un secado al vacío durante dos días, se obtuvieron (-) o (+)-2-[(1,1'-bifenil]-2-ilmetil)sulfinil]acetamida, dependiendo del ligando quiral, con un rendimiento del 92,8 % y el 94 %, respectivamente.

45 **[0170]** Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Entrada	Ligando quiral	E. e. (%)	Pureza (%)	Rendimiento (%)
1	(S,S)-(-)-tartrato de dietilo	94,0	97,3	92,8
2	(R,R)-(+)-tartrato de dietilo	96	98,0	94

50 E. e. = exceso enantiomérico

[0171] En las condiciones experimentales descritas, ambos enantiómeros se obtuvieron selectivamente con una elevada enantioselectividad (superior o igual al 94 %), gran pureza (superior o igual al 97,3 %) y gran rendimiento (superior o igual al 92,8 %) al usar (S,S)-(-)-tartrato de dietilo o (R,R)-(+)-tartrato de dietilo como ligando quiral.

Ejemplo 4:Síntesis asimétrica de (-) o (+)-2-[2-(3,4-diclorofenoxy)bencil]sulfanilacetamida

5

Protocolo 1

[0172] A una disolución de 2-[2-(3,4-diclorofenoxy)bencil]sulfanilacetamida (12 g; 0,035 mol; 1,0 eq) en un disolvente (70 ml) calentada a 40 °C hasta su completa disolución, se le añadió una disolución de tartrato de dietilo (2,89 g; 0,014 mol; 0,4 eq) en el mismo disolvente (50 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C en agitación. Después se añadieron sucesivamente 0,2 equivalentes de tetraisopropóxido de titanio(IV) (1,99 g; 2,07 ml; 0,007 mol) y agua (21,85 µl, teniendo en cuenta la suma del agua presente en los reactivos y el disolvente ya introducidos para obtener 0,003 mol, 0,095 eq en la mezcla de reacción), con una espaciamiento de diez minutos. En estas condiciones, el complejo quiral de titanio resultante presentó la estequiometría de DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,475 y correspondió a 0,2 equivalentes con respecto a la tioacetamida usada como material de partida. La agitación de la mezcla de reacción se mantuvo durante una hora a 50 °C.

[0173] La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente (25 °C) en un baño de agua y se le añadió trietilamina (0,707 g; 0,97 ml; 0,007 mol; 0,2 eq). Después de aproximadamente diez minutos en agitación, se añadieron 1,05 equivalentes de hidroperóxido de cumeno al 88 % (6,35 g; 6,1 ml; 0,037 mol).

[0174] Despues de mantener los reactantes en contacto durante aproximadamente una hora en agitación, el precipitado formado se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo.

25 *Protocolo 2*

[0175] A una disolución de tartrato de dietilo (2,89 g; 0,014 mol; 0,4 eq) en un disolvente (120 ml), calentada a 50 °C, se añadieron sucesivamente 0,2 equivalentes de tetraisopropóxido de titanio(IV) (1,99 g; 2,07 ml; 0,007 mol) y agua (23,03 µl, teniendo en cuenta la suma del agua presente en los reactivos y el disolvente ya introducidos para obtener 0,003 mol, 0,095 eq en la mezcla de reacción), con un espaciamiento de cinco minutos. En estas condiciones, en complejo quiral de titanio resultante presentó la estequiometría de DET/Ti(OiPr)₄/H₂O: 2/1/0,475 y correspondió a 0,2 equivalentes con respecto a la sulfanilacetamida usada como material de partida. La agitación de la reacción se mantuvo durante una hora a 50 °C. Despues se añadió la 2-[2-(3,4-diclorofenoxy)bencil]sulfanilacetamida (12 g; 0,035 mol; 0,1 eq) y la mezcla se agitó 15 minutos a 50 °C.

[0176] La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente (25-27 °C) en un baño de agua y se le añadieron 0,2 equivalentes de trietilamina (0,707 g; 0,975 ml; 0,007 mol). Después de aproximadamente diez minutos en agitación, se añadieron 1,05 equivalentes de hidroperóxido de cumeno al 88 % (6,39 g; 6,1 ml; 0,037 mol). El sulfóxido (-) o (+) resultante comenzó a precipitar. Despues de mantener los reactantes en contacto durante aproximadamente una hora y media en agitación, el precipitado formado se aisló por filtración.

[0177] Los resultados de cuatro experimentos diferentes se muestran en la tabla 3.

45 *Tabla 3*

Entrada	Ligando quiral	Orden de introducción de los reactivos	Disolvente	E. e. (%)
1	(S,S)-(−)-DET	1- Sulfuro 2- (−)-DET 3- Ti(OiPr) ₄ 4- H ₂ O 5- Et ₃ N 6- CHP	Acetato de etilo	72
2	(S,S)-(−)-DET	1- (−)-DET 2- Ti(OiPr) ₄ 3- H ₂ O 4- Sulfuro 5- Et ₃ N	Acetato de etilo	79

		6- CHP		
3	(R,R)-(+)-DET	1- (+)-DET 2- Ti(OiPr) ₄ 3- H ₂ O 4- Sulfuro 5- Et ₃ N 6- CHP	Tolueno	74
4	(R,R)-(+)-DET	1- Sulfuro 2- (+)-DET 3- Ti(OiPr) ₄ 4- H ₂ O 5 - Et ₃ N 6- CHP	Acetato de etilo	79

E. e. = exceso enantiomérico; DET = tartrato de dietilo; Et₃N = trietilamina; CHP = hidroperóxido de cumeno

[0178] El orden de introducción de los reactivos y los disolventes o el ligando quiral usados solo influyeron ligeramente en la enantioselectividad (intervalo del 72-79 %) de la oxidación asimétrica del sulfuro amídico estudiado, siempre que la trietilamina se hubiera añadido antes que el oxidante.

5

[0179] Etapas de cristalización posteriores en acetato de etilo dieron lugar a (-) o (+)-2-[2-(3,4-diclorofenoxy)bencil]sulfinilacetamida con un exceso enantiomérico mayor del 98 % y una pureza química superior al 99,5 %.

10 Ejemplo 5:

[0180] El ejemplo 5 corresponde a un ejemplo de procesos de reelaboración opcionales que pueden aplicarse al producto final cristalizado resultante de la oxidación asimétrica y aislado por filtración, con el fin de obtener una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero deseado y/o conseguir un mayor grado de pureza al 15 eliminar impurezas como, por ejemplo, el sulfuro proquiral inicial y/o la sulfona.

[0181] Una suspensión de (-)-2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetamida enantioméricamente enriquecida (3,0 g; 0,010 mol) y disolvente (5 volúmenes) se calentó a refluo en agitación. En caso de una solubilización incompleta de la sulfinilacetamida, se añade el volumen apropiado de disolvente para solubilizar el material de partida. Despues de 20 agitar durante 30 minutos, la disolución se enfrió a temperatura ambiente (25 °C) y se mantuvo después a 15 °C en un baño de agua durante cinco minutos. El precipitado se filtró al vacío, se lavó con disolvente frío y se secó al vacío a 30 °C. Los resultados se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 4

25

Entrada	Disolvente	E. e. inicial (%)	E. e. final (%)	Rendimiento (%)
1	EtOH/H ₂ O 95/5 (10 vol.)	96,0	99,0	68,0
2	EtOH/H ₂ O 95/5 (8 vol.)	96,0	99,3	75,2

Tabla 5

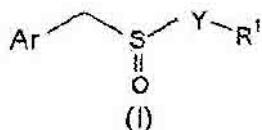
Entrada	Inicial			Final		
	Pureza (%)	Sulfuro amídico (%)	Sulfona amídica (%)	Pureza (%)	Sulfuro amídico (%)	Sulfona amídica (%)
1	97,1	0,6	0,9	98,3	0,2	0,9
2	97,1	0,6	0,9	98,4	0,15	0,9

30 **[0182]** En las condiciones experimentales descritas anteriormente, la etapa de cristalización aumenta el nivel de pureza del sulfóxido obtenido y disminuye aproximadamente en el 70 % el porcentaje del sulfuro amídico presente inicialmente.

REIVINDICACIONES

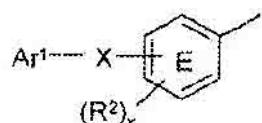
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto sulfóxido de la fórmula (I), bien como un enantiómero individual o en una forma enantioméricamente enriquecida:

5



en que:

10 Ar es:



en que:

15

X es un enlace, O, S(O)₂, NH, OCH₂, CH₂NH, S(O)₂NH;

R² se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸ y NR¹⁵C(=S)R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

25 Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; cicloalquenilo C₅-C₁₀, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³; un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, opcionalmente sustituido con cero a cinco R³, en que dicho heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se;

30

en que:

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁸, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, CO₂R¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸ y NR¹⁵C(=S)R¹⁸ y NR¹⁵S(=O)R¹⁶;

35

alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi o un grupo propilendioxi;

40

Y es alquileno C₁-C₆;

R¹ se selecciona entre CN, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=O)NR²¹OR²², C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)R¹¹, OC(=O)NR¹²R¹³, NR¹²R¹³, NR²¹NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³;

R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₃-C₁₀ y 45 arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y NR²³R²⁴, o R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

50

R^{14} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y arilalquilo; en que dichos grupos alquilo, arilo y alquilarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

5 R^{15} en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

5 R^{16} en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₈ y arilo C₅-C₁₀; en que dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

10 R^{17} y R^{18} en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₅ y arilo C₆-C₁₀, o R¹⁷ y R^{18} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; en que dichos grupos alquilo y arilo y el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo;

15 R^{20} en cada caso se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres OH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de tres a siete miembros, fenilo sustituido con cero a un OR²⁵, heteroarilo de cinco a seis miembros, arilalquilo, = O, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²² y OC(=O)NR²³R²⁴;

20 R^{21} en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

20 R^{22} en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo-OH C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

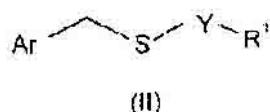
25 R^{23} y R^{24} en cada caso, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o R²³ y R^{24} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de tres a siete miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos oxo;

30 R^{25} en cada caso se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y C₁-C₈ alquiloxi;

x es 1, 2, 3 ó 4;

30 que comprende las etapas de:

a) puesta en contacto de un sulfuro proquiral de la fórmula (II)



35

en que Ar, Y y R¹ son según se definen anteriormente,

40 con un complejo de ligando quiral y titanio, una base y un agente oxidante en un disolvente orgánico; y opcionalmente

b) aislamiento del sulfóxido obtenido de la fórmula (I).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que Y es CH₂ o CH₂CH₂.

45 3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en que R¹ es CN, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=O)NR²¹OR²² y NR¹²R¹³.

50 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en que R¹ es CN, CO₂R¹¹, C(=O)NH₂ o C(=O)NHOH.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que R³ se selecciona entre F, Cl, Br, I.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que R² es H.

55

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el ligando quiral metálico es un complejo de tartrato de dialquilo y titanio.
8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en que el complejo metálico quiral se prepara a partir de un compuesto metálico, un ligando quiral y agua.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en que el complejo metálico de ligando quiral se prepara con 0,1-1 equivalentes de agua con respecto al compuesto metálico.
- 10 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en que el complejo metálico de ligando quiral se prepara con 0,4-0,8 equivalentes de agua con respecto al compuesto metálico.
11. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en que la base es una amina terciaria.
- 15 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en que la amina terciaria es diisopropiletamina o trietilamina.
13. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 0,01 a 2 equivalentes, preferentemente de 0,05 – 0,5 equivalentes de base, con respecto al sulfuro.
- 20 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 0,05-0,5 equivalentes de base, con respecto al sulfuro.
15. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 0,1 a 0,3 equivalentes de base.
16. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 0,05-0,5 equivalentes del complejo metálico de ligando quiral, con respecto al sulfuro.
- 30 17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en que la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 0,1-0,3 equivalentes del complejo metálico de ligando quiral.
18. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, en que el complejo metálico de ligando quiral se prepara a una temperatura de entre 20 y 70 °C.
- 35 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en que el complejo metálico de ligando quiral se prepara a una temperatura de entre 40 y 60 °C.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en que el complejo metálico de ligando quiral se prepara a una temperatura de entre 50 y 55 °C.
- 40 21. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 20, en que el agente oxidante se pone en contacto con el sulfuro, el complejo metálico de ligando quiral y la base a una temperatura de entre 0 y 60 °C.
- 45 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en que el agente oxidante se pone en contacto con el sulfuro, el complejo metálico de ligando quiral y la base a una temperatura de entre 20 y 25 °C.
23. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, en que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de *terc*-butilo e hidroperóxido de cumeno.
- 50 24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en que el agente oxidante es hidroperóxido de cumeno.
25. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 24, en que el sulfóxido obtenido se aísla directamente por filtración.
- 55 26. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 25, en que el procedimiento comprende además una etapa de cristalización del producto obtenido en la etapa b).

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en que la etapa de cristalización se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.
28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en que el disolvente orgánico es un alcohol.
- 5 29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en que el agua representa hasta el 40 % del volumen de la mezcla.
30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en que la cristalización es una cristalización 10 preferencial.
31. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 30, en que el compuesto sulfóxido de la fórmula (I) se obtiene con un exceso enantiomérico de al menos el 80 %.
- 15 32. El procedimiento de la reivindicación 31, en que el exceso enantiomérico es al menos del 95 %.
33. El procedimiento de la reivindicación 32, en que el exceso enantiomérico es al menos del 99 %.
34. Un compuesto sulfóxido de la fórmula (I) seleccionado entre:
- 20 - (-) o (+)-2-[2-(4-clorofenil)bencil]sulfinilacetamida;
- (-) o (+)-2-[[[1,1'-bifenil]-2-ilmetil]sulfinil]acetamida;
- 25 - (-) o (+)-2-[2-(3,4-diclorofenoxy)bencil]sulfinilacetamida.