

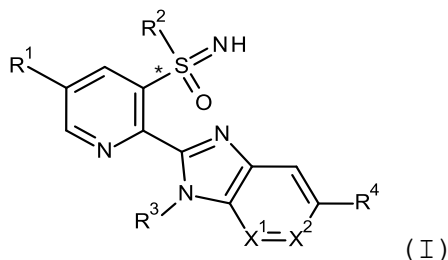
SÍNTESIS DE SULFOXIMINAS QUE CONTIENEN UNA FRACCIÓN DE BENZIMIDAZOL

La presente invención se refiere a la síntesis enantioselectiva de sulfoximinas que contienen una fracción de benzimidazol. Dichos compuestos son útiles como principios activos, que tienen actividad plaguicida, en particular actividad insecticida y se usan para controlar plagas animales, incluyendo artrópodos y, en particular, insectos.

Se han descrito derivados heterocíclicos de sulfoximina activos como plaguicidas previamente en la bibliografía, por ejemplo, en los documentos WO2015/071180, WO2016/039441, WO2018/206348, WO2019/219689, WO2019/229089, WO2019/234158, WO2020/084075 y WO2020/141136.

El documento WO2022/253841 divulga la síntesis estereoselectiva de sulfoximinas mediante una oxidación estereoselectiva, seguida de una reacción de iminación estereoespecífica.

La presente invención proporciona una novedosa síntesis enantioselectiva de una clase similar de sulfoximinas que conduce a un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R^1 es halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , ciano- C_1 -alquilo C_6 , ciano- C_1 -alcoxi C_6 , ciano- C_3-C_6 -cicloalquilo, o arilo, en donde dicho arilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ;

R^2 es alquilo C_1-C_4 ;

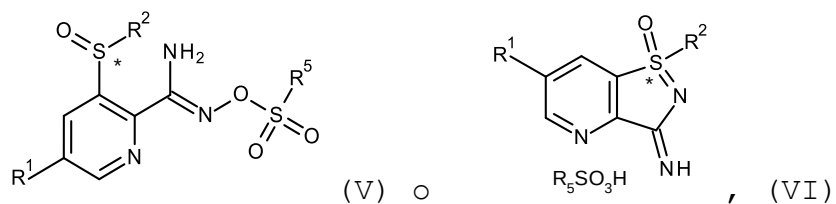
R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C_1-C_4 ;

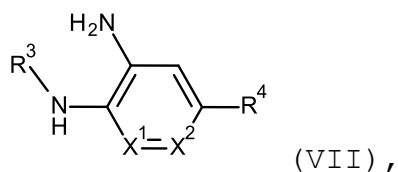
S^* es un átomo de azufre estereogénico que se encuentra en configuración R o S; y

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre CH o N, con la condición de que al menos uno de X^1 y X^2 es nitrógeno,

en donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula (VI)



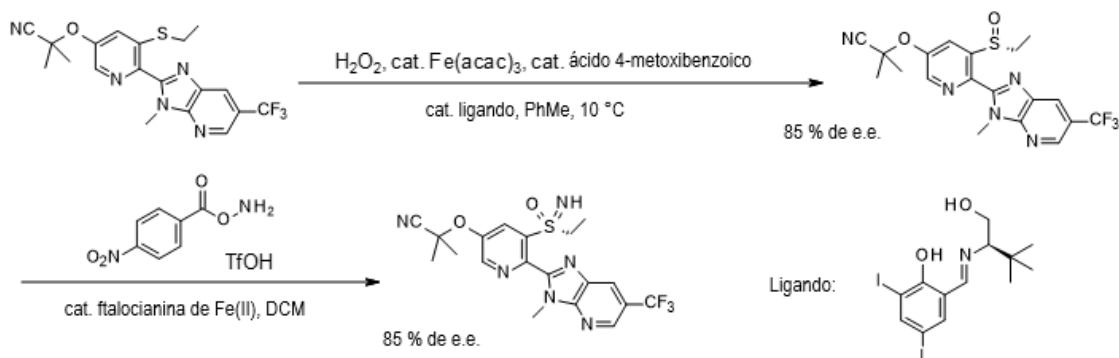
en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I), y R^5 seleccionado entre C_1-C_4 -alquilo o fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro o metilo; con un compuesto de fórmula (VII)



en donde R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada para producir un compuesto de fórmula (I).

En la solicitud de patente publicada anteriormente (WO2022/253841) se prepararon compuestos de este tipo como se muestra en el esquema 1 para un ejemplo específico.

Esquema 1

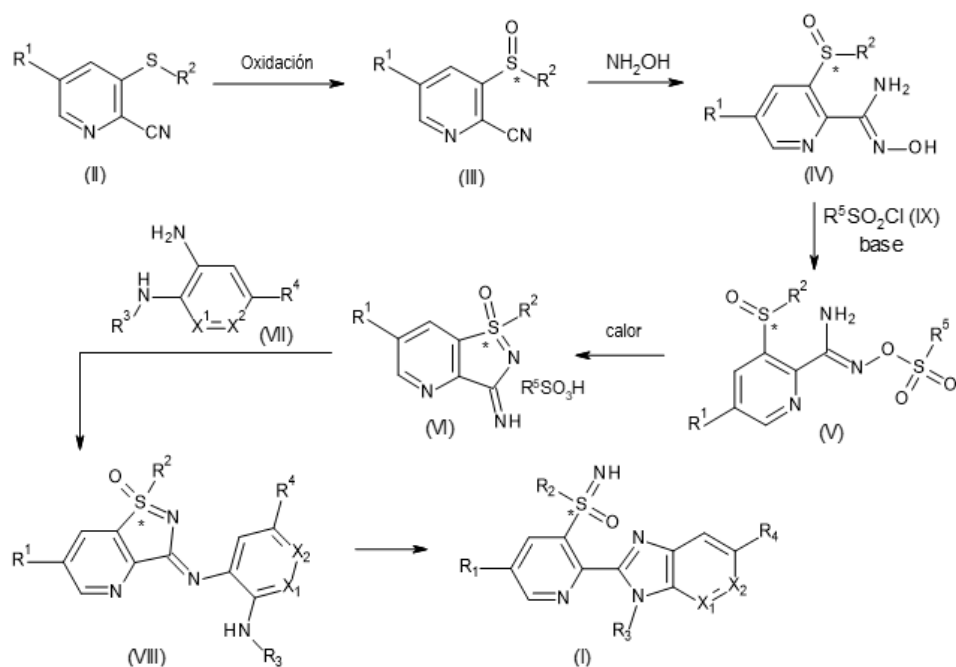


Primero se sintetizó el análogo de sulfuro completamente formado (como se describe en el documento WO2019/234158) y en las últimas etapas el sulfuro se sometió a una oxidación enantioselectiva seguida de una iminación estereoespecífica en el azufre. Este método es totalmente apto para hacer una amplia variedad de análogos, sin embargo, para una síntesis a gran escala este método no es ideal. En primer lugar, hay que ajustar las condiciones de oxidación para cada sustrato y,

aun así, el exceso enantiomérico obtenido no siempre es suficiente. Incluso más importante, el reactivo usado para la iminación debe sintetizarse por separado y es difícil de usar a gran escala por motivos de seguridad.

Por lo tanto, existe la necesidad de un enfoque eficiente en cuanto al uso de átomos para la síntesis de compuestos sulfoximina quirales enantioméricamente puros o enriquecidos, especialmente aquellos a gran escala. Dichos procedimientos son ventajosos porque mejorarán el perfil de impurezas, reducirán los costos de fabricación comercial y mejorarán la eficiencia y la economía atómica.

Sorprendentemente, hemos descubierto que los compuestos de sulfoximina de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de sulfuro mediante productos intermedios de sulfoximina cíclica como se muestra en el esquema 2.



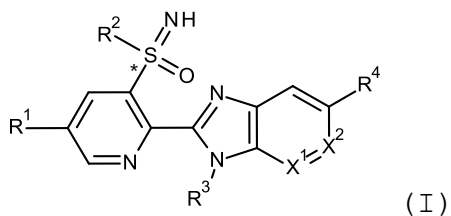
Esquema 2

Un compuesto de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), se oxida primero de manera enantioselectiva para producir un compuesto de fórmula (III) en donde R^1 , R^2 y $*S$ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). La adición nucleofílica de hidroxilamina (NH_2OH) a la fracción ciano proporciona entonces un compuesto de fórmula (IV). La activación de la oxima de amidina con un compuesto de tipo cloruro de sulfonilo de fórmula (IX), en donde R^5 se selecciona entre C_1 - C_4 -alquilo o fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro o metilo; en presencia de una base, proporciona un producto intermedio de fórmula (V). El

calentamiento de este producto intermedio proporciona un compuesto cíclico de imino sulfoximina de fórmula (VI) como sal de ácido sulfónico. Esta iminación intramolecular es sorprendente y no se ha descrito anteriormente. El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar entonces con un compuesto de fórmula (VII) en donde R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I) para producir mediante un producto intermedio de fórmula (VIII), que puede convertirse en un compuesto de fórmula (I). Puede aislarse un compuesto de fórmula (VI), pero en muchos casos es ventajoso proceder inmediatamente a un compuesto de fórmula (I) calentando una mezcla de un compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (VII).

La condensación de un compuesto de fórmula (VI) para producir un producto intermedio de fórmula (VIII), que en algunos casos podría aislarse, seguida de reordenación para producir un compuesto de fórmula (I), no tiene precedentes bibliográficos cercanos y constituye un enfoque novedoso en esta clase de compuestos.

La presente invención proporciona un proceso para preparar sulfoximinas de fórmula (I) en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida.



en donde

R^1 es halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , ciano- C_1 -alquilo C_6 , ciano- C_1 -alcoxi C_6 , ciano- C_3-C_6 -cicloalquilo, o arilo, en donde dicho arilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ;

R^2 es alquilo C_1-C_4 ;

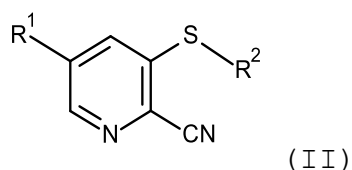
R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C_1-C_4 ;

S^* es un átomo de azufre estereogénico que se encuentra en configuración R o S; y

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre CH o N, con la condición de que al menos uno de X^1 y X^2 es nitrógeno,

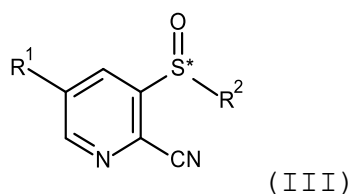
por A) oxidación estereoselectiva de un compuesto de sulfanilo de fórmula (II)



en donde R^1 y R^2 son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

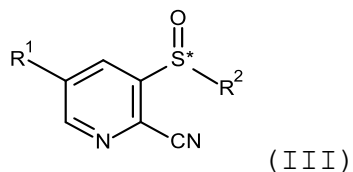
en presencia de un oxidante, en presencia de un reactivo o catalizador quiral, opcionalmente en presencia de un aditivo ácido adecuado, en un disolvente (o diluyente) adecuado;

producir un compuesto de sulfinilo de fórmula (III)

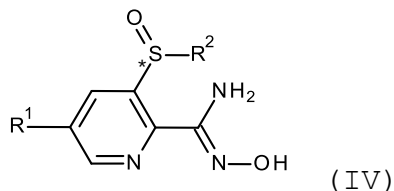


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

y B) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III)

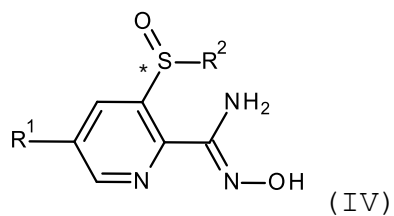


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen previamente con hidroxilamina en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada para producir un compuesto de fórmula (IV).

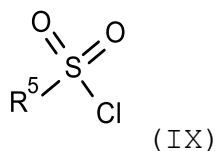


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

y C) reacción del compuesto de sulfinilo de fórmula (IV)

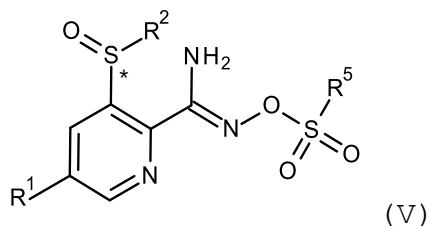


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) con un cloruro de sulfonylo de fórmula (IX)



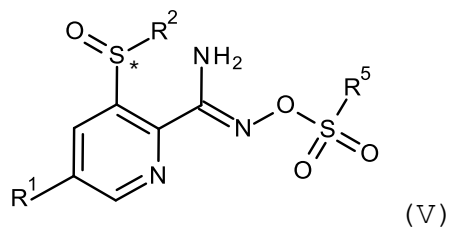
en donde R^5 es C_1 - C_4 -alquilo o fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro o metilo; preferiblemente R^5 se selecciona entre metilo, fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo o 2,4-dinitrofenilo;

en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado para producir un compuesto de fórmula (V)



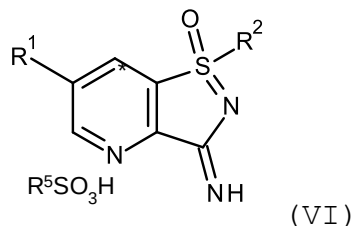
en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) y R^5 es como se define para un compuesto de fórmula (IX);

y D) reordenación térmica del compuesto de fórmula (V)

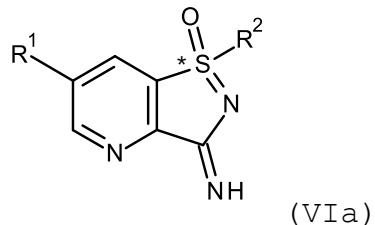


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) y R^5 es como se define para un

compuesto de fórmula (IX); en un disolvente para producir un compuesto de fórmula (VI)

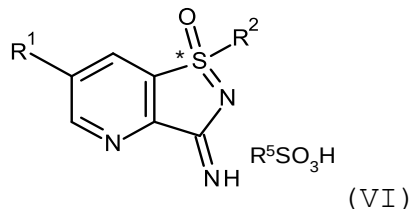


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) y R^5 es como se define para un compuesto de fórmula (IX), opcionalmente un compuesto de fórmula (VIa) se podría producir añadiendo una base adecuada y se podría usar en la etapa (E)

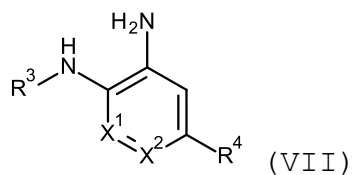


en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

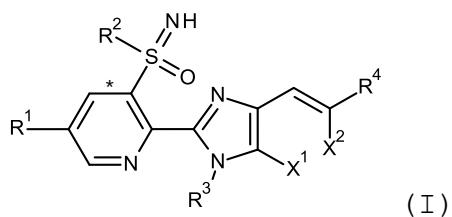
y E) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) y R^5 es como se define para un compuesto de fórmula (IX);

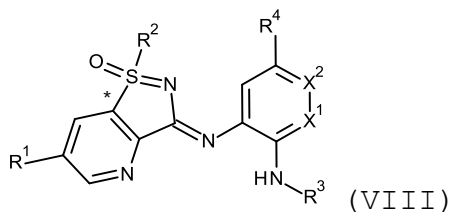


en donde R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada para producir un compuesto de fórmula (I).



en donde R^1 , R^2 , S^* , R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen previamente.

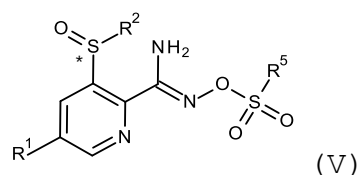
Se entiende que esta condensación y reordenación se produce mediante un producto intermedio de fórmula (VIII)



en donde R^1 , R^2 , S^* , R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I)

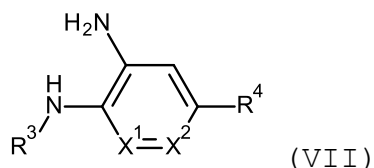
En los casos en que la etapa de reordenamiento es más lenta que la etapa de condensación, se podría aislar el compuesto de fórmula (VIII).

Opcionalmente, un compuesto de fórmula (V)



en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para los compuestos de fórmula (I) y R^5 es como se define para un compuesto de fórmula (IX);

se hace reaccionar en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada con un compuesto de fórmula (VII)



en donde R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), para producir directamente un compuesto de fórmula (I) sin que sea necesario aislar un compuesto de fórmula (VI) o un compuesto de fórmula (VIII).

En una realización de la invención, esta condensación de un compuesto de fórmula (VI) para obtener un producto intermedio de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo ácido. En una realización de la invención, dicha reacción de condensación puede llevarse a cabo en presencia de ácido cítrico.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) tienen, a efectos prácticos, un nivel de actividad pesticida muy favorable, en particular actividad insecticida y se usan para controlar plagas de animales, incluidos artrópodos y, en particular, insectos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa un grupo -NO₂.

Tal como se usa en el presente documento, ciano significa un grupo -CN.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere al flúor (fluoro), cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo. Esto también se aplica, de manera correspondiente, a halógeno junto con otros significados, tal como haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcoxi y halocicloalquilo.

Tal como se usa en la presente, el término "alquilo de C₁-C_n" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, unido mediante cualquiera de los átomos de carbono que tienen de 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-

trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo de C_3-C_n " se refiere a un radical cicloalquilo de tres (3) a n miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi de C_1-C_n " se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno (1) a n átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) que está unido mediante un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, cualquiera de los radicales metoxi, etoxi, n -propoxi, 1-metiletoxi, n -butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi. El término "alqueniloxilo C_2-C_n ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de alqueno lineal o ramificada que tiene de dos (2) a n átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente) que está unida mediante un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo C_1-C_n " se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal o ramificada unido mediante cualquiera de los átomos de carbono que tienen de 1 a n átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos radicales pueden ser sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, pero

no se limita a clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetil, 2-fluoropropil, 3-fluoropropil, 2,2-difluoropropil, 2,3-difluoropropil, 2-cloropropil, 3-cloropropil, 2,3-dicloropropil, 2-bromopropil, 3-bromopropil.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano- C_1 - C_n -alquilo" se refiere a un radical alquilo C_1 - C_n saturado de cadena lineal o ramificada (como se mencionó anteriormente) que está sustituido por un grupo ciano, por ejemplo, cianometileno, cianoetileno, 1,1-dimetilcianometilo, cianoisopropilo, cianometilo, cianoetilo y 1-dimetilcianometilo. Este término puede usarse indistintamente con " C_1 - C_n -cianoalquilo".

Tal como se usa en el presente documento, el término ciano- C_1 - C_n -alcoxi se refiere a un radical C_1 - C_n -alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada (como se mencionó anteriormente) que está sustituido por un grupo ciano. Este término puede usarse indistintamente con " C_1 - C_n -cianoalcoxi".

El término "ciano- C_3 - C_n -cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros (como se mencionó anteriormente) que está

sustituido por un grupo ciano.. Este término puede usarse indistintamente con " C_3-C_n -cianocicloalquilo".

El término "arilo" representa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico con preferiblemente de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono anulares, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, preferiblemente fenilo. "Arilo" también representa sistemas policíclicos, por ejemplo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo. Los arilalquilos son ejemplos de arilos sustituidos, que pueden estar además sustituidos con los mismos o diferentes sustituyentes tanto en la parte arilo como en la alquilo. El bencilo y el feniletilo son ejemplos de dichos arilalquilos.

Cuando no se defina de otro modo, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sustituido con cero hasta el número máximo de sustituyentes con grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, trifluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, triclorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, nitro, ciano, hidroxilo, sulfhidrilo, acetilo, acetoxi, COOH, COOMe, COOEt, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, amino, metlamino, dimetilamino, fenilo.

El término "enantioméricamente enriquecido" significa que uno de los enantiómeros del compuesto está presente en exceso en comparación con el otro enantiómero. Este exceso se denominará en lo sucesivo en el presente documento exceso enantiomérico o e.e. El e.e. puede determinarse mediante análisis quiral GC, HPLC o SFC. El e.e. es igual a la diferencia entre las cantidades de enantiómeros dividida por la suma de las cantidades de los enantiómeros, cociente que puede expresarse como porcentaje tras multiplicarlo por 100. El e.e. también puede referirse a la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero en la mezcla. Por ejemplo, cuando hay un isómero con un exceso enantiomérico (e.e.) del 40 %, significa que la fracción molar (o porcentaje) de dicho exceso de isómero es del 70 %. Por consiguiente, en una realización, el término "enriquecido enantioméricamente" también se refiere a un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos el 40 %, por ejemplo, al menos el 50 %, 60 %, 70 % u 80 %, preferiblemente al menos el 90 %, más preferiblemente al menos el 95 %, aún más preferiblemente al menos el 98 % y más preferiblemente al menos el 99 %.

Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" o "TA" o "ta" o "temperatura ambiental" se refiere a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. Por ejemplo, ta puede

referirse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

Tal como se usa en el presente documento, el término "condensación" se refiere a una reacción en la que dos moléculas se combinan para formar una única molécula.

Tal como se usa en el presente documento, el término "disolvente adecuado", , se refiere a un disolvente que es adecuado o adecuado para una etapa de reacción particular. El término "disolvente adecuado" se puede usar indistintamente con el término "disolvente adecuado" o "diluyente".

Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura adecuada", se refiere a una temperatura que es adecuada o apropiada para una etapa de reacción particular. El término "temperatura adecuada" se puede usar indistintamente con el término "temperatura adecuada para".

Tal como se usa en el presente documento, los grupos R tal como se usan en las estructuras de Markush de la presente invención se pueden divulgar indistintamente como R_x o R^x , en donde la x se usa para marcar el grupo R.

El proceso de la presente invención se puede llevar a cabo en etapas de proceso separadas, en donde los compuestos intermedios se pueden aislar en cada etapa. Alternativamente, el proceso se puede llevar a cabo como una síntesis en un solo recipiente en donde los compuestos intermedios producidos no están aislados. Por lo tanto, es posible

realizar el proceso de la presente invención de manera discontinua o continua.

La siguiente lista proporciona definiciones, incluyendo definiciones preferidas, para los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y X con referencia a los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) de la presente invención. Para cualquiera de estos sustituyentes, cualquiera de las definiciones dadas más adelante se puede combinar con cualquier definición de cualquier otro sustituyente dada más adelante o en otra parte de este documento.

En una realización de la presente invención, R^1 es halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , ciano- C_1 -alquilo C_4 , ciano- C_1 -alcoxi C_4 , ciano- C_3-C_6 -cicloalquilo, o arilo; en donde dicho cualquiera de dicho arilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 -o alcoxi C_1-C_3 . Preferiblemente, R^1 es halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , ciano- C_1 -alquilo C_3 , ciano- C_1 -alcoxi C_3 , ciano- C_3-C_6 -cicloalquilo, o fenilo; en donde dicho fenilo está no sustituido o sustituido con 1, o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de halógeno.

En una realización de la presente invención, R^2 es alquilo C_1-C_4 . Preferiblemente, R^2 es alquilo C_1-C_3 . Más preferiblemente R^2 es metilo o etilo. Incluso más preferiblemente, R^2 es etilo.

En una realización de la invención, R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 . Preferiblemente, R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno o metilo. En una realización, R^3 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es metilo. Preferiblemente, realización, R^3 es metilo.

En una realización de la invención, R^4 es hidrógeno, halogeno o haloalquilo C_1-C_4 . Preferiblemente,

En una realización de la presente invención, S^* es un átomo de azufre estereogénico que se encuentra en configuración (R) o (S). En una realización preferida de la presente invención, S^* es un átomo de azufre estereogénico que se encuentra en configuración (R). En otra realización preferida de la presente invención, S^* es un átomo de azufre estereogénico que se encuentra en configuración (S).

En una realización de la presente invención, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre CH o N, con la condición de que al menos uno de X^1 y X^2 sea nitrógeno. Preferiblemente, X^1 es N, y X^2 es CH; o X^1 es CH, y X^2 es N; o X^1 es N, y X^2 es N. Más preferiblemente, X^1 es N, y X^2 es CH; o X^1 es CH, y X^2 es N.

En una realización de la invención la etapa (A) comprende:

oxidación de un compuesto de sulfanilo de fórmula (II), en presencia de un oxidante, en presencia de un derivado metálico, en presencia de un ligando quirral, en un disolvente

(o diluyente) adecuado y opcionalmente en presencia de un aditivo ácido adecuado.

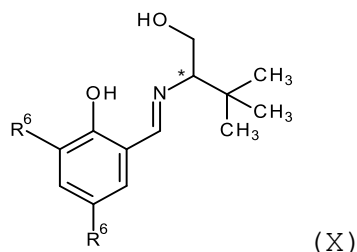
Ejemplos de oxidantes adecuados y preferidos son los peróxidos inorgánicos, tales como el peróxido de hidrógeno o los peróxidos orgánicos, tales como el hidroperóxido de terc-butilo. Preferiblemente, el oxidante es peróxido de hidrógeno. La relación del oxidante usado, basada en la cantidad del compuesto de sulfanilo de fórmula (II), está en el intervalo de 8:1 a 0,8:1, preferiblemente entre 5:1 y 1:1, más preferiblemente entre 3:1 y 1:1.

Ejemplos de derivados metálicos adecuados y preferidos son las sales de vanadio y de hierro. Preferiblemente se usan sales de hierro. Ejemplos adecuados son, aunque no exclusivamente VOCl_2 , $\text{VO}(\text{acac})_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{acac})_2$. La cantidad de catalizador metálico usado, basada en la cantidad de los compuestos de sulfanilo de fórmula (II) está en el intervalo de 0.1 % en moles a 50 % en moles. Preferiblemente entre 0.5 % en moles y 10 % en moles.

Ejemplos de ligandos quirales adecuados y preferidos se seleccionan entre bases de Schiff formadas a partir de derivados de salicilaldehído y aminas quirales.

En una realización preferida de la invención el derivado metálico se selecciona entre hierro y el ligando quiral es una base de Schiff formada a partir de derivados de

salicilaldehído y aminoalcoholes quirales representados por un compuesto de fórmula (X),



en donde R^6 es halógeno y el carbono marcado con un * representa un centro quiral enantioenriquecido en configuración (R) o (S). Preferiblemente R^6 es cloro, yodo o bromo.

El ligando quiral se usa como compuesto enantioenriquecido. La relación enantiomérica del ligando es de 80:20 a 100:0 [R]:[S] o [S]:[R], preferiblemente la relación enantiomérica del ligando es de 90:10 a 100:0 [R]:[S] o [S]:[R].

La cantidad del ligando utilizado, basada en la cantidad del compuesto de sulfanilo de fórmula (II), está en el intervalo de 0.1 a 30 % en moles, preferiblemente de 1 a 15 % en moles, más preferiblemente de 2 a 10 % en moles.

Opcionalmente, el ligando puede formarse *in situ* en la reacción añadiendo el derivado de salicilaldehído adecuado y un aminoalcohol adecuado. Alternativamente, el ligando puede prepararse en una etapa separada.

Ejemplo de aditivos ácidos adecuados y preferidos son los ácidos carboxílicos. Preferiblemente, el aditivo ácido es

un ácido benzoico, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por metilo, etilo, isopropilo, metoxi o dimetilamino, opcionalmente en forma de sal de litio, sodio o potasio. Más preferiblemente, el aditivo es un ácido metoxibenzoico o un ácido dimetilaminobenzoico (opcionalmente en forma de sal de litio, sodio o potasio), aún más preferiblemente ácido 4-metoxibenzoico. La cantidad del aditivo ácido usado, en comparación con el compuesto de sulfanilo de fórmula (II), está en el intervalo de 0.1 a 10 % en moles, más preferiblemente de 0.5 a 5 % en moles.

En la realización más preferida, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno; la sal metálica es $\text{Fe}(\text{acac})_3$; el ligando se selecciona entre (2R)-2-[(E)-(3,5-diiodofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, (2S)-2-[(E)-(3,5-diiodofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, (2R)-2-[(E)-(3,5-dibromofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, (2S)-2-[(E)-(3,5-dibromofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, (2R)-2-[(E)-(3,5-diclorofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol, o (2S)-2-[(E)-(3,5-diclorofenil)metilenamino]-3,3-dimetil-butan-1-ol; y el aditivo es ácido 4-metoxibenzoico.

Ejemplos de disolventes (o diluyentes) adecuados y preferidos son ésteres, nitrilos, alcoholes, éteres e hidrocarburos alifáticos, aromáticos o halogenados. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a: acetato de etilo,

acetato de isopropilo, acetonitrilo, butironitrilo, etanol, metanol, isopropanol, n-propanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, t-butilmetil éter, dietil éter, 1,4-dioxano pentano, hexano, ciclohexano, heptano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, fluorobenceno, diclorobenceno, metoxibenceno, trifluorometilbenceno, p-cimeno, mesitileno, etilbenceno, isopropilbenceno, o sus mezclas.

Preferiblemente el disolvente es un hidrocarburo aromático o halogenado, por ejemplo: diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, fluorobenceno, diclorobenceno, metoxibenceno, trifluorometilbenceno, p-cimeno, mesitileno, etilbenceno, isopropilbenceno, o mezclas de los mismos.

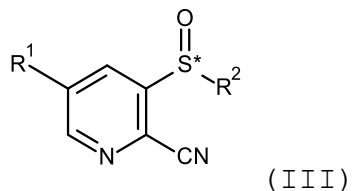
Más preferiblemente, el disolvente se selecciona entre diclorometano, tolueno, xileno, clorobenceno, metoxibenceno o mezclas de los mismos.

La relación de enantiómeros producida es de 50.5:49.5 a 100:0 [R]:[S] o [S]:[R]. Preferiblemente la relación enantiomérica del producto es de 70:30 a 100:0 [R]:[S] o [S]:[R], aún más preferiblemente de 90:10 a 100:0 [R]:[S] o [S]:[R]. La relación enantiomérica del producto puede ser inferior o superior a la relación enantiomérica del ligando quiral utilizado en la reacción.

La relación de enantiómeros producidos puede aumentarse mediante cristalización si es necesario. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen la cristalización a partir de un disolvente orgánico, una mezcla de disolventes orgánicos o una mezcla de disolventes orgánicos con agua.

Se ha demostrado mediante cristalografía de rayos X (véase el ejemplo 8) que el ligando quirral de fórmula (X) enriquecido en enantiómero R proporciona un sulfóxido de fórmula (I) enriquecido en enantiómero R. Correspondientemente, el ligando quirral de fórmula (X) enriquecido en enantiómero S produce sulfóxido enantienriquecido de fórmula (I) enriquecido en enantiómero S.

La etapa (B) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en donde R^1 , R^2 y S^* son como se definen para un compuesto de fórmula (I); con una disolución acuosa de hidroxilamina en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada. La relación de hidroxilamina usada en comparación con un compuesto de fórmula (III) está en el intervalo entre 2:1 y 1:1, preferiblemente entre 1.5:1 y 1:1.

Opcionalmente en lugar de la base libre de hidroxilamina podría usarse hidrocloruro de hidroxilamina o sulfato de hidroxilamina en combinación con 1 eq. (con respecto a la sal de hidroxilamina) de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a: hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato sódico.

Ejemplos de disolventes (o diluyentes) adecuados y preferidos para la etapa B son alcoholes, éteres e hidrocarburos alifáticos, aromáticos o halogenados.

Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, tolueno, anisol, xilenos, éter t-butilmetil , fluorobenceno, etanol, metanol e isopropanol.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura entre -20 °C a 80 °C. La temperatura preferida está entre 0 °C y 30 °C.

La etapa (C) comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de una base adecuada en un disolvente (o diluyente) adecuado. La relación del compuesto de fórmula (IX) usado, en comparación con el compuesto de fórmula (IV), está en el intervalo de 3:1 a 1:1,

preferiblemente entre 1.5:1 y 1:1, más preferiblemente entre 1.2:1 y 1:1.

Ejemplos de bases adecuadas y preferidas para la etapa C son trialquilaminas tales como trietilamina y tributilamina, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico y carbonato potásico, hidróxido de metales alcalinos tales como hidróxido potásico e hidróxido sódico. Preferiblemente la base es una trialquilamina, más preferiblemente trietilamina. La relación de una base usada, en comparación al cloruro de sulfonilo de fórmula (IX), es de 1.5:1 a 1:1, más preferiblemente entre 1.2:1 y 1:1.

Ejemplos de disolventes (o diluyentes) adecuados y preferidos para la etapa C son ésteres, nitrilos, éteres e hidrocarburos alifáticos, aromáticos o halogenados.

Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, acetato de etilo, tolueno, xilenos, dioxano, éter ciclopentilmetil , éter t-butilmetil, éter dietílico, anisol, fluorobenceno.

Preferiblemente el disolvente es un éter, un nitrilo o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo: tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano y clorobenceno.

La etapa (D) comprende

un reordenamiento térmico de compuestos de fórmula (V) a compuestos de fórmula (VI) en un disolvente (o diluyente) adecuado a una temperatura adecuada.

Los disolventes (o diluyentes) adecuados son disolventes apróticos polares, nitrilos, ésteres, cetonas, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, carbonatos y éteres o mezclas de los mismos.

Ejemplos de disolventes apropiados y preferidos son, entre otros: acetonitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, etilenglicol, metanol, etanol, metil isobutil cetona, nitrobenzono, trifluorotolueno, polietilenglicol, n-propanol, 2-metoxietanol, clorobenceno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, N,N-dimetil formamida, N-metil pirrolidina, sulfolano, 2,5-dimetil isosorbida, dimetil acetamida, pireno, o mezcla de los mismos.

Más preferiblemente, el disolvente (o diluyente) es N-metilpirrolidina, sulfolano, acetonitrilo, etilenglicol, etanol, n-propanol o mezclas de los mismos.

El reordenamiento se realiza ventajosamente en un intervalo de temperatura entre 0 °C a 150 °C. La temperatura preferida depende de la naturaleza electrónica del sustituyente R⁵. Si R⁵ es altamente retractor de electrones (por ejemplo 2,4-dinitro fenilo) la temperatura de reacción adecuada está en el intervalo de 0 °C a 40 °C. Considerando que, si R⁵ es neutro (por ejemplo metilo) o moderadamente

retractor de electrones (por ejemplo tosilo) la temperatura preferida está entre 60 °C y 100 °C.

En una realización relacionada con el proceso de acuerdo con la invención de fabricación de compuestos de fórmula (VI), las etapas (C) y (D) podrían llevarse a cabo ventajosamente en un recipiente sin aislar el compuesto intermedio de fórmula (V). Esto es más preferido cuando R₅ en el cloruro de sulfonilo de fórmula (IX) es altamente retractor de electrones (por ejemplo 2,4-dinitrofenilo).

La etapa (E) comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente (o diluyente) adecuado a una temperatura adecuada para producir un compuesto de fórmula (I) mediante un compuesto intermedio de fórmula (VIII). La relación del compuesto de fórmula (VII) usado, en comparación con el compuesto de fórmula (VI), está en el intervalo de 2:1 a 1:1, preferiblemente entre 1.5:1 y 1:1, más preferiblemente entre 1.2:1 y 1:1.

Los disolventes (o diluyentes) adecuados son disolventes apróticos polares, nitrilos, ésteres, cetonas, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, carbonatos y éteres o mezclas de los mismos.

Ejemplos de disolventes apropiados y preferidos son, entre otros: acetonitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, etilenglicol, metanol, etanol, n-butanol, n-propanol, 2-

metoxietanol, metil isobutil cetona, nitrobencono, trifluorotolueno, polietilenglicol, clorobenceno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, N,N-dimetil formamida, N-metil pirrolidina, sulfolano, 2,5-dimetil isosorbida, dimetil acetamida, cireno, o mezcla de los mismos.

La cascada de reordenación de la condensación se realiza ventajosamente en un intervalo de temperatura comprendido entre 20 °C a 150 °C. La temperatura preferida está entre 60 °C y 100 °C.

En una realización relacionada con el proceso de acuerdo con la invención de fabricación de compuestos de fórmula (I) las etapas D y E pueden llevarse a cabo ventajosamente en un solo recipiente sin aislar compuestos intermedios de fórmula (VI) y (VIII).

En otra realización relacionada con el proceso de acuerdo con la invención de fabricación de compuestos de fórmula (I), las etapas D y E pueden llevarse a cabo ventajosamente en un solo recipiente en presencia de un aditivo ácido adecuado. El aditivo más preferido es el ácido cítrico. El porcentaje molar preferido de aditivo ácido frente al producto de la etapa C está entre 1 y 10 % en moles.

El centro quiral en el azufre se conserva totalmente durante toda la secuencia a partir del sulfóxido quiral

(después de la etapa A). Se ha comprobado que no se produce inversión, es decir, que R sulfóxido de fórmula (III) conduce a R compuesto de fórmula (I) y viceversa, comparando el compuesto realizado en el proceso experimental 43 con el mismo compuesto preparado en el documento WO2022/253841 en donde se ha establecido su configuración absoluta mediante cristalografía de rayos X.

Se proporcionan determinadas realizaciones preferidas de acuerdo con la invención tal como se expone a continuación.

La realización 1 proporciona un proceso para preparar sulfoximinas de fórmula (I) enriquecidas enantioméricamente, tal como se define anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) descritos de acuerdo con la invención son principios activos preventivos y/o curativos valiosos en el campo del control de plagas, incluso a bajas tasas de aplicación, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente, pero no limitan, la invención. Los expertos en la técnica enseguida reconocerán variaciones adecuadas para los procedimientos tanto en lo que respecta a los reactivos como a las condiciones de reacción y las técnicas.

Cuando se dan condiciones de proceso típicas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) para preparar los compuestos de la presente invención, también se pueden usar modificaciones menores a estas condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con el reactivo o solvente usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina siempre que los reactivos permanezcan iguales.

ABREVIATURAS

CDCl ₃	cloroformo deuterado
CPME	ciclopentilmetiléter
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
HCl	ácido clorhídrico
h	hora/horas
CL-EM	Cromatografía de líquidos Espectrometría de masas (CL-EM, CLEM o CL/EM)
MeCN	acetonitrilo (MeCN o ACN)
min	= minutos
MeTHF	2-metil tetrahydrofurano
NaHCO ₃	= bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio

Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
sat.	saturado
TEA	triethylamina (TEA o Et ₃ N)
THF	tetrahydrofurano

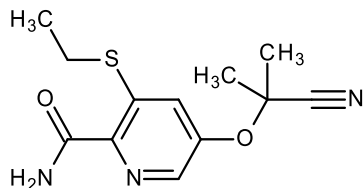
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden prepararse usando las técnicas sintéticas descritas tanto anteriormente como a continuación.

A lo largo de esta descripción, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C) y "m.p." significa punto de fusión. CL/EM se refiere a la Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas

Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" o "TA" o "ta" o "temperatura ambiental" se refiere a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. Por ejemplo, ta puede referirse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

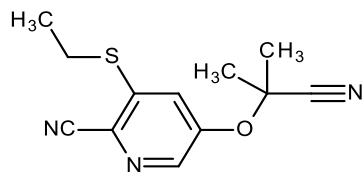
Las mediciones de ¹H-RMN y ¹⁹F-MN se registraron en un espectrómetro Bruker a 400 MHz, los desplazamientos químicos se facilitan en ppm con respecto a un patrón de TMS (¹H) y de CFCl₃ (¹⁹F). Los espectros se midieron en disolventes deuterados, tal como se indica.

SNTESIS DE MATERIALES DE PARTIDA DE SULFURO:Ejemplo 1: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxamida

A una suspensión de ácido 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (1.00 g, 98 % pureza, 3.68 mmol) en EtOAc (9.0 ml) se añadieron unas gotas de DMF. Se añadió cloruro de oxalilo (0.360 ml, 4.05 mmol) a esta mezcla de reacción gota a gota a ta durante 2 h. La disolución de cloruro de ácido preparada de esta forma se dosificó lentamente a una mezcla bifásica de NaHCO₃ (0.372 g, 4.42 mmol), agua (2.7 ml), EtOAc (2.5 ml) e hidróxido de amonio en agua (4.31 g, 36.9 mmol) y se enfrió a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a ta. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.00 g, 83 % de pureza, 85 % de rendimiento) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 2.89 (c, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

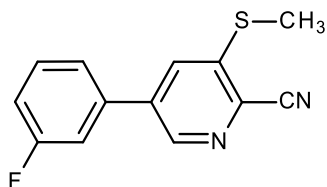
Ejemplo 2: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxamida (10.0 g, 87.5 % pureza, 33.0 mmol) y TEA (18 ml, 132 mmol) en THF (100 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (14.1 ml, 80.42 mmol) gota a gota durante 15 minutos a 0 °C. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Tras 1 h de agitación se añadió lentamente agua y NaHCO₃ saturada. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (8.98 g, 82 % de pureza, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.20 (c, J=7.3 Hz, 2 H), 1.81 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H).

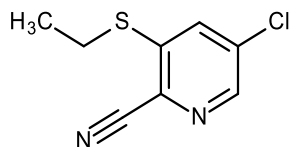
Ejemplo 3: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-3-metilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo



A una disolución de 3-cloro-5-(3-fluorofenil)piridina-2-carbonitrilo (3.47 g, 94.5 % pureza, 14.1 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml) se añadió metanotiolato sódico (2.6 g, 35.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, después se enfrió a ta y se extinguió con agua helada. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (2.60 g, 94 % de pureza, 71 % de rendimiento) como sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)

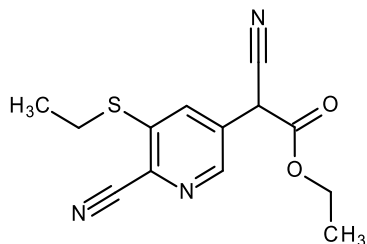
Ejemplo 4: Preparación de 5-cloro-3-etilsulfanilpiridina-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-cloro-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxamida (15.0 g, 97 % pureza, 67.0 mmol) y TEA (23.5 ml, 167.5 mmol) en THF seco (255 ml) se añadió anhídrido trifluoro acético (11.3 ml, 80.4 mmol) durante 15 min mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h más. La mayor parte del THF se evaporó a presión reducida y se añadió lentamente agua (45 ml). El precipitado marrón obtenido se filtró y se lavó sobre el filtro con agua fría. El precipitado se disolvió en acetona (60 ml) y la disolución se añadió lentamente a agua (150 ml) con agitación enérgica. El precipitado obtenido, de color marrón claro, se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (13.25 g, 97 % de pureza, 97 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.07 (c, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H).

Ejemplo 5: Preparación de acetato de 2-ciano-2-(6-ciano-5-etilsulfanil-3-piridilo)

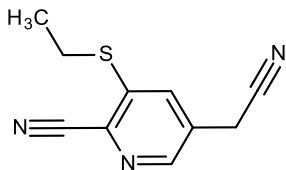


A una disolución de 5-cloro-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (20.0 g, 97 % de pureza, 97.6 mmol) en DMF seco

(100 ml) se añadió carbonato potásico en polvo (34.4 g, 244 mmol). A continuación, la suspensión resultante se calentó a 100 °C y se dosificó cianoacetato de etilo (15.9 ml, 146 mmol) durante 1 h. Tras el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró el precipitado (sales inorgánicas). El filtrado se neutralizó con HCl 2N acuoso y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc y ciclohexano como eluyente para obtener el compuesto del título (19.12 g, 95.5 % de pureza, 87 % de rendimiento) como sólido gris.

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.23 (c, J=7.1 Hz, 2 H), 3.14 (c, J=7.4 Hz, 2 H), 1.34 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H).

Ejemplo 6: Preparación de 5-(cianometil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo

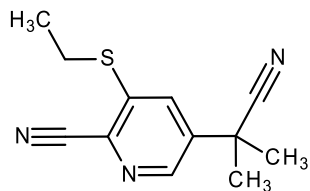


A una disolución de acetato de etilo 2-ciano-2-(6-ciano-5-etilsulfanil-3-piridilo) (10.00 g, 95 % de pureza, 34.51 mmol) en una mezcla de ácido acético (44 ml) y agua (22.5 ml)

se añadió cloruro sódico (5.07 g, 86.3 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C hasta el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua fría (100 ml). La mezcla resultante se neutralizó mediante la adición por porciones de NaHCO₃ sólido bajo agitación vigorosa y la disolución neutralizada se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetona (20 ml) y se añadió lentamente al agua (100 ml) a 0 °C con agitación enérgica. El precipitado de color blanquecino obtenido se filtró, se lavó en el filtro con agua (50 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (7.17 g, 93 % de pureza, 95 % de rendimiento) como un polvo blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 3.18 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 1.30 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H).

Ejemplo 7: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(cianometil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (10.00 g, 96 % pureza, 47.23 mmol) en

MeCN (150 ml) se añadió Cs_2CO_3 (47.1 g., 141.7 mmol) seguido de yodometano (6.0 ml, 94.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Una vez consumido todo el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se extinguió añadiendo agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (11.45 g, 85 % de pureza, 89 % de rendimiento) como un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 3.25 (c, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.78 (s, 6 H), 1.29 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H).

PREPARACIÓN DE SULFÓXIDOS RACÉMICOS PARA EL DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS QUIRALES:

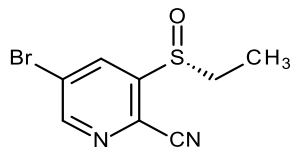
Las muestras racémicas de sulfóxidos se prepararon de acuerdo con el siguiente proceso general:

Se disolvió sulfuro (1 eq) en ácido acético (5 ml/mmol) y se añadió peróxido de hidrógeno (1.05 equiv, 30 % en masa) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 h o hasta que se observó el consumo completo del material de partida por CLEM. Se añadió NaHCO_3 acuoso gota a gota a la mezcla de reacción seguido de EtOAc. Las fases se separaron y

la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para obtener el sulfóxido deseado. El material se usó directamente para el desarrollo de un método HPLC quirral.

PREPARACIÓN DE SULFÓXIDOS ENANTIOENRIQUECIDOS

Ejemplo 8: Preparación de 5-bromo-3-[(R)-etil-sulfenil]piridin-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-bromo-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonitrilo (2.157 g, 93 % de pureza, 8.25 mmol) en anisol (8.3 ml) se añadió (2-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-dibromo-fenol) (0.235 g, 97 % de pureza, 0.602 mmol), ácido 4-metoxibenzoico (43 mg, 0.28 mmol) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.277 g, 0.0784 mmol). La disolución roja oscura resultante se enfrió a 10 °C y se añadió H_2O_2 al 30 % ac. (1.35 ml, 13.2 mmol). La mezcla bifásica resultante se agitó a 10 °C durante 22 h. En esta fase (conversión completa del material de partida), la reacción se extinguió añadiendo hielo picado (4 g) y NaHSO_3 al 40 % acuoso (2.6 ml). Tras calentar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (8 ml) y se trató con H_2SO_4 acuoso 1M (0.83 ml). Tras agitar durante 30 min, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso (8 ml) y salmuera (8 ml), y la fase orgánica se

secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El análisis cuantitativo por NMR utilizando 1,3,5-trimetoxi benceno como patrón interno indica un rendimiento químico del 91 % para el 5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo deseado. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil MeCN/agua/0.1 % de ácido fórmico) para obtener el compuesto del título (1.63 g, >99 % de pureza, >99.5 % de e.e., 76 % de rendimiento aislado) como polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H), 2.99 (dq, $J=14.0$, 7.2 Hz, 1 H), 3.15 - 3.36 (m, 1 H), 8.50 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)

Método SFC quiral: Waters Acquity UPC²/QDa; Detector de PDA Waters Acquity UPC²; Columna: Daicel SFC CHIRALPAK[®] IC, 3 μm , 0.3cm x 10cm, 40°C; Fase móvil: A: CO_2 B: Gradiente IPA: 20-60% B en 2 min, ABPR: 1800 psi; Caudal: 2.0 ml/min; Detección: 240 nm; Concentración de muestra: 1 mg/ml en MeCN; Inyección: 2 μl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 1.14	Tiempo de retención (min) ~ 1.35
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (enantiómero R, enantiómero S por debajo de los límites de detección HPLC)	

Para el análisis de los datos de rayos X se seleccionó un único cristal cultivado a partir de éter diisopropílico. La muestra de cristal montada tenía unas dimensiones de 0.4 mm x 0.3 mm x 0.3 mm y era un prisma incoloro. La recogida de datos se llevó a cabo en un difractómetro Rigaku Oxford Diffraction Supernova a 293 K. Se determinó que la celda unitaria era ortorrómbica (grupo espacial $P2_12_12_1$), y la estructura contenía una molécula en la unidad asimétrica del cristal (figura 1, representación en bastoncillos etiquetados por quiralidad. Figura 1 generada en el paquete de software Flare). Se determinó inequívocamente que la estereoquímica era la del isómero R, con un parámetro de Flack de 0.02 ± 0.03 . Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 1 y los parámetros geométricos seleccionados se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 1. Datos cristalinos y refinamiento de la estructura del 5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo

Fórmula química	$C_8H_7BrN_2OS$
M_r	259.13
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, $P2_12_12_1$
Temperatura (K)	293
a, b, c (Å)	6.7404 (2), 9.2441 (3), 15.8051 (5)

V ($\text{\AA}^3$)	984.80 (6)
Z	4
Tipo de radiación	Cu $K\alpha$
μ (mm^{-1})	7.37
Tamaño del cristal (mm)	0.40 × 0.30 × 0.30
Obtención de datos	
Difractómetro	Difracción Oxford SuperNova
Corrección de la absorción	Multiescáner <i>CrysAlis PRO</i> , (Agilent, 2011)
$T_{\min}$, $T_{\max}$	0.11, 0.11
n.º de medidas, independientes y reflejos observados [$I >$ $2.0\sigma(I)$]	4140, 2032, 1962
R_{int}	0.037
$(\sin \theta/\lambda)_{\max}$ ($\text{\AA}^{-1}$)	0.632
Refinamiento	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.041, 0.117, 0.91
n.º de reflejos	2024
n.º de parámetros	120
Tratamiento de átomos H	Parámetros del átomo H restringidos
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ ($\text{e \AA}^{-3}$)	0.40, -0.72
Estructura absoluta	Flack (1983), 814 Friedel-

	pares
Parámetro de estructura absoluta	0.02 (3)

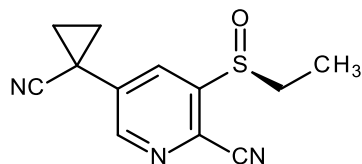
Programas informáticos: SuperNova, (Oxford Diffraction, 2010), CrysAlis PRO, (Agilent, 2011), SIR92 (Altomare *et al.*, 1994), CRYSTALS (Betteridge *et al.*, 2003), CAMERON (Watkin *et al.*, 1996)

Tabla 2. Parámetros geométricos seleccionados (Å, °)

Br1–C2	1.874 (4)	S5–C7	1.806 (4)
C2–C3	1.380 (5)	C7–C8	1.510 (6)
C2–C11	1.394 (6)	C9–N10	1.341 (4)
C3–C4	1.392 (5)	C9–C12	1.436 (5)
C4–S5	1.808 (3)	N10–C11	1.328 (5)
C4–C9	1.388 (5)	C12–N13	1.153 (6)
S5–O6	1.491 (3)		
Br1–C2–C3	121.0 (3)	O6–S5–C7	107.64 (19)
Br1–C2–C11	118.8 (2)	S5–C7–C8	114.3 (3)
C3–C2–C11	120.3 (3)	C4–C9–N10	123.7 (3)
C2–C3–C4	117.2 (3)	C4–C9–C12	121.2 (3)
C3–C4–S5	118.3 (3)	N10–C9–C12	115.1 (3)
C3–C4–C9	118.9 (3)	C9–N10–C11	117.3 (3)
S5–C4–C9	122.6 (3)	C2–C11–N10	122.6 (3)
C4–S5–O6	105.15 (17)	C9–C12–N13	179.2 (4)
C4–S5–C7	98.29 (15)		

--	--	--	--

Ejemplo 9a: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonitrilo (241.5 mg, 95 % de pureza, 1.00 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (17.5 mg, 0.0500 mmol), ácido 4-metoxibenzoico (3.8 mg, 0.0250 mmol) y 2-[(E)-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-diiodo-fenol (48.8 mg, 97 % de pureza, 0.100 mmol) en PhMe (4.0 ml) se le añadió H_2O_2 al 30 % ac- (0.20 ml, 2.00 mmol) a ta. Tras agitar enérgicamente durante 2.5 h, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (23 ml) y se extinguió añadiendo $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1.0 M (2.4 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 1.0 M (2.3 ml) y NaHCO_3 ac. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase móvil agua/MeCN/0.1 % ácido fórmico) para obtener el compuesto del título (234 mg, 97 % de e.e., 95 % de rendimiento) como polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.26 (dq, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 3.04 (dq, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 2.09 -1.79 (m, 4H), 1.12 (t,

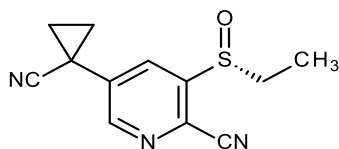
$J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 165.7, 146.0, 144.4, 142.8, 136.0, 131.1, 121.2, 48.9, 19.2, 12.0, 6.3$.

Método SFC quirál: Waters Acquity UPC²/QDa; Detector de PDA Waters Acquity UPC²; Columna: Daicel SFC CHIRALPAK[®] IA, 3 μm , 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A: CO_2 B: Gradiente IPA: 20-60 % B en 1.8 min, ABPR: 1800 psi; Caudal: 2.0 ml/min; Detección: DAD 210-500 nm; preparación de la muestra: Disuelta en MeOH; inyección: 2 μl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 0.59	Tiempo de retención (min) ~ 1.04
Exceso de enantiómeros: 97 % (enantiómero S)	

Ejemplo 9b: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonitrilo (237.0 mg, 97 % de pureza, 1.00 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.6 mg, 0.0101 mmol), ácido 4-metoxibenzoico (3.8 mg, 0.0251 mmol) y 2-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-dicloro-fenol (32.8 mg, 98 % pureza, 0.110 mmol) en PhOMe (1.0 ml) se le añadió H_2O_2 al 30 % ac. (0.23 ml, 2.11 mmol) a 0 °C durante 1 h usando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción

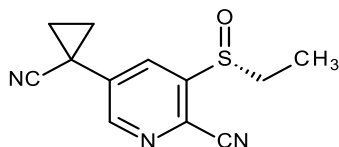
resultante se agitó durante 20 h más a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (23 ml) y se extinguió añadiendo NaHSO₃ 1.0 M (2.4 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 1.0 M (2.3 ml) y NaHCO₃ ac. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase móvil agua/MeCN/0.1 % de ácido fórmico) para obtener el compuesto del título (230 mg, >99.5 % de e.e., 93 % de rendimiento) como un polvo blanco.

Método SFC quiral: Idéntico al ejemplo 9a

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 0.59	Tiempo de retención (min) ~ 1.04
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (enantiómero R)	

Ejemplo 9c: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (10.61 g, 98 % de pureza, 45.5 mmol), Fe(acac)₃ (0.153 g, 0.432 mmol), ácido 4-metoxibenzoico (0.234 g, 1.54 mmol) y 2-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-dibromofenol (1.281 g, 97 % de pureza, 3.30 mmol) en anisol (46 ml)

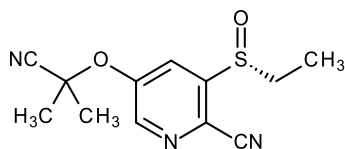
se añadió H₂O₂ al 30 % ac. (7.8 ml, 76.3 mmol) a 10 °C durante 2 h utilizando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente durante 22 h más a la misma temperatura. La reacción se inactivó añadiendo NaHSO₃ al 40 % ac. (10.6 ml) y se diluyó con anisol (53 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con H₂SO₄ 1M (21 ml), NaHCO₃ ac. saturado (21 ml) y salmuera (21 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua/MeCN como fase móvil) para obtener el compuesto del título (10.44 g, >99.5 % de e.e., 93 % de rendimiento) como un polvo blanco.

Método SFC quirál: Waters Acquity UPC²/QDa; Detector de PDA Waters Acquity UPC²; Columna: Daicel SFC CHIRALPAK[®] IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A:CO₂ B: IPA, gradiente: 5-20 % B en 9.8 min, ABPR: 1800 psi; Caudal: 2.0 ml/min; Detección: 238 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en MeCN; Inyección: 2 µl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 3.07	Tiempo de retención (min) ~ 5.73
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (enantiómero R)	

Ejemplo 10: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-[(R)-etilsulfinil]piridina-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (2.00 g, 82 % de pureza, 6.64 mmol), acetilacetato de hierro(III) (46.9 mg, 0.133 mmol), 2,4-dicloro-6-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]fenol (0.602 g, 1.99 mmol), al ácido p-anísico (51 mg, 0.332 mmol) en tolueno (13 ml) se le añadió H₂O₂ al 30 % (1.36 ml, 50.1 mmol) a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h más y a continuación se desactivó añadiendo tiosulfato de sodio a 0°C. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (1.55 g, 89 % de pureza, >99.5 % de e.e., 79 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=2.6 Hz, 1H) 8.02 (d, J=2.75 Hz, 1H) 3.28 - 3.33 (m, 1H) 2.96-3.02 (m, 1H), 1.84 (s, 6H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H).

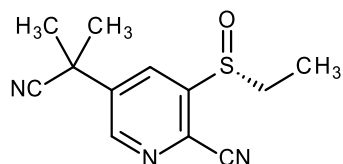
Método de análisis quiral: HPLC quiral: WATERS ACQUITY UPLC; Columna: Chiralpack-IA (4.6 mm x 250 mm) 5 µm; Fase móvil: A: TBME B: IPA isocrática: 20 % B en 13 min; Caudal:

1.0 ml/min; Detección: 240 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Inyección: 2 µl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 5.32	Tiempo de retención (min) ~ 6.8
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (enantiómero R, enantiómero opuesto por debajo de los límites de detección por HPLC)	

Ejemplo 11: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo



A una solución de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (6.00 g, 96.5 % de pureza, 25.0 mmol), acetilacetato de hierro (III) (0.177 g, 0,5 mmol), 2,4-dibromo-6-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]iminometil]fenol (1.47 g, 3.75 mmol) en tolueno (90 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (2.0 equivalentes, 50.1 mmol) gota a gota durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 24 °C y luego se enfrió añadiendo Na₂S₂O₃ saturado a 0 °C. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para

obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (5.48 g, 91 % de pureza, 97 % de e.e., 81 % de rendimiento).

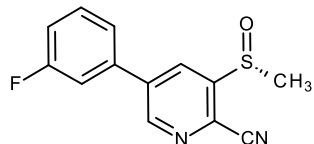
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.82 (d, $J=1.9$ Hz, 6H), 1.12 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

Método de análisis quiral: HPLC quiral: WATERS ACQUITY UPLC; Columna: Chiralpack-IC (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Fase móvil: A: n-hexano B: EtOH isocrático: 30 % B en 30 min; Caudal: 1.0 ml/min; Detección: 225 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH ; Inyección: 2 μl

Resultados:

Enantiómero R	Enantiómero S
Tiempo de retención (min) ~ 18.2	Tiempo de retención (min) ~ 21.8
Exceso de enantiómeros: 97 % (enantiómero R)	

Ejemplo 12: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-3-[(R)-metilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo



A una disolución de 5-(3-fluorofenil)-3-metilsulfanilpiridin-2-carbonitrilo (0.800 g, 90 % de pureza, 2.95 mmol), acetilacetato de hierro(III) (10.4 mg, 0.0295 mmol), 2-

[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-diiodofenol (0.213 g, 0.442 mmol), ácido p-anísico (11.3 mg, 0.0737 mmol) en tolueno (6.0 ml) se le añadió H₂O₂ acuoso al 30 % (0.6 ml, 5.9 mmol) gota a gota durante 15 min. y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. Se extinguió la mezcla de reacción mediante tiosulfato de sodio saturado, se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente produjo el compuesto del título (0.73 g, 94 % de pureza, 97 % de e.e., 89 % de rendimiento).

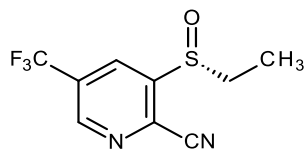
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.89 (m, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 3.04 (s, 3 H)

Método de análisis quiral: HPLC quiral: WATERS ACQUITY UPLC; Columna: Chiralpack-IA (4.6 mm x 250 mm) 5 µm; Fase móvil: A: TBME B: IPA isocrático: 30 % B en 30 min; Caudal: 1.0 ml/min; Detección: 225 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Inyección: 2 µl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 11.0	Tiempo de retención (min) ~ 14.9

Exceso de enantiómeros: 97 % (enantiómero R)

Ejemplo 13: Preparación de 3-[(R)-etilsulfinil]-5-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo

A una disolución de 3-etilsulfanil-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (0.237 g, 98 % de pureza, 1.00 mmol) en anisol (1.0 ml) se le añadió (2-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-4,6-dibromo-fenol) (28.5 mg, 97 % de pureza, 0.073 mmol), ácido 4-metoxibenzoico (5.3 mg, 0.034 mmol) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.4 mg, 0.010 mmol). La disolución roja oscura resultante se enfrió a 10 °C y se añadió H_2O_2 al 30 % ac. (0.136 ml, 1.6 mmol). La mezcla bifásica resultante se agitó a 10 °C durante 22 h. En esta fase (conversión completa del material de partida), la reacción se extinguió añadiendo hielo picado (4 g) y NaHSO_3 al 40 % acuoso (0.30 ml). Tras calentar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con H_2SO_4 conc. (50 μl). Tras agitar durante 30 min, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (15 ml). Las fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (8 ml) y salmuera (8 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / EtOAc 100:0 a 60:40) para obtener el compuesto del título

(127 mg, 98 % de pureza, >99 % de e.e., 50 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 - 1.40 (m, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 3.21 - 3.37 (m, 1 H) 8.65 (d, $J=1.45$ Hz, 1 H), 9.06 (d, $J=1.09$ Hz, 1 H); ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -62.80 (s, 3 F)

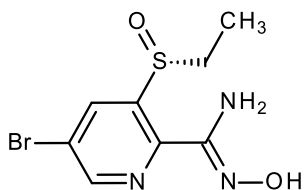
Método SFC quirral: SFC:Waters Acquity UPC²/QDa; Detector de PDA Waters Acquity UPC²; Columna: Daicel SFC CHIRALPAK[®] IC, 3 μm , 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A: CO_2 B: MeOH isocrático 3 % B en 2 mi; ABPR: 1800 psi; Caudal: 2.0 ml/min; Detección: 270 nm; Concentración de la muestra: 1 mg/ml en MeOH; Inyección: 1 μl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 0.95	Tiempo de retención (min) ~ 1.26
Exceso de enantiómeros: >99 % (enantiómero R; enantiómero S por debajo de los límites de detección por HPLC)	

PREPARACIÓN DE OXIMAS DE AMIDINA ENANTIOENRIQUECIDAS:

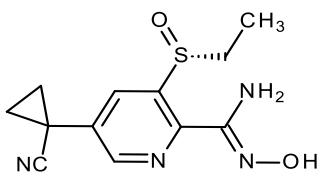
Ejemplo 14: Preparación de 5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxi-piridina-2-carboxamidina



A una disolución de 5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo (0.774 g, >99 % de pureza, >99.5 % de e.e., 2.99 mmol) en MeTHF (6.0 ml) se añadió NH_2OH al 50 % ac. (0.37 ml, 5.98 mmol) en dos porciones durante 10 min. Tras agitar durante otros 20 min, la mayor parte del disolvente se evaporó a presión reducida (quedaron unos 1.2 ml). Se añadió lentamente CPME (2.7 ml) dando lugar a la precipitación. El precipitado se filtró, se lavó sobre filtro con CPME/MeTHF (7:3, 1.5 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0.713 g, 95 % de pureza, 78 % de rendimiento) como un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H), 2.93 (dq, $J=13.1$, 7.4 Hz, 1 H), 3.32 (dq, $J=13.1$, 7.5 Hz, 1 H), 5.58 (s a, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 8.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H).

Ejemplo 15: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridina-2-carboxamidina



Se cargó un reactor de 100 ml con agitación mecánica con 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonitrilo (10.60 g, 45.5 mmol, 98 % de ensayo), ácido 4-metoxibenzoico (0.234 g, 1.54 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.153 g, 0.432 mmol), 2-[(E)-[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]iminometil]-

4,6-dibromo-fenol (1.30 g, 3.33 mmol, 97 % de ensayo) y anisol (45.5 ml). La disolución roja intensa resultante se enfrió a 10 °C y se dosificó H₂O₂ acuoso al 30 % (7.9 ml, 77.0 mmol) durante 1 h mediante una bomba de jeringa mientras se agitaba enérgicamente (300 rpm). Tras finalizar la dosificación, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 14 h más (conversión completa por CL/EM). La reacción se extinguió añadiendo NaHSO₃ ac. al 40 % (10.6 ml) en dos porciones (exotérmica). Tras 15 min, la temperatura de reacción se elevó a 20 °C y se agitó enérgicamente (600 rpm) durante 30 min (el color de la reacción se vuelve amarillo brillante). Se separaron las fases y se añadió H₂SO₄ 1 M (10.6 ml) a la fase orgánica. La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 30 min. Las fases se separaron de nuevo y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml) hasta que los lavados tuvieran un pH > 6. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración del agente desecante, la disolución obtenida en PhOMe se telescopó a la siguiente etapa. El análisis qNMR utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno indica un 92 % de rendimiento químico del sulfóxido quirral, así como aproximadamente un 3 % de la sulfona correspondiente (sobreoxidación). Esta disolución también contiene la mayor parte del ligando utilizado para la oxidación.

Se cargó una disolución del sulfóxido quirál preparado anteriormente (54.4 g) en un reactor de 100 ml con agitación mecánica. En un matraz separado se preparó una disolución 4.7M de NH_2OH tratando una disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ con NaOH al 50 % acuoso a 0 °C (exotérmico). La disolución así preparada (10.0 ml, 47.2 mmol) se dosificó a la disolución de sulfóxido en PhOMe a ta durante 1.5 h. Después de agitar durante 2 h más (cristales blancos en un líquido naranja) el precipitado se filtró y se lavó sobre filtro con PhOMe (23 ml) y agua (2 x 23 ml). El polvo blanco resultante se resuspendió en agua (51 ml) y se agitó enérgicamente durante 1.5 h para obtener una suspensión blanca estable. El precipitado se filtró, se lavó sobre filtro con agua (20 ml) y se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título (10.42 g, 97 % de ensayo, >99.5 % de e.e., 80 % de rendimiento aislado en dos etapas) como un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.25 (dq, J = 13.0, 7.4 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 13.0, 7.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 149.0, 146.1, 145.0, 140.1, 132.9, 131.1, 121.4, 48.8, 18.5, 18.5, 11.7, 6.7

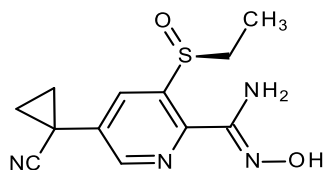
Método SFC quirál: SFC:Waters Acquity UPC²/QDa, Detector de PDA Waters Acquity UPC²;, Columna: Daicel SFC CHIRALPAK[®] IA, 3 μm , 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A: CO_2 B:

MeOH, gradiente: 20-60 % B en 1.8 min, ABPR: 1800 psi;
Caudal: 2.0 ml/min; Detección: 227 nm; Preparación de la
muestra: 1 mg/ml en MeOH; Inyección: 2 µl

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min) ~ 0.85	Tiempo de retención (min) ~ 1.15
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (enantiómero R)	

Ejemplo 16: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridina-2-carboxamidina



A una suspensión de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo (167.1 mg, 95 % pureza, 97 % de e.e., 0.648 mmol) en etanol (1.3 ml) se le añadió NH₂OH acuoso al 50 % (0.062 ml, 1.01 mmol). La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto del título (187.4 mg, 92 % de pureza, 97 % de e.e., 96 % de rendimiento) como un polvo blanco.

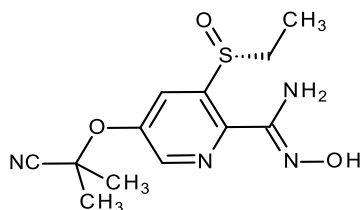
Método SFC quiral: véase el ejemplo 15

Resultados:

Enantiómero S	Enantiómero R
Tiempo de retención (min)	Tiempo de retención (min) ~ 1.15

~ 0.85	
Exceso de enantiómeros: 97 % (enantiómero S)	

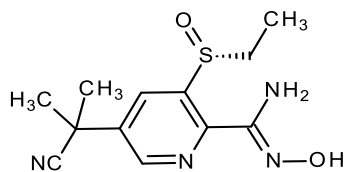
Ejemplo 17: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-
[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridina-2-carboxamida



A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-etilsulfinil-piridin-2-carbonitrilo (0.500 g, 97 % de pureza, 1.84 mmol) en etanol (1.3 ml) se le añadió a 0 °C hidroxilamina acuosa al 50 % (1.00 equiv., 1.84 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h más a ta. Se añadió una porción adicional de hidroxilamina al 50 % acuosa (0.20 equiv., 0.368 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. Se añadió a EtOAc a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.54 g, 93 % de pureza, 92 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 2.85 (dd, *J*=13.1 Hz, 7.4 Hz, 1H), 1.78 (d, *J*=6.0 Hz, 6 H) 1.11 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H)

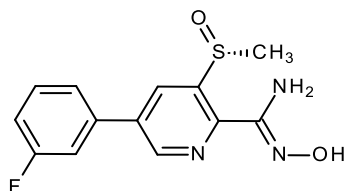
Ejemplo 18: Preparación de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etil-sulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamida



A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etil-sulfinil]piridin-2-carbonitrilo (2.00 g, 91 % de pureza, 7.38 mmol) en etanol (5.0 ml) se le añadió hidroxilamina acuosa al 50 % (0.52 ml, 8.49 mmol) a ta. Tras agitar durante 1 h a ta, se añadió una porción adicional de hidroxilamina ac. al 50 % (0.20 ml, 3.4 mmol). Tras la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se recogió mediante filtración. El producto se lavó sobre filtro con agua y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (1.78 g, 93 % de pureza, 81 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.15 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

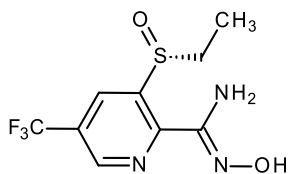
Ejemplo 19: Preparación de 5-(3-fluorofenil) N'-hidroxi-3-[(R)-metilsulfinil]piridina-2-carboxamida



A una disolución de 5-(3-fluorofenil)-3-[(R)-metilsulfinil]piridin-2-carbonitrilo (0.12 g, 94 % de pureza, 0.434 mmol) en etanol (0.5 ml) se le añadió hidroxilamina ac. al 50 % (0.030 ml, 0.434 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.11 g, 98 % de pureza, 85 % de rendimiento) como sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1 H), 9.06 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.75 (dt, J=10.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 7.34 (m, 1H), 6.07 (s, 2 H), 2.90 (s, 3 H)

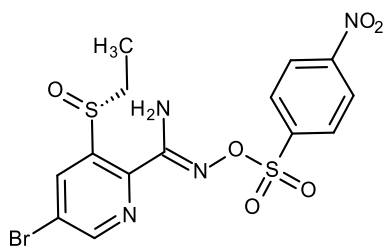
Ejemplo 20: 3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxi-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamidina



A una disolución de 3-[(R)-etilsulfinil]-5-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (800 mg, 3.16 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió NH₂OH ac. al 50 % (300 µl, 4.9 mmol). La mezcla de reacción incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (892 mg, >99 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H) 2.98 - 3.13 (m, 1 H) 3.33 - 3.49 (m, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 8.50 - 8.70 (m, 1 H) 8.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.91 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -62.27 (s, 3 F)

Ejemplo 21: Preparación de [(Z)-[amino-[5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metileno] amino] 4-nitrobencenosulfonato

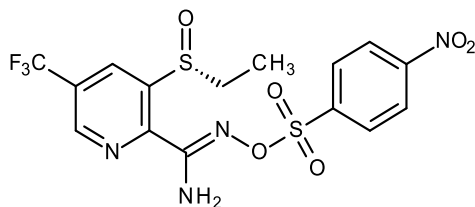


A una disolución de 5-bromo-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamida (0.611 g, 95 % de pureza, 1.99 mmol) en THF (4.0 ml) se añadió TEA (0.33 ml, 2.39 mmol) seguido de NsCl (0.488 g, 2.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a rt. Se añadió EtOAc (18 ml) y la mezcla de reacción resultante se lavó con agua (3.5 ml), HCl acuoso 1 M (2.5 ml), NaHCO_3 ac. (3.5 ml) y salmuera (5 ml). Se añadió EtOAc (58 ml) para evitar la precipitación. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.024 g) en una forma en bruto. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.85 (dq, $J=13.35$, 7.3 Hz, 1 H), 3.27 (dq, $J=13.26$, 7.4 Hz, 1 H),

5.62 (s a, 1 H), 6.61 (s a, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.39 - 8.48 (m, 2 H), 8.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H).

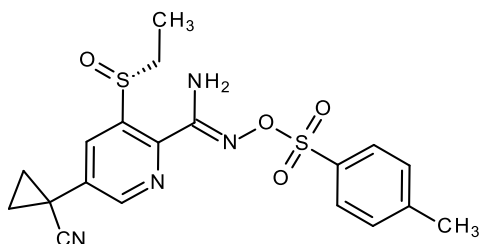
Ejemplo 22: Preparación de [(Z)-[amino-[3-[(R)-etilsulfinil]-5-(trifluorometil)-2-piridil]metilen]amino] 4-nitrobenzenosulfonato



A una disolución de 3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxi-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamidina (880 mg, 3.13 mmol) en THF (10 ml) se añadió TEA (523 μ l, 3.75 mmol) seguido de cloruro de nosilo (763 mg, 3.44 mmol). La reacción se agitó a ta durante 7 h antes de diluirse con agua (20 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fase orgánica combinada se lavó con HCL ac. 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml). Secando sobre $MgSO_4$ anhidro y concentrando a presión reducida se obtuvo el compuesto del título (1.32 g, 91 % de rendimiento) como una espuma incolora.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 (t, $J = 7.45$ Hz, 3 H) 2.64 - 2.84 (m, 1 H) 2.92 - 3.13 (m, 1 H) 7.42 - 8.07 (m, 2 H) 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H) 8.42 - 8.55 (m, 3 H) 9.18 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.22 (s, 3 F)

Ejemplo 23: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato

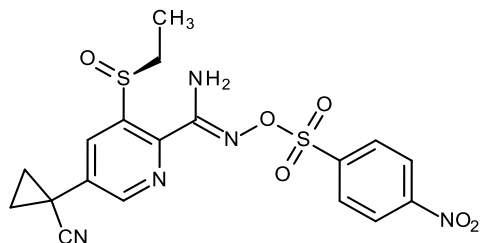


A una suspensión de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamida (14.817 g, 94 % de pureza, 49.9 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió TEA (13.8 ml, 98.8 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, cloruro de p-toluenosulfono (pTsCl), se añadió (10.13 g, 53.15 mmol) en cinco porciones a lo largo de 20 min. Tras agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml). La disolución resultante se lavó con HCl 1M (3 x 40 ml), NaHCO₃ saturado acuoso (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron parcialmente a 50 °C y 150 mbar hasta unos 20 ml. El precipitado resultante se filtró, se lavó sobre filtro con EtOAc (20 ml) y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (14.00 g, 97 % de pureza, 90 % de rendimiento) como un sólido cristalino gris.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.18 (qd, J = 7.4,

13.3 Hz, 1H), 2.76 (qd, $J = 7.3$, 13.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.58 (ddd, $J = 1.6$, 4.2, 5.4 Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 147.6, 145.4, 142.3, 141.8, 135.6, 132.4, 129.9, 129.7, 128.6, 120.4, 48.2, 21.7, 19.5, 19.5, 12.0, 6.2

Ejemplo 24: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-nitrobenzenosulfonato

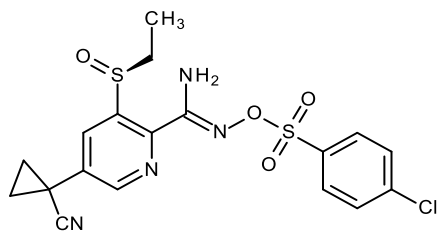


A una suspensión de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamida (2.942 g, 94 % de pureza, 9.92 mmol) en MeTHF (30 ml) se añadió TEA (2.76 ml, 19.8 mmol) seguido de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (2.309 g, 10.42 mmol) en tres porciones durante 10 min. Después de agitar a ta durante 1.5 h, la reacción se extinguió añadiendo agua (11 ml). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con HCl 1M (2 x 11 ml) y NaHCO_3 sat. (11 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida (30 °C, 50 mbar). El residuo espumoso se redisolvió en MeTHF (9 ml) y se envejeció durante 1 h. Durante este tiempo se formó un precipitado que se filtró, se lavó sobre filtro con MTBE y se secó a alto vacío

para producir el compuesto del título (3.961 g, 93 % de pureza, 85 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.62 (m, 2 H) 1.90 - 1.99 (m, 2 H) 2.79 (dq, $J=13.3, 7.3$ Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 1 H) 5.44 - 5.84 (m, 1 H) 6.49 - 6.90 (m, 1 H) 8.09 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 8.37 - 8.44 (m, 2 H) 8.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H)

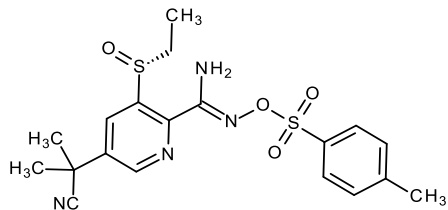
Ejemplo 25: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-clorobencenosulfonato



A una disolución de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(S)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamidina (111.5 mg, 97 % de pureza, 0.390 mmol) en MeCN (0.4 ml) se añadió TEA (0.121 ml, 0.872 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (103.3 mg, 90 % de pureza, 0.442 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 sat. (10 ml). Se separaron las fases, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (202 mg, 87 % de pureza, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.56 - 1.63 (m, 2 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 2.76 (dq, $J=13.3, 7.4$ Hz, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 5.45 - 5.96 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.49 - 6.82 (m, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.81 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 26: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato

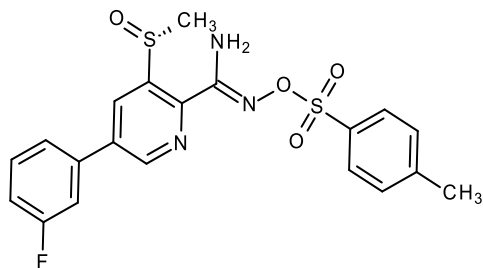


A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamida (1.00 g, 83 % de pureza, 2.96 mmol) en Me-THF (10 ml) se le añadió trietilamina (0.83 ml, 5.92 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0.624 g, 3.11 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se extinguió añadiendo agua (10 ml). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con HCl 2 N y agua, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1.63 g, 71.5 % de pureza de , 91 % de rendimiento) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz,

2H), 6.50 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.01 - 1.04 (m, 3H)

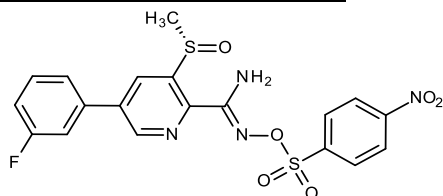
Ejemplo 27: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(3-fluorofenil)-3-[(R)-metilsulfinil]-2-piridil]metileno] amino] 4-metilbencenosulfonato



A una disolución de 5-(3-fluorofenil)-N'-hidroxi-3-metilsulfinil-piridin-2-carboxamida (0.50 g, 89 % de pureza, 1.51 mmol) en 2-MeTHF (3.0 ml) se añadió TEA (0.42 ml, 3.0 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0.318 g, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se extinguió añadiendo agua (10 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 2 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.685 g, 84 % de pureza, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.62 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (a d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

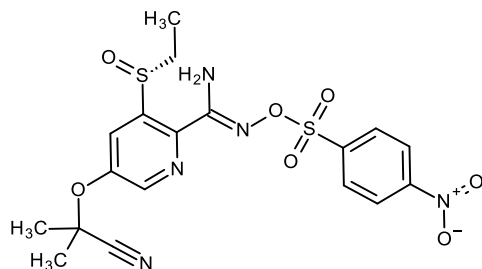
Ejemplo 28: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(3-fluorofenil)-3-[(S)-metilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-nitrobencenosulfonato



A una disolución agitada de 5-(3-fluorofenil)-N'-hidroxi-3-[(S)-metilsulfinil]piridina-2-carboxamida (1.6 g, 86 % de pureza, 4.69 mmol) y TEA (1.31 ml, 9.38 mmol) en 2-Me-THF (9.4 ml) se añadió a la solución el cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (1.21 g, 4.93 mmol). Tras agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se desactivó añadiendo agua (10 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con HCl ac. 2 N (5 mL) seguido de disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (2.01 g, 92 % de pureza, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.11 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.47 - 8.52 (m, 2 H), 8.26 - 8.32 (m, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.60 (td, J=7.9, 6.0 Hz, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H)

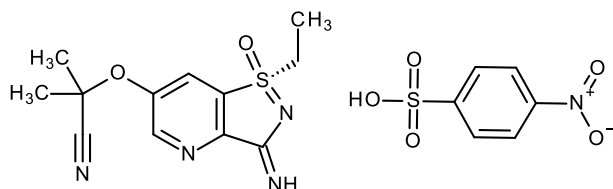
Ejemplo 29: Preparación de [(Z)-[amino-[5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-nitrobenzenosulfonato



A una disolución de 5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamidina (0.500 g, 95 % de pureza, 1.60 mmol) en 2-MeTHF (5.0 ml) se le añadió TEA (0.45 ml, 3.21 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (0.393 g, 1.68 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se extinguió añadiendo agua (5 ml) y 2-MeTHF (5 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con HCl 2 N y agua, y la fase orgánica combinada se lavó adicionalmente con disolución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.82 g, 81 % de pureza, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.24-8.28 (m, 2H), 8.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.83 (s a, 2H), 2.97-3.02 (m, 1H), 2.63 - 2.73 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 0.98 - 1.02 (m, 3H).

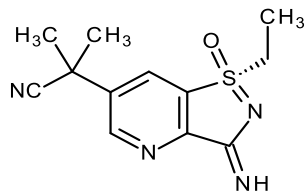
Ejemplo 30: Preparación de (1R)-6-(1-ciano-1-metil-etoxi)-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilideno]4-nitrobencenosulfonato de amonio



Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-ciano-1-metil-etoxi)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil] metilen]amino] 4-nitrobencenosulfonato (0.500 g, 86.5 % de pureza, 0.900 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El material en bruto se lavó con terc-butil metil éter y el residuo se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (0.470 g, 86 % de pureza, 99 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 9.04-9.05 (m, 2H), 8.18 - 8.22 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (m, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

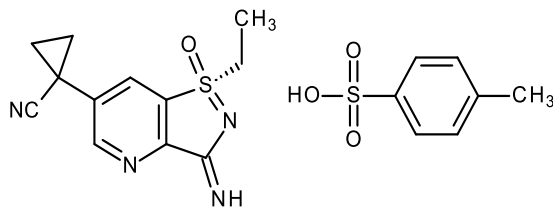
Ejemplo 31: Preparación de 2-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]-2-metil-propanenitrilo



Una disolución de 4-metilbencenosulfonato de [(Z)-[amino-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil] metilen]amino] (1.00 g, 70 % de pureza, 1.60 mmol) en MeCN (10 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y después se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando terc-butil metil éter y metanol como eluyente para obtener el compuesto del título (0.25 g, 85 % de pureza, 50 % de rendimiento) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.91 - 4.15 (m, 2H), 3.13 - 3.19 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.09 - 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

Ejemplo 32: Preparación de 1-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo sal de ácido 4-metilbencenosulfónico

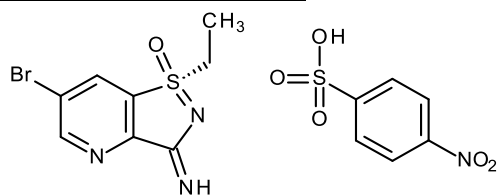


Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metileno] amino] 4-metilbencenosulfonato (1.99 g, 97 % de pureza, 4.47 mmol) en MeCN seco (8.9 ml) se calentó en un tubo sellado a 80 °C

durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase inversa (0.25-20 % MeCN en agua) para producir, tras liofilización, el compuesto del título como sólido blanco (1.15 g, 85 % de pureza, 51 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 10.19 (s a, 1H), 9.45 (s a, 1H), 9.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3CN) δ 168.2, 156.6, 149.5, 145.8, 140.7, 140.2, 133.2, 132.6, 129.5, 126.8, 121.4, 49.9, 21.4, 21.4, 13.6, 7.2

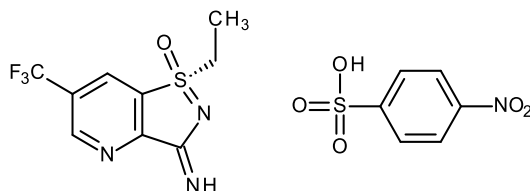
Ejemplo 33: Preparación de la sal de ácido (1R)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-imina 4-
nitrobenzenosulfónico



Se calentó a 80 °C una disolución de sulfonato de [5-bromo-3-[(S)-etilsulfinil]piridina-2-carboximidoil]amino] 4-nitrobenzeno (0.50 g, 1.04 mmol, 99 % de pureza) en MeCN (4.2 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.40 g, 99 % de pureza, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.05 (s a, 2 H), 9.45 (d, $J=4.3$ Hz, 2 H), 8.17 - 8.22 (m, 2 H), 7.83 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 4.24 - 4.42 (m, 2 H), 1.44 (t, $J=7.27$ Hz, 3 H)

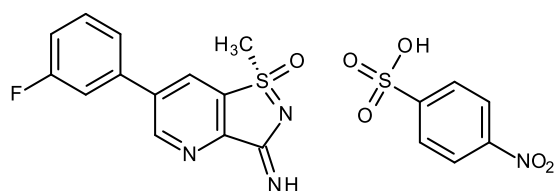
Ejemplo 34: Preparación de la sal de ácido (1R)-1-etil-1-oxo-6-(trifluorometil)isotiazolo[4,5-b]piridin-3-imina 4-nitrobencenosulfónico



Se calentó a 80 °C una disolución de 4-nitrobencenosulfonato de [3-[(*S*)-etilsulfinil]-5-(trifluorometil)piridina-2-carboximidoil]amino] (1.0 g, 83 % de pureza, 1.78 mmol) en MeCN (1.78 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.01 g, 55 % de pureza, 67 % rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.21 (s a, 1 H), 11.18 (s a, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 9.67 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 2 H), 7.80 - 7.86 (m, 2 H), 4.39 - 4.48 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 1.47 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H)

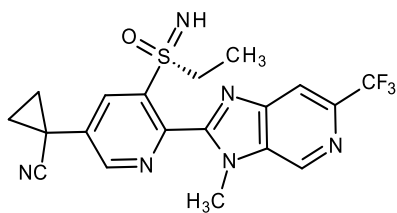
Ejemplo 35: Preparación de (1R)-6-(3-fluorofenil)-1-metil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-imina sal de ácido 4-nitrobencenosulfónico



Se calentó a 80°C una disolución de [(Z)-[amino-[5-(3-fluorofenil)-3-[(S)-metilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-nitrobencenosulfonato (1.0 g, 92 % de pureza, 1.92 mmol) en MeCN (1.92 ml). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0.48 g, 82 % de pureza, 43 % de rendimiento) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.00 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 9.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.45 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.18 - 8.22 (m, 2 H), 7.93 - 7.95 (m, 1 H), 7.91 - 7.92 (m, 1 H), 7.81 - 7.86 (m, 3 H), 7.70 (td, J=8.1, 6.1 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 4.21 (s, 3 H)

Ejemplo 36a: Preparación de (1R)-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



A una disolución agitada de 1-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (0.100 g, 97 % de pureza, 0.23 mmol) en MeCN (0.45 ml) se añadió a la N3-metil-

6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (0.050 g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0.060 g, 98 % de pureza, 99.5 % de e.e., 61 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.26 (s, 1 H), 8.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.58 (dt, $J=15.04$, 7.30 Hz, 2 H), 2.00 - 2.05 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.15 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max} : 272 nm; tiempo de ejecución: 15 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 μl

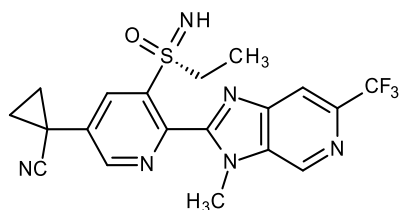
Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOH)
Composición	65	35

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 6.98	Tiempo de retención (min) ~ 5.70

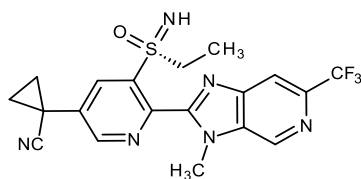
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (1 ^{er} enantiómero de elución)
--

Ejemplo 36b: Preparación de (1R)-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato (500 mg, 99 % de pureza, 1.14 mmol) en MeCN seco (2.3 ml) se calentó a 80 °C durante 8 h. A continuación, se añadió una disolución de N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (240 mg, 1.25 mmol) en MeCN seco (1.1 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a la misma temperatura durante otras 20 h. La disolución se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en bruto (0.791 g, 41 % de pureza, 65 % de rendimiento). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc y ciclohexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (355 mg, 84 % de pureza, >99 % de e.e., 60 % de rendimiento) como una espuma blanquecina.

Ejemplo 36c: Preparación de (1R)-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Etapa 1: A una suspensión de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridin-2-carboxamidina (7.89 g, 96.8 % pureza, 27.4 mmol) en THF seco (27.4 ml) se le añadió TEA (4.2 ml, 30.2 mmol) a ta bajo argón. Se añadió lentamente una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (5.50 g, 28.0 mmol) en THF (27.4 ml) durante 5 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La suspensión resultante se agitó a ta durante 16 h. El precipitado (Et₃N.HCl) se filtró sobre celite y se lavó con una pequeña cantidad de THF seco. El filtrado (58.17 g) que contenía 4-metilbencenosulfonato de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metileno]amino] (19 % % en p/p, 93 % de rendimiento químico) se uso para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

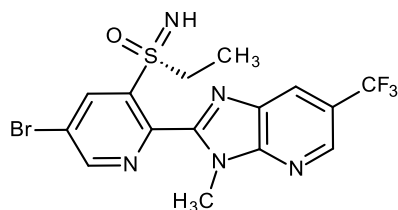
Etapa 2: Una disolución preparada en la etapa 1 se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen a presión reducida. Se añadió MeCN seco (20 ml) y aproximadamente la mitad del volumen se evaporó a presión reducida. Este procedimiento se repitió una vez más. N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina

(6.03 g, 30.6 mmol) y ácido cítrico (0.25 g, 1.28 mmol). El intercambio de disolventes con MeCN se llevó a cabo

una vez más y finalmente la cantidad de MeCN se ajustó para tener una concentración de aprox. 1 M para el producto de la etapa 1. La suspensión ligera resultante se agitó a 67 °C durante 17 h y a 74 °C durante 8 h más. La suspensión espesa resultante se diluyó con MeCN (12.5 ml) y se dejó enfriar hasta 50 °C. A esta temperatura, el precipitado (NH₄OTs) se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para generar un compuesto del título crudo (65 % de pureza, 80 % de rendimiento químico del producto intermedio de la etapa 1).

El material en bruto se suspendió en n-PrOH (152 ml) y la mezcla se calentó a reflujo (97 °C), dando como resultado la disolución de todo el material. Después de 10 min, la disolución se enfrió lentamente hasta 50 °C en 40 min, se añadieron cristales de siembra y la mezcla se agitó durante 30 min más antes de enfriar hasta ta en 1 h. El precipitado se filtró y se lavó en un filtro con n -PrOH (2 x 20 ml). A continuación, el precipitado se secó al alto vacío para obtener el compuesto del título (7.93 g, 97 % de pureza , >99.5 % de e.e., 69 % de rendimiento aislado del producto de la etapa 1) como un sólido beige.

Ejemplo 37: Preparación de R-[5-bromo-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ⁶-sulfano.



A una disolución agitada de (1*R*)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-*b*]piridin-3-imina sal de ácido 4-nitrobenzenosulfónico (0.100 g, 99 % de pureza, 0.22 mmol) en MeCN (0.45 ml) se añadió a la N2-metil-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (0.047 g, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.045 g, 94 % de pureza, 99 % de e.e., 43 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.22 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.54 - 3.71 (m, 2 H), 1.18 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 µm; Caudal: 1 ml/min; λMax.: 290 nm; tiempo de ejecución: 20 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 µl

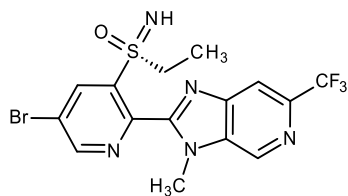
Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH 1:1)
------------	----------------	-----------------------

Composición	70	30
-------------	----	----

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 8.22	Tiempo de retención (min) ~ 11.54
Exceso de enantiómeros: 98.5 % (1 ^{er} enantiómero de elución)	

Ejemplo 38: Preparación de R-[5-bromo-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano.



A una disolución agitada de (1*R*)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-*b*]piridin-3-imina sal de ácido 4-nitrobencenosulfónico (0.100 g, 99 % de pureza, 0.22 mmol) en MeCN (0.45 ml) se añadió a la N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (0.049 g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.060 g, 98 % de pureza, 95 % de e.e., 60 % de rendimiento) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.27 (s, 1 H), 9.22 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.51 - 3.68 (m, 2 H), 1.15 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

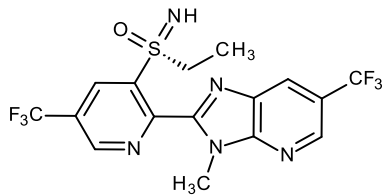
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max} : 274 nm; tiempo de ejecución: 20 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 4 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH 1:1)
Composición	70	30

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 10.4	Tiempo de retención (min) ~ 17.14
Exceso de enantiómeros: 95 % (primer enantiómero eluyente)	

Ejemplo 39: Preparación de R-etil-imino-[2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]-oxo- λ^6 -sulfano.



A una disolución agitada de sal de ácido 4-nitrobencenosulfónico de (1R) -1-etil-1-oxo-6-(trifluorometil)isotiazolo[4,5-b] piridin-3-imina (0.500 g, 70 % de pureza, 0.75 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió N2-metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina a temperatura ambiente (0.14 g, 0.75 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.070 g, 94 % de pureza, 99 % de e.e., 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.51 (dd, $J=2.06$, 0.81 Hz, 1 H), 8.91 (dd, $J=2.0$ 0.63 Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.69 - 8.72 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 1.10 - 1.22 (m, 3 H)

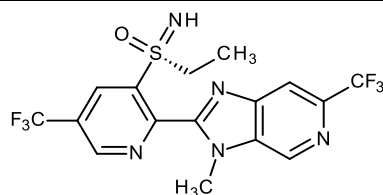
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm , Caudal: 1 ml/min, $\lambda_{\text{Max.}}$: 294 nm, Tiempo de ejecución: 10 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH, Iny. Vol.: 5 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH 1:1)
Composición	80	20

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 6.34	Tiempo de retención (min) ~7.29
Exceso de enantiómeros: 99 % (primer enantiómero eluyente)	

Ejemplo 40: Preparación de R-etil-imino-[2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]-oxo- λ^6 -sulfano.



A una disolución agitada de sal de [3-[(S) - etilsulfinil]-5-(trifluorometil) piridin-2-carboximidoil]amino] 4-nitrobenzenosulfonato (0.100 g, 70 % de pureza, 0.15 mmol) en MeCN (0.6 ml) se le añadió N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina a temperatura ambiente (0.029 g, 0.15 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para

obtener el compuesto del título (0.042 g, >99 % de e.e., 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.51 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.59 – 3.74 (m, 2 H), 1.18 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

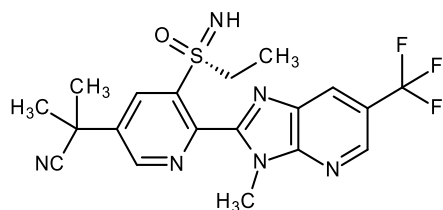
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max} : 270 nm; Tiempo de ejecución: 15 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en ETOH; Iny. Vol.: 5 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (Etanol+0.1 % de DEA)
Composición	60	40

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 6.7	Tiempo de retención (min) ~10.3
Exceso de enantiómeros: >99 % (1 ^{er} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 41: Preparación de R-2-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-2-metil-propanenitrilo



A una disolución agitada de sal de ácido 2-[(1R) -1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo [4,5-b]piridin-6-il]-2-metilpropanonitrilo 4-metilbencenosulfónico (0.200 g, 68 % de pureza, 0.31 mmol) en MeCN (0.63 ml) se le añadió a temperatura ambiente N2-metil-5- (trifluorometil)piridin-2,3-diamina (0.070 g, 0.35 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0.11 g, 98 % de pureza, 99.5 de e.e., 78 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.23 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 1.89 (d, J=5.3 Hz, 6 H), 1.14 - 1.17 (m, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 µm; Caudal: 1 ml/min; λMax.: 290 nm; tiempo de ejecución: 40 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 ul

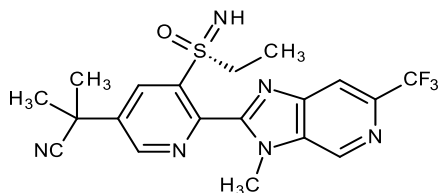
Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOH)
------------	----------------	------------

Composición	70	30

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 20.80	Tiempo de retención (min) ~27.45
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (1 ^{er} enantiómero eluyente, enantiómero opuesto por debajo de los límites de detección de HPLC)	

Ejemplo 42: Preparación de R-2-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-2-metil-propanenitrilo



A una disolución agitada de 2-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]-2-metil-propanenitrilo sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (0.200 g, 68 % de pureza, 0.31 mmol) en acetonitrilo (0.63 ml) se añadió a temperatura ambiente N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (0.070 g, 0.35 mmol) en un lote y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en

bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.070 g, 98 % de pureza, 99.5 % de e.e., 50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.28 (s, 1 H), 9.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.52 - 3.70 (m, 2 H), 1.89 (d, $J=5.1$ Hz, 5 H), 1.17 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

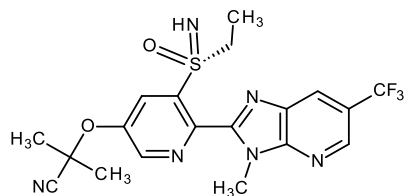
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max} : 290 nm, tiempo de ejecución: 40 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOH)
Composición	70	30

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 23.7	Tiempo de retención (min) ~29.60
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (1 ^{er} enantiómero eluyente, enantiómero opuesto por debajo de los límites de detección de HPLC)	

Ejemplo 43: Preparación de R-2-[[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]oxi]-2-metil-propanenitrilo



A una disolución agitada de sal de ácido 2-[(1R) -1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo [4,5-b]piridin-6-il] oxi-2-metil-propanonitrilo 4-nitrobenzenosulfónico (0.200 g, 79 % de pureza, 0.33 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió a temperatura ambiente N2-metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina (0.080 g, 0.36 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0.060 g, 95 % de pureza, 99.5 % de e.e., 38 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.86 - 8.90 (m, 2 H), 8.64 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 2 H), 1.88 (d, $J=2.7$ Hz, 6 H), 1.14 - 1.18 (m, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; $\lambda_{\text{Max.}}$: 290 nm; Tiempo

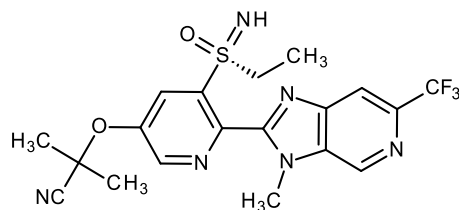
de ejecución: 10 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 ul

Fase móvil	% A (TBME)	% B (EtOH)
Composición	95	5

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 5.27	Tiempo de retención (min) ~4.64
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (1 ^{er} enantiómero eluyente, enantiómero opuesto por debajo de los límites de detección de HPLC)	

Ejemplo 44: Preparación de R-2-[[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]oxi]-2-metil-propanenitrilo



A una disolución agitada de sal de ácido 2-[(1R) -1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo [4,5-b]piridin-6-il] oxi-2-metil-propanonitrilo 4-nitrobenzenosulfónico (0.200 g, 79 % de pureza, 0.33 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió a temperatura ambiente N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (0.080 g, 0.36 mmol), y la mezcla de reacción se

calentó a 80 °C, y se agitó durante 24 h, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.070 g, 99 % de pureza, 99 % de e.e., 47 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.26 (s, 1 H), 8.89 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 8.26 – 8.30 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.52 – 3.69 (m, 2 H), 1.88 (d, $J=2.9$ Hz, 6 H), 1.12 – 1.19 (m, 3 H)

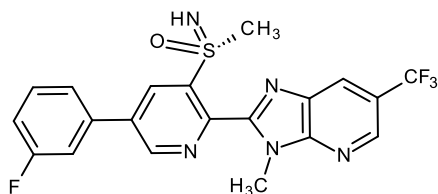
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: ; λ_{Max} : 274 nm; Tiempo de ejecución: 12 min; Preparación de la muestra: Iny. Vol.: 2 μl

Fase móvil	% A (TBME)	% B (Etanol+0.1 % de DEA)
Composición	90	10

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 5.73	Tiempo de retención (min) ~6.83
Exceso de enantiómeros: 99 %	

Ejemplo 45: Preparación de R-[5-(3-fluorofenil)-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-imino-metil-oxo- λ^6 -sulfano.



A una disolución agitada de la sal del ácido (1*R*)-6-(3-fluorofenil) -1-metil-1-oxo-isotiazolo [4,5-*b*] piridin-3-imina 4-nitrobencenosulfónico (0.200 g, 99 % de pureza, 0.42 mmol) en acetonitrilo (1.7 ml) se añadió a temperatura ambiente *N*2-metil-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (0.080 g, 0.42 mmol) en un lote y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 7 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.080 g, 99 % de pureza, 97 % de e.e., 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.39 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 8.75 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.66 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.67 (td, *J*=8.0, 6.2 Hz, 1 H), 7.41 (a d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 4.53 - 4.56 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.47 - 3.52 (m, 3 H)

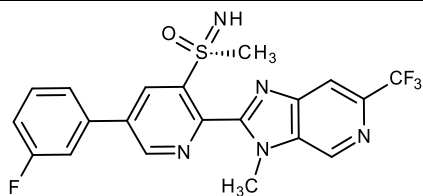
Método de análisis quiral: Columna: Celulosa LUX (4.6 mm x 250 mm) 3 µm; Caudal: 0.7 ml/min; λ Max.: 294 nm; Tiempo de ejecución: 25 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 10 µl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH)
Composición	75	25

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (S)	Segundo enantiómero eluyente (R)
Tiempo de retención (min) ~ 9.0	Tiempo de retención (min) ~10.71
Exceso de enantiómeros: 97 % (2 ^{do} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 46: Preparación de R-[5-(3-fluorofenil)-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-imino-metil-oxo-λ⁶-sulfano.



A una disolución agitada de sal de ácido 4-nitrobencenosulfónico de (1R)-6-(3-fluorofenil) -1-metil-1-oxo-isotiazolo [4,5-b] piridin-3-imina (0.200 g, 99 % de pureza, 0.42 mmol) en MeCN (1.7 ml) se le añadió N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina a ta (0.080 g, 0.42

mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.075 g, 99 % de pureza, 99 % de e.e., 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.39 (d, $J=2.08$ Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.75 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.88 (a d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 7.41 (a d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Celulosa LUX (4.6 mm x 250 mm) 3 μm ; Caudal: 0.7 ml/min; λ Max.: 275 nm; Tiempo de ejecución: 22 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en ETOH; Iny. Vol.: 10 μl

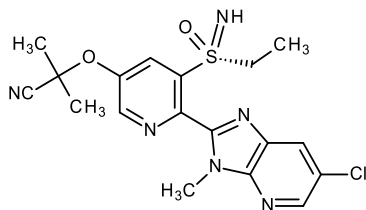
Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH)
Composición	75	25

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (S)	Segundo enantiómero eluyente (R)
Tiempo de retención (min) ~ 11.65	Tiempo de retención (min) ~13.54

Exceso de enantiómeros: 99 % (2 ^{do} enantiómero eluyente)

Ejemplo 47: Preparación de R-2-[[6-(6-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]oxi]-2-metil-propanenitrilo



A una disolución agitada de la sal del ácido 2-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxoisotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]oxi-2-metilpropanonitrilo 4-nitrobenzenosulfónico (0.200 g, 85 % de pureza, 0.35 mmol) en MeCN (1.4 ml) se añadió a la 5-cloro-N-2-metilpiridin-2,3-diamina (0.062 g, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C. Después de agitar durante 7 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice neutra usando ciclohexano y EtOAc como eluyente para producir el compuesto del título (0.900 g, 99 % de pureza, 99.2 % de e.e., 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 5 H), 1.88 (d, J=3.0 Hz, 6 H), 1.16 (t, J=7.4 Hz, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-Lux-Celulosa (4.6 mm x 250 mm) 3-5 µm; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max}..

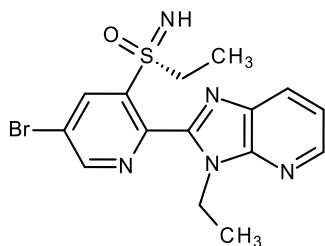
306 nm; Tiempo de ejecución: 30 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 10 ul

Fase móvil	% A (TBME)	% B (EtOH + 0.1 % de DEA)
Composición	95	5

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (S)	Segundo enantiómero eluyente (R)
Tiempo de retención (min) ~ 8.45	Tiempo de retención (min) ~11.59
Exceso de enantiómeros: 99.2 % (2 ^{do} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 48: Preparación de R-[5-bromo-2-(3-etilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano.



A una disolución agitada de (1R) -6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo [4,5-b] piridin-3-imina; se añadió ácido 4-nitrobenzenosulfónico (0.100 g, 99 % de pureza, 0.44 mmol) en MeCN (0.90 ml) a temperatura ambiente N2-etilpiridin-2,3-diamina (0.070 g, 0.49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro usando ciclohexano y EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.065 g, 96 % de pureza, >99 % de e.e., 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J=4.8, 1.50$ Hz, 1 H), 8.16 (dd, $J=8.0, 1.44$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 2 H), 3.72 (c, $J=7.1$ Hz, 2 H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.18 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

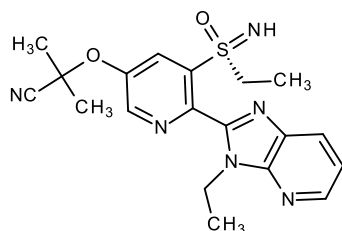
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; λ_{Max} : 294 nm; tiempo de ejecución: 25 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 7 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH 1:1)
Composición	70	30

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 12.37	Tiempo de retención (min) ~16.57
Exceso de enantiómeros: 99.5 % (1 ^{er} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 49: Preparación de R-2-[[6-(3-etilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]oxi]-2-metilpropanenitrilo



A una disolución agitada de 2-[(1*R*) -1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo [4,5-*b*]piridin-6-il] oxi-2-metilpropanonitrilo; se añadió ácido 4-nitrobencenosulfónico (0.100 g, 80 % de pureza, 0.17 mmol) en MeCN (1.0 ml) a la *N*2-etilpiridin-2,3-diamina (0.025 g, 0.18 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 7 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.045 g, 99 % de pureza, 99.3 % de e.e., 68 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.46 (dd, *J*=4.7, 1.41 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J*=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.13-4.23 (m, 2 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 1.87 (d, *J*= 6.0 Hz, 6 H), 1.30 - 1.35 (m, 3 H), 1.14 - 1.18 (m, 3 H)

Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-Lux-Celulosa(4.6 mm x 250 mm) 3-5 μm; Caudal: 1 ml/min; λ_{max}.:295

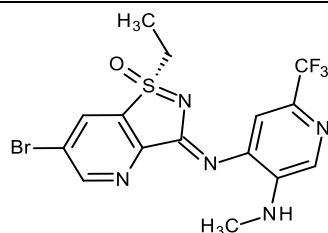
nm; Tiempo de ejecución: 30 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 4 ul

Fase móvil	% A (TBME)	% B (EtOH + 0.1 % de DEA)
Composición	95	5

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (S)	Segundo enantiómero eluyente (R)
Tiempo de retención (min) ~ 11.81	Tiempo de retención (min) ~13.14
Exceso de enantiómeros: 99.3 % (2 ^{do} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 50: Preparación de 4-[(Z)-[(1R)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilideno]amino]-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

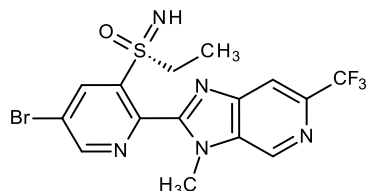


A una disolución agitada de (1R)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-imina sal de ácido 4-nitrobenzenosulfónico (0.100 g, 99 % de pureza, 0.22 mmol) en MeCN (0.45 ml) se añadió a la N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (0.047 g, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 8 h, la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.020 g, 99 % de pureza, 43 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.57 - 3.78 (m, 2 H), 2.64 (s a, 1 H), 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

Ejemplo 51: Preparación de R-[5-bromo-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano.



Se calentó a 80 °C una disolución de 4-[(Z)-[(1R)-6-bromo-1-etil-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilideno]amino]-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (0.040 g, 99 % de pureza) en MeCN (1.0 ml). Tras agitar durante 8 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice neutro utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0.025 g, 99 % de pureza, 99.5 % de e.e., 63 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1 H), 9.22 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.54 – 3.67 (m, 2 H), 1.15 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

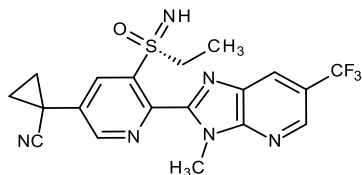
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (4.6 mm x 250 mm) 5 μm ; Caudal: 1 ml/min; $\lambda_{\text{Max.}}$: 274 nm; Tiempo de ejecución: 25 min; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en EtOH; Iny. Vol.: 5 μl

Fase móvil	% A (n-Hexano)	% B (EtOAc +EtOH 1:1)
Composición	70	30

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (S)	Segundo enantiómero eluyente (R)
Tiempo de retención (min) ~ 10.4	Tiempo de retención (min) ~ 17.14
Exceso de enantiómeros: 99.5 % (2 ^{do} enantiómero eluyente)	

Ejemplo 52a: Preparación de R-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Etapa 1: A una suspensión de 5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-N'-hidroxipiridina-2-carboxamidina (2.995 g, 97 % de pureza, >99.5 % de e.e., 10.4 mmol) en THF seco (13.2 ml) se añadió TEA (1.53 ml, 10.95 mmol). A esta suspensión se añadió lentamente una disolución 2.0 M de *p*TsCl en THF seco (5.2 ml, 10.5 mmol) a ta. Tras agitar durante 24 h, el precipitado formado (Et₃N.HCl) se filtró y se lavó sobre filtro con una cantidad mínima de THF. El producto intermedio [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato se obtuvo como una disolución al 19.4 % en THF (95 % de rendimiento aproximado) que podía almacenarse y usarse en la siguiente etapa sin aislamiento (véase el ejemplo 23 para el aislamiento como un sólido).

Etapa 2: A una disolución del producto intermedio preparado en la etapa 1 (11.16 g, 19.4 % de concentración, 5.00 mmol) se añadió sulfolano seco (5.0 ml). A continuación, se eliminó el THF a presión reducida (40 °C, 20 mbar) y se añadió metanol (5.0 ml) seguido de N2-metil-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (1.06 g, 99 % de pureza, 5.50 mmol). La disolución marrón resultante se agitó a 70 °C durante 22 h. A continuación, se eliminó el metanol a presión reducida (50 °C, 20 mbar), la mezcla restante se enfría a ta y se añade agua (11 ml) mientras se agita enérgicamente. Tras agitar durante 2 h y envejecer durante una h adicional, el

precipitado se filtró, se lavó sobre filtro con sulfolano/agua 3:7 (5 ml) y agua (2 x 5 ml). A continuación, el precipitado se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (1.605 g, 95 % de pureza, >99.5 % de e.e., 70 % de rendimiento) como un polvo gris. En los licores madre y de lavado quedaron otros 0.48 g del compuesto del título (22 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, Disolvente) δ 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 2 H), 3.82 - 3.98 (m, 4 H), 8.31 (d, J=1.45 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H)

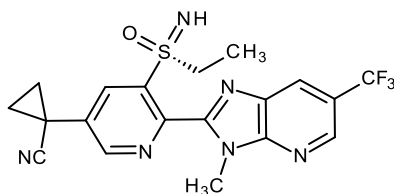
Método de análisis quiral: Columna: Chiralpack-IG (0.46 cm x 10 cm) 3 μm ; Caudal: 2 ml/min; λ_{Max} : 290 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en MeOH; Iny. Vol.: 2 μl

Fase móvil	% A (CO ₂)	% B (MeOH)
Composición	75	25

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 2.35	Tiempo de retención (min) ~ 3.43
Exceso de enantiómeros: >99.5 % (1 ^{er} enantiómero eluyente, el otro enantiómero por debajo de los límites de detección)	

Ejemplo 52b: Preparación de R-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Siguiendo un proceso análogo al del ejemplo 52a, la etapa 2 podría realizarse en las siguientes condiciones alternativas:

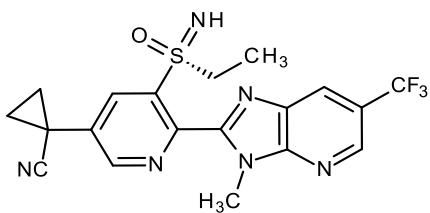
Anisol/MeOH (1:1), 80 °C, 16 h: 92 % de rendimiento

Benzonitrilo/MeOH (1:1), 80 °C, 12 h: 91 % de rendimiento

Sulfolano/nPrOH (1:1), 80 °C, 10 h: 85 % de rendimiento

Anisol/etilenglicol (1:1), 80 °C, 22 h: 91 % de rendimiento

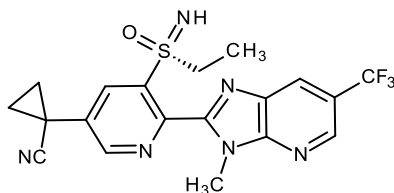
Ejemplo 52c: Preparación de R-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato (1.108 g, 97 % de pureza, >99.5 % de e.e., 2.49 mmol) y N2-metil-5-(trifluorometil) piridina-2,3-

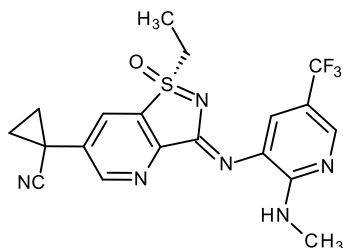
diamina (0.523 g, 98 % de pureza, 2.68 mmol) en MeCN (5.0 ml) se calentó al 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el precipitado formado (TsOH.NH₃) se filtró y se lavó sobre filtro con MeCN. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (1.21 g, 75 % de pureza, >99.5 % de e.e., 84 % de rendimiento).

Ejemplo 52d: Preparación de R-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Una disolución de 1-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (88.8 mg, 97 % pureza, 0.200 mmol) y N2-metil-5-(trifluorometil) piridina-2,3-diamina (41.6 mg, 99 % de pureza, 0.216 mmol) en MeCN seco (0.40 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se eliminó a presión reducida. El análisis del residuo bruto con NMR cuantitativo utilizando trimetoxibenceno como patrón interno indicó la formación del compuesto del título (78.9 mg, 91 % de rendimiento).

Ejemplo 53: Preparación de 1-[(1R,3Z)-1-etil-3-[[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]imino]-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo

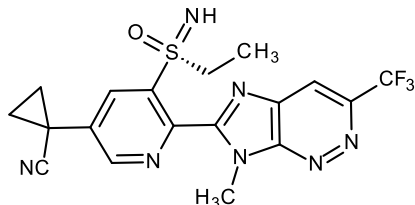


A una disolución de 1-[(1R)-1-etil-3-imino-1-oxo-isotiazolo[4,5-b]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (0.220 g, 0.509 mmol) y N2-metil-5-(trifluorometil) piridina-2,3-diamina (0.115 g, 0.598 mmol) en sulfolano seco (1.1 ml) se añadió TEAS (13 ml, 0.097 mmol). La disolución resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se extinguió añadiendo NaHCO₃ acuoso saturado e iPrOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La disolución se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (agua/MeCN como fase móvil) para obtener el compuesto del título (0.182 g, 95 % de pureza, 78 % de rendimiento) como sólido blanco esponjoso.

¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 9.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.1, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (c, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.3

Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 156.50, 155.87, 154.50, 154.21, 140.94 - 140.39 (m, 1C), 135.27, 130.72, 130.16, 128.44, 125.16 (d, $J = 271.3$ Hz, 1C), 123.05 (a d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 121.16, 112.04 (c, $J = 31.2$ Hz, 1C), 47.92, 27.86, 19.48, 18.95, 11.93, 7.00

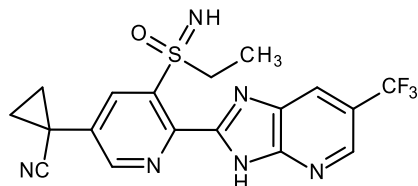
Ejemplo 54: Preparación de R-1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo [4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato (201 mg, 95 % de pureza, 0.441 mmol) y N3-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3,4-diamina (102 mg, 0.529 mmol) en MeCN (0.9 ml) se calentó a 80 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc y ciclohexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (52.7 mg, 27 % de rendimiento) como un polvo gris.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (td, $J=7.27$, 1.82 Hz, 3 H), 1.71 (s a, 2 H), 2.07 (s a, 2 H), 3.61 - 3.93 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 8.18 (d, $J=1.82$ Hz, 1 H), 8.37 (a d, $J=1.82$ Hz, 1 H), 9.02 (a d, $J=1.82$ Hz, 1 H)

Ejemplo 55: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo

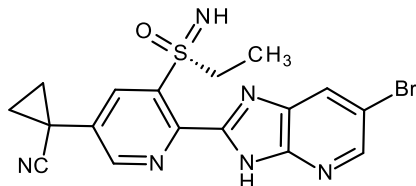


Se calentó una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfinil-2-piridil]metileno]amino] 4-nitrobenzenosulfonato (259.5 mg, 89 % de pureza, 0.499 mmol) y N2-metil-5-(trifluorometil) piridina-2,3-diamina (102.6 mg, 95 % de pureza, 0.550 mmol) en MeOH seco (1.0 ml) en un vial cerrado a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el precipitado resultante se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (204 mg, 77 % de pureza, 75 % de rendimiento) como un polvo gris. Para fines analíticos, se purificó una pequeña parte (hasta >95 % de pureza) mediante HPLC de fase inversa (agua/MeCN como eluyentes).

¹H RMN (600 MHz, METANOL-d₄) δ 1.35 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 1.96 - 2.04 (m, 2 H) 3.80 - 4.17 (m, 2 H) 8.35 (s a, 1 H) 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H); ¹³C RMN (151 MHz, DMSO-d₆) δ 7.5 (s, 1 C) 11.7 (s, 1 C) 19.1 (d, J=15 Hz, 1 C) 51.2 (s, 1 C) 120.1 (c, J=32 Hz, 1 C) 121.2 (s, 1 C) 124.5 (c, J=272 Hz, 1 C) 134.5

(s, 1 C) 136.7 (s, 1 C) 139.5 (s, 1 C) 141.5 (s, 1 C) 146.3 (s, 1 C) 148.7 (s, 1 C) 152.7 - 155.2 (m, 1 C)

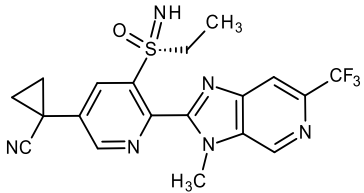
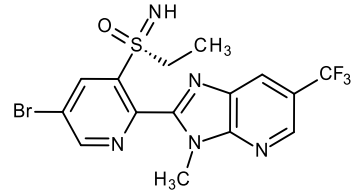
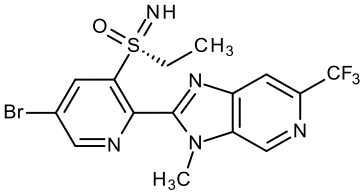
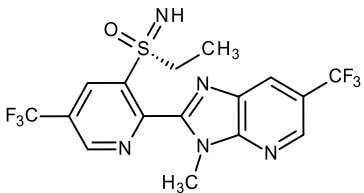
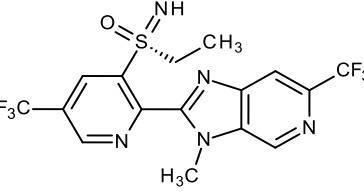
Ejemplo 56: Preparación de R-1-[6-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



Una disolución de [(Z)-[amino-[5-(1-cianociclopropil)-3-[(R)-etilsulfinil]-2-piridil]metilen]amino] 4-metilbencenosulfonato (203 mg, 95 % de pureza, 0.445 mmol) y 2,3-diamino-5-bromopiridina (104 mg, 97 % de pureza, 0.534 mmol) en MeCN (0.9 ml) se calentó en una vial cerrado a 80 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc y ciclohexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (99 mg, 83 % de pureza, 43 % de rendimiento) como un polvo gris.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 2 H), 3.87 - 4.16 (m, 2 H), 7.77 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.13 (d, J=2.2 Hz, 1 H)

Tabla P: Compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con la presente invención

Entrada	Nombre IUPAC	Estructura
P-1	1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo	
P-2	[5-bromo-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano	
P-3	[5-bromo-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano	
P-4	etil-imino-[2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]-oxo- λ^6 -sulfano	
P-5	etil-imino-[2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-3-piridil]-oxo- λ^6 -sulfano	

	oxo- λ^6 -sulfano	
P-6	2-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-2-metil-propanonitrilo	
P-7	2-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-2-metil-propanonitrilo	
P-8	2-[[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]oxi]-2-metil-propanonitrilo	
P-9	2-[[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]oxi]-2-metil-propanonitrilo	

P-10	[5-(3-fluorofenil)-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-imino-metil-oxo- λ^6 -sulfano.	
P-11	[5-(3-fluorofenil)-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-imino-metil-oxo- λ^6 -sulfano.	
P-12	2-[[6-(6-cloro-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]oxi]-2-metilpropanenitrilo	
P-13	[5-bromo-2-(3-etilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano.	
P-14	2-[[6-(3-etilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]oxi]-2-metilpropanenitrilo	
P-15	1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1H-imidazolo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-imino-metil-oxo- λ^6 -sulfano.	

	piridil]ciclopropanocarbonitri lo	
P-16	1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitri lo	
P-17	1-[6-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(etilsulfonimidoil)-3-piridil]ciclopropanocarbonitri lo	

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.